

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO	(12) A1
(21)	469.098	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	1 ABRIL 1978	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta

PATENTE DE INVENCION

(13) PRIORIDADES:	(14) FECHA	(15) PAIS
(16) NUMERO		
36653/1976	31 Marzo 1976	Japón
129932/1976	27 Octubre 1976	"
146795/1976	6 Diciembre 1976	"

(17) FECHA DE PUBLICIDAD	(18) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(19) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	457.406

(20) TITULO DE LA INVENCION

"Procedimiento de producción de derivados uracilo"

(21) SOLICITANTE (S)

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

27 Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka, Japón

(22) INVENTOR (ES)

Osamu Miyashita, Koichi Matsumura, Hiroshi Shimadzu y Naoto Hashimoto

(23) TITULAR (ES)

(24) REPRESENTANTE

M. Curell Suñol

F 5058 (division.)
EX-JA-II

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

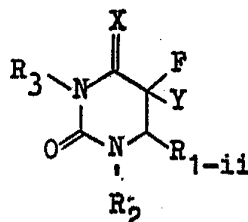
por VEINTE años

solicitada en España a favor de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., de nacionalidad japonesa, domiciliada en 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka, Japón, por "Procedimiento de producción de derivados uracilo", con prioridad de las solicitudes japonesas 36653/1976, 129932/1976 y 146795/1976 de fechas 31 Marzo 1976, 27 Octubre 1976 y 6 Diciembre 1976, respectivamente. - - - - -

10.

MEMORIA DESCRIPTIVA


Esta invención se refiere a un procedimiento de producción de nuevos compuestos que tienen la fórmula: - - -



(V)

15.

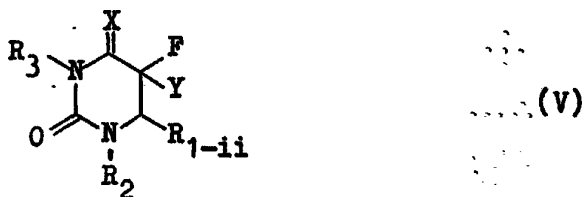
(en que X es O ó NH; R_{1-ii} es un grupo hidroxilo o mercapto eterificado o un grupo amino que puede estar opcionalmente substituido; R₂ y R₃, respectivamente, significan H, alquilo


inferior o ; e Y es un grupo carboxilo esterificado o amidado o CN). Los compuestos (V) son capaces de prolongar la vida de los animales que tienen carcinomas y/o tienen actividad antivírica, para citar sólo algunas de sus propiedades útiles. - - - - -

5.

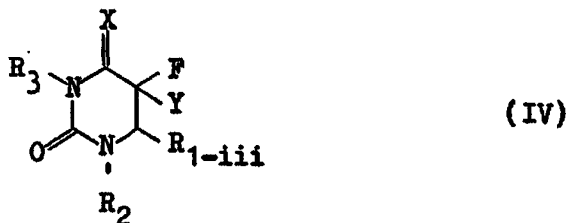
Esta invención se refiere, más particularmente, al método descrito a continuación. - - - - -

Método para producir un compuesto de la fórmula: -



10. (en que X es O ó NH; Y es un grupo carboxilo esterificado o amidado o CN; R_{1-ii} es un grupo hidroxilo o mercapto esterificado o un grupo amino que puede estar opcionalmente sustituido; y R₂ y R₃, respectivamente, significan H, alquilo inferior o ) - - - - -

que comprende someter un compuesto de la fórmula: - - - - -



(en que R_{1-iii} es un grupo hidroxilo o mercapto que puede estar opcionalmente esterificado o esterificado; y los otros símbolos tienen los mismos significados que se han definido anteriormente) a esterificación, tioesterificación o aminación.

5. El grupo carboxilo esterificado Y puede representarse por medio de la fórmula $COOY'$ en que Y' puede ser por ejemplo un grupo alquilo acíclico o cíclico de 1 a 18 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, ciclobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, heptilo, octilo, octadecilo, ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-metilciclohexilo, etc.) o alqueno (por ejemplo alilo). Estos grupos alquilo pueden estar substituidos, por ejemplo, por halógeno, alcoxi (2-etilo, 2,2,2-trifluoetilo, 2-etoxietilo, etc.). E Y' puede también ser un grupo aralquilo de 7 ó 8 átomos de carbono (por ejemplo, bencilo, fenetilo) o un grupo arilo de 6 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, o-, m-, p-cresilo, o-, m-, p-clorofenilo, 2,3-, 2,4-, 3,5-dimetilfenilo). - - -
- 10.
- 15.

- El grupo carboxilo amidado Y puede ser por ejemplo un grupo amido insubstituido o un grupo amido mono- o disubstituido. Por ejemplo, puede mencionarse un grupo carboxilo amidado por una amina que está mono- o disubstituida con, por ejemplo, alquilo(s) con de 1 a 8 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo y propilo, butilo, pentilo, hexilo y octilo y sus isómeros), alquilo(s) como anteriormente y substituido(s) por hidroxilo, halógeno o cicloalquilo (por ejemplo
- 20.
- 25.

- 2-hidroxietilo, 2-cloroetilo, ciclopropilmetilo, etc.). Pueden también mencionarse un grupo carboxilo amidado por una amina que está mono- o disubstituida con cicloalquilo(s) (por ejemplo ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.),
5. aralquilo(s) (por ejemplo bencilo, fenetilo, etc.), grupo(s) aromático(s) con de 6 a 8 átomos de carbono (por ejemplo fenilo, o-, m-, p-tolilo, o-, m-, p-metoxifenilo, o-, m-, p-etoxifenilo, o-, m-, p-clorofenilo, o-, m-, p-fluofenilo, o-, m-, p-trifluometilfenilo, 2,3-, 3,4-, 3,5-xililo, etc.).
10. Y puede ser además un grupo carboxilo amidado por aminas heterocíclicas que contienen nitrógeno y que tienen de 2 a 5 átomos de carbono (por ejemplo aciridina, acetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, N'-metilpiperacina, etc.). Como grupos hidroxilo eterificados R_{1-ii} y R_{1-iii} pueden mencio-
15. narse un grupo alcoxi o cicloalcoxi de 1 a 18 átomos de carbono (por ejemplo metoxi, etoxi y propoxi, butoxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, deciloxi y octadeciloxi, así como sus isómeros, ciclopropilmetoxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, 2-metilciclohexiloxi), un grupo
20. alcoxi sustituido (por ejemplo hidroxietoxi, cloroetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, trifluoetoxi), alqueniloxi (por ejemplo aliloxi, ciclohexeniloxi), alquiniloxi (por ejemplo propargiloxi, 3-butiniloxi, 2-butiniloxi), aralquiloxi (por ejemplo benciloxi, p-clorobenciloxi, p-fluobenciloxi, feneti-
25. loxi), un grupo ariloxi de 6 a 8 átomos de carbono (por ejemplo fenoxi, o-, m-, p-toliloxi, o-, m-, p-clorofenoxi, 2,3-, 2,4-, 3,5-dimetilfenoxi, o-, m-, p-metoxifenoxi, o-, m-,

p-etoxifenoxi, p-fluofenoxi, o-, m-, p-trifluometilfenoxi), etc. Como grupos mercapto esterificados R_{1-ii} y R_{1-iii} pueden mencionarse los grupos mercapto esterificados correspondientes a los grupos hidroxilo esterificados mencionados anteriormente así como beta-naftilmercapto. - - - - -

5. Como grupo hidroxilo esterificado R_{1-iii} pueden mencionarse grupos aciloxi alifáticos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo formiloxi, acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutiriloxi, trifluoacetiloxi, tricloroacetiloxi, dicloroacetiloxi, monocloroacetiloxi, etc.), grupos aciloxi aromáticos (por ejemplo benzoiloxi, p-metilbenzoiloxi, p-clorobenzoiloxi, p-metoxibenzoiloxi, etc.), grupos aciloxi aromático-alifáticos (por ejemplo fenilacetiloxi) y grupos sulfoniloxi (por ejemplo p-toluensulfoniloxi, metansulfoniloxi). - - - - -

10. Como ejemplos del grupo mercapto esterificado R_{1-iii} pueden mencionarse acetiltió y benzoiltió. - - - - -

El grupo amino sustituido R_{1-ii} está constituido por grupos amino mono- o disustituidos, ejemplificándose los sustituyentes por alquilos de 1 a 7 átomos de carbono (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo, pentilo y hexilo así como sus isómeros, ciclopropilmetilo, alilo, etoxicarbonilmetilo), grupos aralquilo (por ejemplo bencilo, fenetilo), grupos cicloalquilo (por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo), grupos fe-

20. 25.

nilo y fenilo substituidos por alquilos inferiores (por ejemplo metilo, etilo) o grupos alcoxi inferiores. Los grupos heterocíclicos que contienen nitrógeno de 4 a 6 miembros (por ejemplo acetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperacino) se hallan también incluidos en la categoría del grupo amino substituido R_{1-ii} . Como ejemplos del grupo amino substituido R_{1-ii} pueden mencionarse metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, pentilamino, hexilamino, alilamino, etoxicarbonilamino, ciclopropilmetilamino, ciclobutilamino,

5. 10. no, anilino, toluidino y anisidino. - - - - -

Los grupos alquilo inferior R_2 y R_3 pueden ser cada uno metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilo, por ejemplo. - - - - -

15. 20. Dado que el compuesto tiene carbonos asimétricos en las posiciones 5 y 6 pueden existir dos isómeros que tienen un átomo de hidrógeno en configuración cis- o trans- respecto al átomo de flúor en la posición 5 y, con respecto a cada isómero, pueden existir las formas d ó l de los isómeros ópticos. Por ello, el compuesto incluye cada uno de los isómeros y una mezcla de por lo menos dos géneros del isómero.

El procedimiento según esta invención se describirá a continuación en detalle. - - - - -

El compuesto (V) puede producirse por reacción de un compuesto (IV) con un alcohol, tiol o amina primaria o secundaria que puede representarse por $R_{1-ii}H$. Esta reacción se conoce en general como reacción de substitución nucleófila y el reactivo nucleófilo $R_{1-ii}H$ puede elegirse dentro de una amplia gama de compuestos que llevan un átomo de hidrógeno activo. - - - - -

5.

Como ejemplos del alcohol empleable en esta reacción pueden mencionarse los alcoholes de 1 a 18 átomos de carbono (por ejemplo metanol, etanol, 2,2,2-trifluoetanol y propanol, butanol, alcohol amílico, hexanol, ciclohexanol, octanol, alcohol decílico, alcohol octadecílico, así como sus isómeros), alcoholes aralquílicos de 7 ó 8 átomos de carbono (por ejemplo alcohol bencílico, alcohol fenético, alcohol o-, m-, p-anísico, alcohol o-, m-, p-cloro- ó fluobencílico), alcoholes aromáticos de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo fenol, o-, m-, p-cresol, o-, m-, p-clorofenol, alfa- y beta-naftol), alcoholes alquénlicos (por ejemplo alcohol alílico), alcoholes alquínlicos (por ejemplo alcohol propargílico), etc. - - - - -

10.

15.

20.

Como ejemplos del tiol empleable a los fines de esta tioeterificación pueden mencionarse los tioles correspondientes a los alcoholes anteriormente mencionados. Hay casos en que dicha eterificación o tioeterificación pueden realizarse con ventaja en presencia de un catalizador ácido (por ejemplo ácidos inorgánicos y orgánicos fuertes, por ejemplo

25.

- cloruro de hidrógeno, fluoruro de hidrógeno anhidro, ácido sulfúrico concentrado, ácido metansulfónico, ácido p-toluen-sulfónico, ácido trifluoacético, etc.); ácidos de Lewis, por ejemplo trifluoruro de boro, cloruro de zinc, cloruro de tita-
5. nio, etc.). - - - - -

- La eterificación y la tioeterificación pueden rea-
lizarse en presencia de un disolvente. El disolvente puede
ser el alcohol o tiol que se emplea como reactivo de eterifi-
cación o tioeterificación, aunque puede hacerse uso también
10. de otros disolventes, tales como hidrocarburos halogenados
(por ejemplo diclorometano, cloroformo, tetracloruro de car-
bono, tetracloroetano, triclorofluometano), éteres (por ejem-
plo etiléter, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano),
hidrocarburos aromáticos (por ejemplo benceno, tolueno, xile-
15. no, clorobenceno), etc. - - - - -

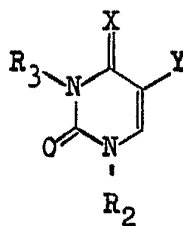
- Hay casos en que esta eterificación o tioeterifica-
ción pueden realizarse ventajosamente mientras se elimina el
agua, el alcohol o subproducto similar por medio de un proce-
so convencional o por medios tales como destilación azeotró-
20. pica, gel de sílice, tamiz molecular, Na_2SO_4 ó MgSO_4 . Debe
entenderse que, en el curso de esta reacción de eterificación,
cuando Y es un grupo carboxilo esterificado, puede tener lu-
gar una transesterificación en Y y, cuando Y es un grupo cia-
no, puede convertirse en un grupo carboxilo esterificado. -

25. Como ejemplos de la amina primaria o secundaria em


- pleable a los fines de dicha reacción de aminación pueden mencionarse las aminas correspondientes a $R_{1-ii}H$. Si bien la reacción de aminación puede realizarse de la misma manera que dichas esterificación y tioeterificación, R_{1-iii} en el compuesto (IV) de partida es preferentemente un grupo aciloxi. Si bien las reacciones de esterificación, tioeterificación y aminación pueden todas realizarse satisfactoriamente a temperatura ambiente, las reacciones pueden realizarse bajo calentamiento a una temperatura que no exceda de unos 120°C.

- Acabada la reacción, el compuesto (V) así producido puede aislarse y purificarse de la mezcla de reacción por medio de un proceso conocido en sí. Por ejemplo, el disolvente puede separarse por destilación bajo presión reducida para recuperar el compuesto deseado y el último puede purificarse adicionalmente por recristalización o cromatografía.

El compuesto (IV) de partida puede producirse, por ejemplo, por fluoración del compuesto (III)



(III)

- (en que X es O ó NH, R₂ y R₃ significan respectivamente, H, alquilo inferior o  e Y es un grupo carboxilo esterifica

do o amido o CN). - - - - -

5. Como ejemplos del alcohol empleable en esta reacción pueden mencionarse los alcoholes o los cicloalcoholes de 1 a 8 átomos de carbono (por ejemplo metanol, etanol y propanol, butanol, pentanol, hexanol y octanol así como sus isómeros, ciclopentanol y ciclohexanol) y alcoholes sustituidos (por ejemplo trifluoetanol, tricloroetanol, etilenglicol, trimetilenglicol, epíclorhidrina, monometiléter de etilenglicol, monoetiléter de etilenglicol, monometiléter de dietilenglicol, monoetiléter de dietilenglicol, etc.): - - -

15. Como ácido carboxílico empleable a los fines de esta reacción pueden mencionarse los ácidos carboxílicos que tienen hasta 4 átomos de carbono (por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido ciclopropancarboxílico, ácido ciclobutancarboxílico) y sus ácidos carboxílicos correspondientes substituidos por ejemplo con halógeno (por ejemplo ácido trifluoacético, ácido pentafluopropiónico). - - - - -

20. El agua, el alcohol o el ácido carboxílico empleables para los fines de esta reacción pueden elegirse también para que actúen de disolvente. - - - - -

En esta reacción, la parte residual de la molécula formada por substracción de H del grupo OH en la molécula de agua, el alcohol o el ácido carboxílico empleados, se intro

duce en el compuesto (IV) como R_{1-i} . - - - - -

5. Cuando esta reacción se realiza en presencia de una mezcla de dos o más miembros del grupo que comprende agua, alcohol y ácido carboxílico puede producirse una mezcla de los compuestos (IV) que lleven diferentes residuos como R_{1-i} o uno de los compuestos (IV) posibles como producto predominante. - - - - -

10. Esta reacción de fluoración puede realizarse por medio de un agente fluorante. Como ejemplos de dicho agente fluorante pueden mencionarse las fluosulfurhipofluoritas, tales como pentafluosulfurhipofluorita; las fluo-alquilo inferior (de 1 a 6 átomos de carbono)-hipofluoritas, tales como trifluometilhipofluorita, perfluopropilhipofluorita, perfluoisopropilhipofluorita, perfluo-terc-butilhipofluorita, 15. monoclorohexafluopropilhipofluorita y perfluo-terc-pentilhipofluorita, etc.; y los compuestos difluoroxi, tales como 1,2-difluoroxidifluoetano y difluoroxidifluometano. También puede emplearse con éxito flúor molecular. Cuando se emplea un agente fluorante gaseoso, tal como flúor molecular, se diluye preferentemente con un gas inerte, tal como nitrógeno o 20. argón, antes de introducirlo en el sistema de reacción. Entre los agentes fluorantes preferidos se hallan el flúor gaseoso y la trifluometilhipofluorita. El agente fluorante puede emplearse en la proporción de 1 a unos 10 equivalentes mo- 25. lares, preferentemente de unos 1,1 a 4 equivalentes molares

y más preferentemente de unos 1,2 a 2,5 equivalentes molares, en base en el compuesto (III). - - - - -

5. La temperatura de reacción puede ser de la gama de unos -78°C a $+40^{\circ}\text{C}$, preferentemente de la gama de unos -20°C a $+30^{\circ}\text{C}$ y, más preferentemente de la gama de unos $+14^{\circ}\text{C}$ a $+30^{\circ}\text{C}$. - - - - -

10. El compuesto (III) producido de la anterior manera puede separarse fácilmente de la mezcla de reacción de una forma convencional en sí. Por ejemplo, el compuesto (IV) puede recuperarse por separación del disolvente bajo presión reducida. Un proceso alternativo que es practicable en ciertos casos comprende añadir un agente reductor (por ejemplo NaHSO_3) a la mezcla de reacción para eliminar el subproducto oxidante, neutralizar la mezcla de reacción con NaHCO_3 , CaCO_3 15. ó MgCO_3 , filtrarla para eliminar los insolubles y eliminar el disolvente del filtrado por destilación bajo presión reducida. El producto así obtenido puede purificarse además por cualquiera de los procesos rutinarios (por ejemplo recristalización, cromatografía en gel de sílice o alúmina, etc.). -

20. El compuesto (III) puede producirse fácilmente por procesos conocidos, por ejemplo mediante los métodos descritos en la siguiente literatura, o mediante métodos análogos a los mismos: - - - - -

1) G.W. Whitehead. J. Am. Chem. Soc., 74, 4267(1952) - - - -

- 2) H. L. Wheeler, T. B. Johnson, C. O. Johns, Am. Chem. J.,
37, 392(1907) - - - - -
- 3) V. G. Nemets, B. A. Ivin., Zhurnal Obshchei Khimii, 35,
1299(1965) - - - - -
5. 4) J. Klosa, J. Pr. Chem., 26, 43(1964) - - - - -
- 5) T. B. Johnson, Am. Chem. J. 42, 514(1909) - - - - -
- 6) M. Prystaš, F. Šorm, Collect. Czech, Chem. Comm. 31
3990(1966) - - - - -
- 7) T. L. V. Ulbricht, T. Okuda, C. C. Price, Org. Synth.
10. Coll. Vol. 4, 566(1963). - - - - -

Los compuestos (V) son valiosos puesto que no sólo despliegan una potente actividad inhibidora contra el crecimiento y la multiplicación de células tumóricas, por ejemplo en la línea celular KB (las células cultivadas derivadas de carcinoma humano de nasofaringe), la línea de células C-34 (las células fibroplásticas del riñón de ratón) y la línea de células AC (las células del astrocitoma de la rata) sino que ejercen también una acción prominente de prolongación de la vida sobre el ratón leucémico (P-388, L-1210). Los compuestos (V) inhiben el crecimiento y la multiplicación de varias células tumóricas en mamíferos (tales como ratas, ratones y seres humanos) y tienen un efecto prolongador de la vida en

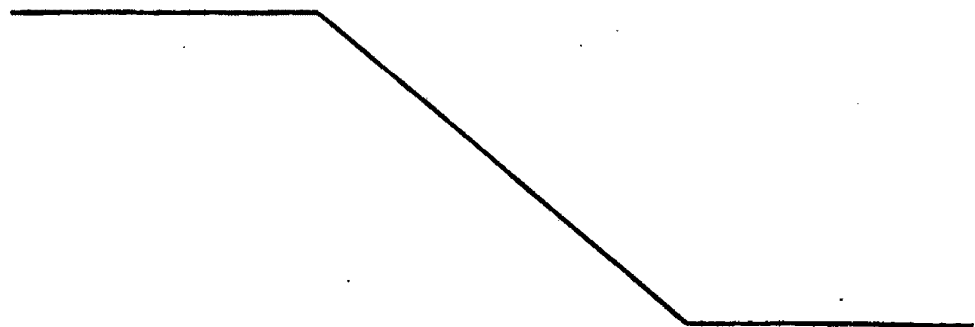
15.

20.

2 a 5 átomos de carbono, R_1 es un grupo hidroxilo eterificado de 1 a 8 átomos de carbono y tanto R_2 como R_3 son H. - -

1) Proceso de ensayo del efecto prolongador de la vida en la leucemia P 388 en ratones.

5. Se implantó 1/10 ml de fluido ascítico diluido que contenía 1×10^5 células en ratones EDF₁ que pesaban de 18 a 25 g. Se inyectó una suspensión del compuesto de ensayo intraperitonealmente a un volumen constante de 0,1 ml/10 g de peso corporal. Como método experimental detallado se adoptan
10. los Protocols for Screening Chemical Agents (Geran, R. I., Greenberg, N. H., Macdonald, M. M., Schumacher, A. M., and Abbott, B. J.: Protocols for Screening Chemical Agents and Natural Products against Animal Tumors and Other Biological Systems. Cancer Chemotherapy Rept., 3 (Part 3) 7, 1972). - -
15. Los resultados se registran de acuerdo con el valor T/C % calculado sobre la base de tiempo medio de supervivencia de los animales tratados con respecto a los animales de control. - - - - -



Resultados de los ensayos:

<u>Compuesto</u>	<u>Dosis</u> <u>(mg/kg/día)</u>	<u>T/C (%)</u>
5-fluo-6-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo	200	243
	100	217
	50	208
6-etoxi-5-fluo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo	200	160
	100	143
	50	130

2) Efectos inhibidores sobre la multiplicación de las células tumóricas.

Proceso de ensayo:

5. (1) Inhibición de la multiplicación de las células KB

Se suspendieron 2×10^4 células en 1 ml de Medio Esencial Mínimo Eagle (MEM) + 10% de suero fetal de bovino (MEM·10 Fcs) y se sembró en una cápsula de vidrio (d = 1,8 cm) que contenía una placa redonda (d = 1,5 cm). - - - - -

10. Al primer día de después de la siembra, se sacaron tres placas (por grupo de ensayo) y se transfirieron a una cápsula única de vidrio (d = 4,5 cm) que contenía 5 ml de MEM·10 Fcs con una concentración variable del compuesto. Al cuarto día después de la siembra, se determinó mediante un contador Coulter el número de células por placa (3 placas para cada nivel de concentración). El resultado se expresó en concentración de la droga que daba un conteo de células de

15.

50% (DE₅₀) tomando como 100% el número medio de células para el grupo de control (no medicado) del cuarto día. - - - - -

(2) Inhibición de la inducción de multiplicación de células en células C34 infectadas con BAV3

5. Se suspendieron 1×10^5 células en 1 ml de MEM Eagle + 10% de suero fetal de bovino (MEM-10 Fcs) y se sembró en una cápsula de vidrio (d = 1,8 cm) que contenía una placa redonda (d = 1,5 cm). - - - - -

10. Al segundo día después del sembrado se realizó la infección (37°C, 120 min) (pseudoinfección o infección por virus; en el último caso multiplicidad de infección por célula = 100 - 200 PFU/célula). Después de esta operación se tomó un grupo de ensayo (3 placas) y se transfirió a una cápsula de vidrio (d = 4,5 cm) que contenía 5 ml de MEM-2 Fcs y que contenía cada concentración de compuesto. - - - - -

15. Al sexto día después del sembrado se determinó con un contador Coulter el número de células por placa. Para cada grupo experimental se calculó la diferencia en todos los miembros entre células infectadas con virus (V) y células pseudoinfectadas (M). El resultado se expresó en la concentración de la droga que daba un valor (V-M) de 50% (DE₅₀) tomando el grupo de control (no medicado) como 100%. - - - - -

(3) Inhibición de la multiplicación de células AC

Se sembraron 1×10^5 células AC (2 ml de MEM Eagle,

- con 10% de suero fetal de bovino) en una cápsula Falcon (diámetro interior 3,5 cm). A la hora 24, se substituyó el medio de cultivo anterior con un contenido de concentración variable de droga. El número de células se determinó al tercer día después de la substitución del medio. El efecto farmacológico se expresó en DE₅₀ (dando la concentración de la droga un conteo de células de 50% para el grupo tratado, tomándose como 100 el número de células para el grupo de control).
- 5.

Resultados de ensayo:

<u>Compuesto</u>	<u>Inhibición del crecimiento de células</u>	<u>DE₅₀ (gamma/ml)</u>
5-fluo-6-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo	KB AC C34 infectadas con BAV3	3 0,12 0,023
5-fluo-6-etoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo	KB C34 infectadas con BAV3	2,8 0,023

Ejemplo 1

10. En 400 ml de agua se suspenden 15,04 g (80 mmoles) de monohidrato de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo y la suspensión se agita vigorosamente a temperatura ambiente. Entonces se hace pasar a través de la suspensión una corriente de flúor gaseoso previamente diluido con nitrógeno a una relación de flúor a nitrógeno de 1:3 (V/V), al caudal de unos 45 ml por minuto, durante un pe
- 15.

- ríodo de 6,6 horas, en el cual tiempo el sistema de reacción se enfría con agua de tanto en tanto de modo que la temperatura de reacción no sobrepase los 28°C (consumo de flúor = 1,95 equivalentes molares). Mientras se enfría la mezcla de
5. reacción, se añaden entonces 15,6 g de carbonato cálcico para neutralizar el fluoruro de hidrógeno. Después de la adición de 5,2 g de bisulfito sódico, se filtran los insolubles y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se seca al vacío para recuperar 23,7 g de polvo. Al polvo se
10. le añaden 500 ml de acetona y después de eliminar los insolubles por filtración la acetona se destila bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice [disolvente : acetona - cloroformo = 1:3 (V/V)] para obtener 13,0 g de 5-fluoro-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo. - - -
15. Punto de fusión: 171-172°C. - - - - -
Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 3,80(3H, s), 4,90(1H, m; después de adición de óxido de deuterio d, J_{HF}=4H₂), 7,13(1H, d, J=5H₂), 8,53(1H, ancha), 10,85(1H, ancha)
20. Análisis elemental para C₆H₇FN₂O₅
Calculado: C 34,96; H 3,42; N 13,59
Hallado : C 35,07; H 3,41; N 13,58

Ejemplo 2

25. En un reactor tubular de vidrio resistente a la presión, de una capacidad de 100 ml, se suspenden 510 mg

- (3,0 mmoles) de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo en 20 ml de agua y se congelan en un baño de hielo seco-etanol. Se les añaden 20 ml de fluotriclorometano en el anterior baño refrigerante y se disuelve trifluometilhipofluorita (unos 400 mg) en los mismos. Después de cerrar estancamente el reactor, se saca el baño refrigerante y el reactor se deja volver a la temperatura ambiente. El material reacciona y se disuelve rápidamente en el agua. Cuando la mezcla de reacción se agita durante una noche, desaparecen los sólidos. La trifluometilhipofluorita en exceso se elimina por paso de nitrógeno gaseoso y después de la adición de acetato sódico anhidro (400 mg) la disolución se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida. El sólido resultante se lava con acetona. La disolución en acetona se concentra bajo presión reducida para dar 700 mg de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo como sólido amarillo vítreo. La identidad de este compuesto se establece por espectro de resonancia magnética nuclear. El producto da una sola mancha en la placa de capa delgada de gel de sílice (cloroformo-metanol = 6:1 V/V). - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Ejemplo 3

- En un reactor tubular de vidrio resistente a la presión, de una capacidad de 50 ml, se suspenden 510 mg (3,0 mmoles) de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo en 20 ml de agua y la suspensión se congela
- 25.

- en un baño de hielo seco-etanol. Después de la adición de 20 ml de ácido trifluoacético, se disuelven unos 290 mg de trifluometilhipofluorita. Después de cerrar el reactor estancamente, la mezcla de reacción se deja volver espontáneamente a temperatura ambiente. Al aumentar la temperatura, la reacción avanza rápidamente para proporcionar una disolución homogénea. Esta mezcla de reacción se agita durante una noche. Se burbujea nitrógeno gaseoso a través de la mezcla para eliminar el exceso de trifluometilhipofluorita, a lo que sigue la adición de bicarbonato sódico (540 mg). El disolvente se destila bajo presión reducida, después de lo cual se obtiene un producto a modo de jarabe incoloro. Después de la adición de 30 ml de acetona, los insolubles se filtran y la disolución en acetona se concentra bajo presión reducida para recuperar 1,15 g de un jarabe amarillo pálido. Por medio de cromatografía en capa delgada de gel de sílice y RMN, este producto es identificado como 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo. - -
- 5.
- 10.
- 15.

Ejemplo 4

20. En un reactor tubular de vidrio resistente a la presión, de una capacidad de 300 ml, se mezclan 25 ml de metanol con 50 ml de fluotriclorometano y la mezcla se enfría suficientemente en un baño de hielo seco-etanol. En esta mezcla se disuelven aproximadamente 1,1 g de trifluometilhipofluorita y entonces se suspenden 1,36 g (8,0 mmoles) de 1,2,
- 25.

- 3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo, a lo que sigue la adición de 80 ml del metanol previamente en friado lo suficiente en un baño de hielo seco-etanol. Después de cerrar el reactor estancamente, se deja que la mezcla de reacción vuelva espontáneamente a la temperatura ambiente, con agitación constante. Al aumentar la temperatura, el material de partida reacciona rápidamente para proporcionar una disolución homogénea. La disolución se agita durante una noche, después de lo cual se burbujea nitrógeno gaseoso a través de la disolución para eliminar el exceso de trifluo metilhipofluorita. El disolvente se destila entonces, con lo cual se obtiene un sólido blanco. Este sólido se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice (disolvente : cloroformo que contiene de 1 a 10 V/V % de metanol) para dar 1,52 g de 5-fluo-6-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo, así como 0,11 g del material de partida no reaccionado. La recristalización de este producto a partir de acetona y hexano proporciona 1,26 g de escamas incoloras. - - - - -
20. Punto de fusión: 165-166°C. - - - - -
Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 3,38(3H,s), 3,85(3H,s), 4,77(1H,dxd, J_{HF}=2H_z, J=5H_z; después de adición de óxido de deuterio, d, J_{HF}=2H_z), 8,77(1H, ancha), 10,92(1H, ancha)
25. Análisis elemental para C₇H₉FN₂O₅
Calculado C 38,19; H 4,12; N 12,76; F 8,63
Hallado C 38,49; H 4,06; N 12,50; F 7,92

Ejemplo 5

- En 200 ml de agua se suspenden 920 mg de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo y, mientras la suspensión se agita vigorosamente a temperatura ambiente, se introduce una mezcla gaseosa de flúor (25 V/V %) y nitrógeno. Durante la reacción, el material de partida se disuelve para proporcionar una disolución homogénea. Cuando se han introducido 2,6 equivalentes molares de dicha mezcla gaseosa, se mide el espectro de absorción de ultravioletas de la mezcla de reacción. Cuando el espectro confirma la ausencia de compuestos de partida no reaccionados, se detiene la reacción. Después de la adición de 1,10 g de carbonato cálcico, la mezcla de reacción se agita durante unos instantes, después de lo cual se filtran los insolubles. El filtrado se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida, con lo cual se obtiene un sólido blanco. Este producto se suspende en 50 ml de acetona y los insolubles se filtran. La acetona y los insolubles se someten a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente : cloroformo que contiene 1,5 V/V % de metanol), a lo que sigue concentración de la fracción que contiene el compuesto deseado bajo presión reducida para recuperar un producto blanco sólido. La recristalización a partir de metanol-cloroformo-hexano proporciona 561 mg de prismas incoloros de 5-fluoro-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo. - - - - -
5. Punto de fusión 163-165°C. - - - - -
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 1,22(3H, t, J=7H_Z), 4,28
(2H, q, J=7H_Z), 4,93(1H, dxd, J_{HF}=3H_Z, J=5H_Z; después
de adición de óxido de deuterio, d, J_{HF}=3H_Z), 6,3(1H,
ancha), 8,48(1H, ancha), 10,80(1H, ancha)

5. Análisis elemental para C₇H₉FN₂O₅
- | | | | |
|-----------|----------|---------|---------|
| Calculado | C 38,19; | H 4,12; | N 12,73 |
| Hallado | C 37,90; | H 3,94; | N 12,87 |

Ejemplo 6

10. En 200 ml de agua se suspenden 1,54 g de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de isopropilo y se introducen 3 equivalentes molares de una mezcla gaseosa de flúor gaseoso (25 V/V %) y nitrógeno, en la suspensión, para efectuar la fluoración. La mezcla de reacción se trabaja por medio de un proceso similar al descrito en el Ejemplo
15. 1 y el producto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice. La fracción se concentra bajo presión reducida para recuperar 1,44 g de un sólido blanco. La recristalización a partir de acetona y hexano proporciona 1,06 g de
20. 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de isopropilo como agujas incoloras. - - - - -
Punto de fusión: 179-181°C. - - - - -
25. Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 1,22(6H, d, J=6H_Z), 4,92(1H, m; después de adición de óxido de deuterio, d, J_{HF}=3H_Z), 5,02(1H, m), 7,07 (1H, d, J=5H_Z), 8,52(1H, ancha), 10,82(1H, ancha)

Análisis elemental para $C_8H_{11}FN_2O_5$

Calculado	C 41,03;	H 4,74;	N 11,96
Hallado	C 41,08;	H 4,52;	N 11,60

Ejemplo 7

5. En 150 ml de agua se suspenden 3,18 g de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de n-butilo y, bajo agitación vigorosa, se introduce una mezcla gaseosa de flúor gaseoso (25 V/V %) y nitrógeno. Durante este proceso el material de partida se disuelve para proporcionar una disolución homogénea. Cuando se han introducido 4 equivalentes molares de dicha mezcla gaseosa, la mezcla de reacción se trabaja por medio de un proceso similar al descrito en el Ejemplo 1 para recuperar un sólido blanco. Este producto se combina con un sólido blanco obtenido por fluoración de 2,12 g del mismo material de partida y luego se purifica por cromatografía en gel de sílice. La fracción deseada se concentra bajo presión reducida para recuperar 4,63 g de un sólido blanco. La recristalización del sólido a partir de acetona y cloroformo proporciona 3,08 g de 5-fluoro-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de n-butilo como escamas incoloras. - - - - -
Punto de fusión: 162-163°C. - - - - -
Espectro de RMN ($DMSO-d_6$) delta: 0,90(3H, m), 1,1-1,9(4H, m), 4,22(2H, t, $J=6H_z$), 4,90(1H, m; después de adición de óxido de deuterio, d, $J_{HF}=3H_z$), 7,07(1H, d, $J=5H_z$), 8,53 (1H, ancha), 10,87(1H, ancha)
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Análisis elemental para $C_9H_{13}FN_2O_5$

Calculado C 43,55; H 5,28; N 11,29

Hallado C 43,26; H 5,16; N 11,46

Ejemplo 8

5. En 300 ml de agua se suspenden 4,24 g de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de sec-butilo y, mientras la suspensión se agita vigorosamente, se introduce flúor gaseoso previamente diluido con 3,3 veces su volumen de nitrógeno, manteniéndose la temperatura de reacción a
10. 24-28°C. Se introducen un total de 1,8 equivalentes molares de flúor basado en el substrato, por lo que se obtiene una disolución incolora transparente. Después de la adición de 2,5 g de bisulfito sódico y luego de 7,5 g de carbonato cálcico, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida. Después de
15. la adición de 300 ml de acetona y de agitación cuidadosa, la mezcla se filtra y el filtrado se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida para dar 4,59 g de un polvo blanco. Se saca una porción de 1,59 g del polvo y se cromatografía
20. en una columna de gel de sílice (disolvente : benceno - acetona = 2:1 V/V) para recuperar un sólido blanco y cristalino de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de sec-butilo. - - - - -
Punto de fusión: 183-184°C (descomp.). - - - - -
25. Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 0,86(3H, t, J=7H_Z), 1,21 (3H, d, J=7H_Z), 1,59(2H,m, J=7H_Z), 4,7-5,1(2H, m),

7,16(1H, ancha), 8,60 (1H, ancha), 10,89(1H, ancha)

Análisis elemental para $C_9H_{13}FN_2O_5$

Calculado	C 43,55;	H 5,28;	N 11,29
Hallado	C 43,40;	H 5,26;	N 11,19

5.

Ejemplo 9

En 200 ml de agua se suspenden 1,77 g de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de 2-cloroetilo y, mientras la suspensión se agita vigorosamente, se introduce una mezcla gaseosa de flúor (25 V/V %) y nitrógeno. Cuando se han introducido 4,2 equivalentes molares de la mezcla gaseosa, el consumo del material de partida es confirmado por espectro de absorción de ultravioletas y el producto de reacción se aísla por medio de un proceso similar al descrito en el Ejemplo 1. El producto se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice y entonces se recristaliza a partir de acetona-cloroformo-hexano para dar 370 mg de 5-fluoro-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de 2-cloroetilo como prismas incoloros. - - - - - Punto de fusión: 180-182°C. - - - - -

Espectro de RMN ($DMSO-d_6$) delta: 3,83(2H, m), 4,52(2H, m), 4,97(1H; m; después de adición de óxido de deuterio, d, $J_{HF}=3H_z$), 7,17(1H, d, $J=5H_z$), 8,53(1H, ancha), 10,90 (1H, ancha)

Análisis elemental para $C_7H_8ClFN_2O_5$

Calculado	C 33,02;	H 3,17;	N 11,01
Hallado	C 33,44;	H 3,05;	N 11,11

25.

Ejemplo 10

- En 200 ml de agua se suspenden 1,84 g de 3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo y, bajo agitación vigorosa, se introducen 3 equivalentes molares de una mezcla gaseosa de flúor (25 V/V %) y nitrógeno. Después de esta fluoración, la mezcla de reacción se trabaja por medio de un proceso similar al descrito en el Ejemplo 1 y el sólido amarillo resultante se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice. Las fracciones resultantes proporcionan 1,27 g de un sólido blanco. Con la recristalización a partir de acetona-cloroformo-hexano, se obtiene 5-fluoro-6-hidroxi-3-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo como escamas incoloras. Punto de fusión: 160-161°C. - - - - -
5. Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 3,07(3H, s), 3,80(3H, s), 4,95(1H, m; después de adición de óxido de deuterio, d, J_{HF}=3Hz), 7,17(1H, d, J=5Hz), 8,85(1H, ancha)
10. Análisis elemental para C₇H₉FN₂O₅
- | | | | |
|-------------|----------|---------|---------|
| Calculado | C 38,19; | H 4,12; | N 12,73 |
| 20. Hallado | C 38,33; | H 4,04; | N 12,84 |

Ejemplo 11

- En un reactor de vidrio de 500 ml, provisto de una paleta agitadora de Teflon^R, una entrada de gas de Teflon^R, un termómetro y una salida de gas conectada a una trampa para flúor gaseoso, se suspenden 980 mg de 1-(2-tetrahidrofu-
- 25.

- ril)-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo en 200 ml de agua y se introduce a temperatura ambiente una mezcla gaseosa de flúor gaseoso (25 V/V %) y nitrógeno. En el curso de este tratamiento el material de partida
5. se disuelve para proporcionar una disolución homogénea. Cuando se han introducido 4 equivalentes molares de la mezcla gaseosa, se determina el espectro de absorción de ultravioletas de la mezcla de reacción para confirmar la ausencia del compuesto de partida. La reacción se acaba entonces y se añaden 2,0 g de carbonato cálcico a la mezcla de reacción para neutralizar el fluoruro de hidrógeno. Entonces, después de la adición de 20 ml de una disolución acuosa 1M de bisulfito sódico, el precipitado resultante se filtra y el filtrado se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida para dar
10. una masa blanca sólida. Este producto se suspende en 50 ml de acetona y los insolubles se filtran. La acetona y los solubles se cromatografían en una columna de gel de sílice (disolvente : cloroformo que incluye 1 V/V % de metanol) y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentran
15. bajo presión reducida para recuperar un sólido blanco. La recristalización a partir de acetona-cloroformo-hexano proporciona 485 mg de 5-fluo-1-(2-tetrahidrofuril)-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo como escamas incoloras. - - - - -
20. Punto de fusión: 165-170°C. - - - - -
25. Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 1,7-2,2(4H, m), 3,75 y 3,82 (5H), 5,0-5,2(1H, m; después de adición de óxido de deu

terio, d, $J_{HF}=3,5H_z$), 5,73(1H, m), 7,28 y 7,33(1H, desaparece con la adición de óxido de deuterio), 11,08(1H, ancha)

Análisis elemental para $C_{10}H_{13}FN_2O_6$

5.	Calculado	C 43,48;	H 4,74;	N 10,14
	Hallado	C 43,45;	H 4,63;	N 10,02

Ejemplo 12

En 200 ml de ácido acético glacial se suspenden 850 mg de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo y, bajo agitación vigorosa, se introduce una mezcla gaseosa de flúor (10 V/V %) y nitrógeno, manteniéndose la temperatura de reacción a 18,0-19,0°C. Durante esta reacción, el material de partida se disuelve para proporcionar una disolución homogénea. Esta mezcla de reacción se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida para recuperar un sólido amarillo pálido vítreo. - - - - -

Este producto se somete a cromatografía en columna de gel de sílice [disolvente : benceno - acetona = 4:1 (V/V)] y las fracciones ricas en el compuesto deseado se concentran bajo presión reducida para dar 1,00 g de 6-acetoxi-5-fluo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo como agujas incoloras. - - - - -

Espectro de RMN ($DMSO-d_6$) delta: 2,08(3H, s), 3,83(3H, s), 6,23(1H, dxd, $J_{HF}=2H_z$, $J=6 H_z$; después de adición de óxido de deuterio, d, $J_{HF}=2H_z$), 9,10(1H, ancha), 11,33(1H, ancha)

Ejemplo 13

5. Una mezcla gaseosa de flúor (10 V/V %) y nitrógeno que contiene 2,1 equivalentes molares de flúor se introduce en una suspensión de 1,07 g de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo-
pirimidina-5-carboxilato de n-octilo en 200 ml de ácido acético, a 20-25°C durante un período de 4 horas. La mezcla incolora transparente se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida para dar 1,44 g de 5-fluoro-6-acetoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidropirimidina-5-carboxilato de n-octilo bruto como
10. sólido blanco. -----
Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 0,67-1,83(15H, m), 2,08(3H, s), 4,28(2H, m), 6,19(1H, dxd, J 5,5; 2H₂; después de adición de óxido de deuterio, d, J=2H₂), 9,1, 11,3(cada 1H, ancha)

15.

Ejemplo 14

20. Una mezcla gaseosa de flúor (15 V/V %) y nitrógeno que contiene 5 equivalentes molares de flúor se introduce en una suspensión de 2,04 g de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de estearilo en 200 ml de ácido acético, a 24°C durante un período de 8,5 horas. Los insolubles se filtran para recuperar 89% del material de partida no reaccionado y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en 10 ml de etanol y se calienta bajo reflujo durante una noche. El disolvente se destila y el residuo se cromatografía en gel de sílice /disolvente : cloroformo
- 25.

mo - acetato de etilo = 1:1 (V/V) para recuperar 54 mg de 5-fluo-6-etoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de estearilo. - - - - -

Punto de fusión: 104-106°C (recristalizado a partir de cloroformo-hexano). - - - - -

5.

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 0,6-1,8(38H, m), 3,3-3,93 (2H, m), 2,93-4,42(2H, m), 4,82(1H, m; después de adición de óxido de deuterio, d, J=2H₂), 8,70, 10,83(cada 1H, ancha)

10.

Análisis elemental para C₂₅H₄₅N₂O₅·1/2H₂O

Calculado C 62,34; H 9,62; N 5,82

Hallado C 62,52; H 9,45; N 5,85

Ejemplo 15

15. En 200 ml de agua se suspenden 1,55 g de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxamida y se burbujea a través de la suspensión flúor gaseoso previamente diluido con 3 veces su volumen de nitrógeno. Manteniéndose la temperatura de reacción a 27-30°C, se introducen unos 5 equivalentes molares de flúor basado en el substrato (en unas 4 horas) y después de eliminar por filtración el material de partida no reaccionado se añaden 2,5 g de bisulfito sódico y 9,0 g de carbonato cálcico. Después de agitación cuidadosa, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El concentrado se disuelve en 200 ml
- 20.
25. de acetona. La disolución se concentra hasta la sequedad y el sólido resultante se recristaliza a partir de una mezcla

disolvente de acetona y cloroformo para dar 0,74 g de 5-fluoro-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxamida como polvo cristalino. - - - - -

Punto de fusión: 188-189°C (descomp.). - - - - -

5. Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 4,86(1H, m), 6,82(1H, d, J=5H₇), 7,75(1H, ancha), 7,93(1H, ancha), 8,48(1H, ancha), 10,63(1H, ancha)

Análisis elemental para C₅H₆FN₃O₄

	Calculado	C 31,42;	H 3,16;	N 21,99
10.	Hallado	C 31,25;	H 3,21;	N 22,09

Ejemplo 16

- Mientras se agita vigorosamente una suspensión de 1,69 g de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-(N-metil)-carboxamida en 200 ml de agua, se introduce flúor gasoso previamente diluido con 3 veces su volumen de nitrógeno, manteniéndose la temperatura de reacción a 25-27°C. Cuando se han introducido unos 3,5 equivalentes molares de flúor por mol del sustrato (en unas 3,5 horas), la mezcla de reacción se hace incolora y transparente. En este momento se neutraliza con carbonato cálcico (4,3 g) y se filtra. El filtrado se concentra hasta la sequedad y el concentrado se disuelve en metanol. La disolución se concentra hasta la sequedad y se cromatografía en una columna de gel de sílice (disolvente : benceno-acetona = 1:1 - 1:5) para dar 0,73 g de 5-fluoro-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-(N-metil)-
- 15.
- 20.
- 25.

carboxamida como polvo blanco. - - - - -

Punto de fusión: 193-194°C (descomp.). - - - - -

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 2,63(3H, d, J=5H_z; después de adición de óxido de deuterio, s), 4,86(1H, m; después de adición de óxido de deuterio, d, J=2H_z), 6,84(1H, ancha), 8,40(2H, ancha), 10,61(1H, ancha)

5.

Análisis elemental para C₆H₈FN₃O₄

Calculado C 35,13; H 3,93; N 20,48

Hallado C 34,92; H 3,98; N 20,51

10.

Ejemplo 17

En 50 ml de agua se disuelven 1,06 g de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-(N,N-dietil)-carboxamida y, bajo agitación vigorosa, se introduce flúor gaseoso previamente diluido con 3 veces su volumen de nitrógeno (temperatura de reacción 27-29°C). Cuando se han introducido 5 equivalentes molares de flúor por mol del substrato (en unas 2,5 horas), la mezcla de reacción se concentra directamente hasta la sequedad y el concentrado se cromatografía en una columna de gel de sílice (disolvente : benceno-acetona = 2:1) para dar 0,17 g de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-(N,N-dietil)-carboxamida. - - - - -

15.

20.

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 0,85-1,33(6H, m), 3,05-3,70(4H, m), 4,99(1H, ancha d, J=5H_z; después de adición de óxido de deuterio, s (ancha)), 6,6-7,4(1H, ancha), 8,37(1H, ancha), 10,7(1H, ancha)

25.

Ejemplo 18

5. Se burbujea flúor gaseoso previamente diluido con 3 veces su volumen de nitrógeno en una mezcla de 1,57 g de N-(1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonil)-morfolina y 150 ml de agua con agitación constante y manteniendo la temperatura de reacción a 15-23°C. Cuando se han introducido unos 3 equivalentes molares de flúor por mol del sustrato (en unas 2,5 horas), se añaden 1,0 g de bisulfito seco y 5,0 g de carbonato cálcico. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se disuelve en acetona y se cromatografía en gel de sílice (disolvente : benceno-acetona = 1:1) para dar 0,33 g de N-(5-fluoro-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonil)morfolina como polvo blanco. - - - - -
10. Punto de fusión: 183-184°C (descomp.). - - - - -
15. Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 3,60(8H, s), 5,03(1H, t, J=5H₇), 6,92(1H, d, J=5H₇), 8,40(1H, ancha), 10,77(1H, ancha)
20. Análisis elemental para C₉H₁₂FN₃O₅
- | | | | |
|-----------|----------|---------|---------|
| Calculado | C 41,38; | H 4,63; | N 16,09 |
| Hallado | C 41,20; | H 4,54; | N 16,23 |

Ejemplo 19

25. En 200 ml de ácido acético se disuelven 1,06 g de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-(N-terc-butil)carbamida y, bajo agitación vigorosa, se introduce flúor gaseo-

- so previamente diluido con 9 veces su volumen de nitrógeno gaseoso. Cuando se han introducido 2 equivalentes molares de flúor por mol del substrato (en unas 2 horas), la mezcla de reacción se concentra hasta la sequedad. El residuo se disuelve en una pequeña cantidad de acetona, a lo que sigue adición de benceno. El precipitado resultante se recupera por filtración para dar 0,94 g de 5-fluo-6-acetoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-(N-terc-butil)-carboxamida como polvo blanco. - - - - -
5. Punto de fusión: 191-193°C (descomp.). - - - - -
10. Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 1,29(9H, s), 2,10(3H, s), 6,14(1H, ancha d, J= 6H_z), 8,19(1H, ancha s), 9,09(1H, ancha), 11,01(1H, ancha)
- Análisis elemental para C₁₁H₁₆FN₃O₄
- | | | | | |
|-----|-----------|----------|---------|---------|
| 15. | Calculado | C 45,68; | H 5,58; | N 14,53 |
| | Hallado | C 44,92; | H 5,36; | N 14,89 |

Ejemplo 20

- En un reactor tubular de vidrio resistente a la presión de 100 ml de capacidad, se suspenden 1,10 g (8,0 mmoles) de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonitrilo en 35 ml de agua y la suspensión se congela en un baño de hielo seco-etanol. Se le añaden 35 ml de fluotriclorometano y, en el anterior baño de refrigeración, se disuelve en la mezcla trifluometilhipofluorita (unos 1,2 g). Después de cerrar hermeticamente el reactor, la mezcla de reacción se agita a tem
- 20.
- 25.

- peratura ambiente durante 40 horas, con lo que el compuesto de partida reacciona y se disuelve completamente. Se elimina el exceso de trifluometilhipofluorita por medio del paso de nitrógeno gaseoso y después de la adición de bicarbonato sódico (690 mg) se elimina el disolvente bajo presión reducida. Por medio del anterior proceso se obtienen 1,74 g de un sólido pardo y vítreo. El cromatograma en capa delgada de gel de sílice presenta dos manchas distintas. Por espectro de resonancia magnética nuclear se identifica como una mezcla (aproximadamente 1:1) de 5-fluoro-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonitrilo y N-3,5-difluoro-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonitrilo. - - - - -
5. Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 5,33(1H, m; después de adición de óxido de deuterio, d, $J_{HF}=3\text{Hz}$), 7,7-8,2(4H, ancha), 9,00(1H, ancha), 10,3-11,0(1/2H, ancha, asignable a N³-H)
- 10.
- 15.

Ejemplo 21

- En 150 ml de agua se suspenden 2,05 g de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonitrilo y, con agitación vigorosa, se introduce flúor gaseoso previamente diluido con 3 veces su volumen de nitrógeno gaseoso (temperatura de la mezcla de reacción 26-29°C). Cuando se han introducido unos 4,5 equivalentes molares de flúor (en unas 5 horas), la mezcla de reacción se concentra hasta la sequedad y el resi-
- 20.
- 25.

duo se cromatografía en una columna de gel de sílice (disolvente : cloroformo-metanol = 13:1) para dar 1,86 g de 5-fluoro-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonitrilo como polvo blanco cristalino. - - - - -

5. Punto de fusión: 158-160°C (descomp.). - - - - -
Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 5,35(1H, m), 7,75(1H, ancha), 9,00(1H, ancha), 11,40(1H, ancha)

Análisis elemental para C₅H₄FN₃O₃

	Calculado	C 34,69;	H 2,33;	N 24,27
10.	Hallado	C 34,39;	H 2,27;	N 24,16

Ejemplo 22

- En 200 ml de metanol absoluto se disuelven 8,0 g (38,8 mmoles) de 5-fluoro-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo y, bajo refrigeración con hielo, se introduce cloruro de hidrógeno seco y gaseoso hasta que se han absorbido 14 g de cloruro de hidrógeno. La mezcla de reacción se deja reposar a unos 5°C durante una noche y entonces se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida. El sólido resultante se cromatografía en una columna de gel de sílice [disolvente : acetona-cloroformo = 1:4 (V/V)] para obtener 7,64 g de cristales incoloros. - - - - -
- 15.
- 20.

- Basándose en su movilidad cromatográfica en capa delgada y en sus espectros de IR y RMN, este producto resulta ser idéntico a una muestra auténtica de 5-fluoro-6-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de
- 25.

metilo. - - - - -

Ejemplo 23

En 30 ml de dioxano seco se disuelven 1,03 g de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo, a lo que sigue la adición de 1,0 g de

5. ciclohexanol. Entonces se introduce una cantidad suficiente de cloruro de hidrógeno y la mezcla de reacción se calienta bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra hasta la sequedad y se añade al concentrado una mezcla de benceno-n-hexano. El precipitado resultante se recupera por filtración y se cromatografía en una columna de gel de sílice (disolvente : benceno-acetona = 3:1 V/V) para dar

10. 0,71 g de 5-fluo-6-ciclohexiloxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo. - - - - -

Punto de fusión: 196-197°C. - - - - -

15. Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 0,9-2,0(10H, ancha m), 3,60 (1H, m), 3,83(3H, s), 4,97(1H, dxd J=5H_Z, J=2H_Z), 8,8 (1H, ancha), 11,00(1H, ancha)

Análisis elemental para C₁₂H₁₇N₂O₅

Calculado	C 50,00;	H 5,94;	N 9,72
20. Hallado	C 49,94;	H 5,83;	N 9,78

Ejemplo 24

En 10 ml de dioxano seco se disuelven 0,52 g de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-

5. carboxilato de metilo, a lo que sigue la adición de 0,65 g de alcohol n-octílico, 15 mg de ácido p-toluensulfónico y 0,5 g de sulfato magnésico anhidro. La mezcla se calienta bajo agitación y reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtra y se concentra. - - - - -

10. Al residuo se le añade benceno y luego hexano y el precipitado resultante se recupera por filtración. El filtrado se cromatografía en una columna de gel de sílice (disolvente : benceno-acetona = 3:1) para dar 0,65 g de 5-fluo-6-n-octiloxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo como polvo blanco. - - - - -
Punto de fusión: 147-148°C. - - - - -

15. Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 0,9(3H, ancha), 1,3(12H, anchas), 3,6(2H, ancha), 3,82(3H, s), 4,82(1H, dxd, J=5H₂, J=2H₂), 8,9(1H, ancha), 11,0(1H, ancha)

Análisis elemental para C₁₄H₂₃N₂O₅

Calculado	C 52,82;	H 7,28;	N 8,80
Hallado	C 52,84;	H 7,27;	N 8,71

Ejemplo 25

20. En 100 ml de metanol seco se disuelven 2,20 g (10 mmoles) de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo y, bajo refrigeración con hielo, se introduce cloruro de hidrógeno seco (unos 10 g) a la disolución. La disolución se deja reposar a unos 5°C durante 2 días, tiempo después del cual se concentra hasta la

25.

- sequedad bajo presión reducida. Al sólido resultante se le añaden 100 ml de metanol seco y se introduce como anteriormente un exceso de cloruro de hidrógeno seco. La mezcla de reacción se deja reposar a temperatura ambiente durante la
5. noche y luego se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo se cromatografía en una columna de gel de sílice para dar 2,0 g de 5-fluo-6-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo. - - - - -

Ejemplo 26

10. En 50 ml de n-butanol seco se suspenden 1,03 g (5 mmoles) de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo y, a temperatura ambiente, se burbujea cloruro de hidrógeno seco a través de la suspensión hasta que la temperatura de reacción ha alcanzado
15. unos 70°C. La mezcla de reacción se deja reposar a temperatura ambiente durante una noche, después de lo cual se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida. Al residuo se le añaden 50 ml de n-butanol seco y, después del paso de cloruro de hidrógeno seco de la misma manera que anteriormente,
20. la disolución se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida. Al residuo se le añaden 30 ml de n-hexano y los precipitados se recuperan por filtración para dar 1,40 g de sólido incoloro. Este producto se cromatografía en una columna de gel de sílice [disolvente : acetona-cloroformo = 1:5
25. (v/v)] para recuperar 1,25 g de 5-fluo-6-n-butoxi-1,2,3,4,5,6-

hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de n-butilo. --
Punto de fusión: 138-139°C (recristalizado a partir de cloro
formo-n-hexano)

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 0,66-1,10(6H, ancha),

5. 1,00-1,85(8H, ancha), 3,30-3,80(2H, m), 4,24(2H, t,
J=6H_Z), 4,74(1H, m), 8,77(1H, ancha), 10,90(1H, ancha)

Análisis elemental para C₁₃H₂₁N₂O₅

Calculado C 51,31; H 6,96; N 9,21

Hallado C 51,39; H 6,94; N 9,36

10.

Ejemplo 27

En 200 ml de etanol seco se disuelven 5,0 g (22,75
mmoles) de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxo-
pirimidina-5-carboxilato de etilo y, bajo refrigeración con
hielo, se introducen unos 10 g de cloruro de hidrógeno seco.

15. La disolución se deja reposar a temperatura ambiente durante
una noche y luego se concentra hasta la sequedad bajo presión
reducida. El residuo se somete a cromatografía en columna de
gel de sílice [disolvente : acetona-cloroformo = 1:4 (V/V)]
para recuperar 5,30 g de 5-fluo-6-etoxi-1,2,3,4,5,6-hexahi-
dro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo. - - - - -
- 20.

Punto de fusión: 179-181°C (recristalizado a partir de aceto
na-cloroformo-n-hexano)

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 0,96-1,50(6H, m), 3,20-3,97
(2H, m), 4,30(2H, q, J=7H_Z), 4 80(1H, dxd), 8,77(1H, an

25. cha), 10,90 (1H, ancha)

Análisis elemental para $C_9H_{13}FN_2O_5$

Calculado	C 43,55;	H 5,28;	N 11,29
Hallado	C 43,37;	H 5,21;	N 11,13

Ejemplo 28

5. En 100 ml de etanol seco se disuelven 4,12 g (20 mmoles) de 5-fluoro-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxo-pirimidina-5-carboxilato de metilo y, después de haber introducido unos 12 g de cloruro de hidrógeno seco, la disolución se calienta a 70°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida y, después de la adición de 100 ml de etanol seco al residuo, se introducen de nuevo 10 g de cloruro de hidrógeno seco. La mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante una noche. Luego se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida y
10. el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice como en el Ejemplo 27 para dar 3,61 g de 5-fluoro-6-etoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo. - - - - -
- 15.

Ejemplo 29

20. En 20 ml de dimetoxietano se disuelven 3,30 g (15 mmoles) de 5-fluoro-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo junto con 1,74 g (30 mmoles) de alcohol alílico y una cantidad catalítica de ácido metan-sulfónico. La disolución se calienta bajo reflujo durante 1

hora, después de lo cual se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por un proceso similar al descrito en el Ejemplo 27 para recuperar 2,40 g de 5-fluo-6-aliloxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo. - - - - -

5.

Punto de fusión: 153-154°C (recristalizado a partir de acetona-cloroformo-n-hexano)

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 1,20(3H, t, J=7H₂), 3,94-4,57(4H, m), 4,82(1H, dxd), 4,90-6,25(3H, m), 8,92(1H, ancha), 11,03(1H, ancha)

10.

Análisis elemental para C₁₀H₁₃N₂O₅

Calculado C 46,16; H 5,04; N 10,76

Hallado C 45,91; H 4,99; N 10,61

Ejemplo 30

15.

Una disolución de 3,30 g (15 mmoles) de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo, 1,01 g (18 mmoles) de alcohol propargílico, una cantidad catalítica de ácido metansulfónico y 20 ml de dimetoxietano se calienta bajo reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se purifica como en el Ejemplo 27 para dar 1,935 g de 5-fluo-6-propargiloxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo. - - - - -

20.

Punto de fusión: 151-152°C (recristalizado a partir de acetona-cloroformo-n-hexano) - - - - -

25.

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 1,17(3H, t, J=7H₂), 3,34(1H, ancha s), 4,0-4,6 (4H, m), 5,00(1H, dxd), 8,91(1H, an-

cha), 11,07 (1H, ancha)

Análisis elemental para $C_{10}H_{11}FN_2O_5 \cdot 1/4H_2O$

Calculado C 45,96; H 4,43; N 10,84

Hallado C 45,97; H 4,24; N 10,80

5.

Ejemplo 31

- Una disolución que comprende 4,40 g (20 mmoles) de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo, 4,44 g (60 mmoles) de terc-butanol, 300 mg de ácido metansulfónico y 30 ml de dimetoxietano, se calienta bajo reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica por medio de un proceso similar al descrito en el Ejemplo 27 para dar 1,50 g de 5-fluo-6-terc-butiloxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo. - - -
10. Punto de fusión: 231-232°C (recristalizado a partir de acetona-cloroformo-n-hexano) - - -
15. Espectro de RMN (DMSO- d_6) delta: 1,14(9H, s), 1,16(3H, t, J=7H₂), 4,33(3H, t, J=7H₂), 4,97(1H, dxd), 8,57(1H, ancha), 10,82(1H, ancha)
20. Análisis elemental para $C_{11}H_{17}FN_2O_5 \cdot 1/4H_2O$
- Calculado C 47,06; H 6,10; N 9,98
- Hallado C 47,17; H 5,79; N 10,30

Ejemplo 32

Una disolución que comprende 3,30 g (15 mmoles) de

- 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo, 4,06 g (15 mmoles) de alcohol estea-
rífico, una cantidad catalítica de ácido metansulfónico y 30
ml de dimetoxietano se calienta bajo reflujo durante 1,5 ho-
5. ras. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reduci-
da y el residuo se purifica por un proceso similar al descri-
to en el Ejemplo 27 para dar 4,55 g de 5-fluo-6-n-octadecilo-
xi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato
de etilo. - - - - -
10. Punto de fusión: 114-115°C (recristalizado a partir de cloro-
formo-n-hexano) - - - - -
Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 0,5-1,9(38H, ancha), 3,54
(2H, ancha), 4,25(2H, q, J=7H₂), 4,74(1H, dxd), 8,82(1H,
ancha), 10,93(1H, ancha)
15. Análisis elemental para C₂₅H₄₅FN₂O₅
Calculado C 63,53; H 9,60; N 5,93
Hallado C 63,48; H 9,69; N 5,99

Ejemplo 33

- Una disolución que comprende 4,40 g (20 mmoles) de
20. 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-
5-carboxilato de etilo, 3,42 g (40 mmoles) de alcohol neopen-
tífico, 200 mg de ácido metansulfónico y 25 ml de dimetoxi-
etano se calienta bajo reflujo durante 2 horas. El producto
de reacción se purifica por un proceso similar al descrito
25. en el Ejemplo 27 para recuperar 3,51 g de 5-fluo-6-neopenti-
loxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato

de etilo. - - - - -

Punto de fusión: 199-200°C (recristalizado a partir de acetona-cloroformo-n-hexano)

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 0,80(9H, s), 1,20(3H, t,

5. J=7H_z), 3,25(2H, AB tipo q), 4,30(2H, q, J=7H_z), 4,80 (1H, dxd), 8,78(1H, ancha), 10,96(1H, ancha)

Análisis elemental para C₁₂H₁₉FN₂O₅

Calculado C 49,65; H 6,60; N 9,65

Hallado C 49,66; H 6,54; N 9,64

10.

Ejemplo 34

Una mezcla de 4,5 g de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de isopropilo,

15.

70 ml de alcohol isopropílico, 0,5 g de ácido p-toluensulfónico y 5,0 g de sulfato magnésico anhidro se calienta bajo reflujo y se agita durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtra y se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida. El polvo blanco resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente : benceno-acetona = 4:1) para dar 2,8 g de 5-fluo-6-isopropiloxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de isopropilo como

20.

polvo blanco cristalino. - - - - -

Punto de fusión: 231-232°C (descomp.). - - - - -

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 1,10(6H, d, J=7H_z), 1,23(6H,

d, J=7H_z), 3,94(1H, m, J=7H_z), 4,80-5,35(2H, m), 9,85

25.

(1H, ancha), 10,95(1H, ancha)

Análisis elemental para $C_{11}H_{17}FN_2O_5$

Calculado	C 47,82;	H 6,20;	N 10,14
Hallado	C 47,75;	H 6,19;	N 9,95

Ejemplo 35

5. En 50 ml de dioxano se disuelven 3,0 g de 5-fluoro-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de sec-butilo, a lo que sigue la adición de 4,0 g de alcohol sec-butílico, 0,3 g de ácido p-toluensulfónico y 4,0 g de sulfato magnésico anhidro. La mezcla se calienta
10. con agitación bajo reflujo durante 10 horas. La mezcla de reacción se filtra y se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo se purifica entonces por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente : benceno-acetona = 4:1) para dar 2,56 g de 5-fluoro-6-sec-butiloxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de sec-butilo como polvo blanco. - - - - -
15. Punto de fusión 185-186°C. - - - - -
- Espectro de RMN ($DMSO-d_6$) delta: 0,7-1,9(16H, m), 3,78(1H, m, $J=6,5H_z$), 4,8-5,3 (2H, m), 8,96(1H, ancha), 11,12 (1H, ancha)
- 20.

Análisis elemental para $C_{13}H_{21}FN_2O_5$

Calculado	C 51,31;	H 6,96;	N 9,21
Hallado	C 51,08;	H 6,87;	N 9,03

Ejemplo 36

25. En alcohol n-octílico se suspenden 1,03 g de 5-fluoro-

- 6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo, a lo que sigue la adición de 130 mg de ácido p-toluensulfónico. La reacción se realiza con agitación a 150°C durante 3 horas y luego la mezcla de reacción se evapora hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo se cromatografía en gel de sílice (disolvente: benceno-acetona = 19:1). El producto bruto así obtenido se recristaliza a partir de benceno-n-hexano para recuperar 0,49 g de 5-fluoro-6-n-octiloxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de n-octilo como polvo blanco ceroso. - - - - -
5. Punto de fusión: 86,5-87,5°C. - - - - -
10. Espectro de RMN (CDCl₃) delta: 0,98(6H, ancha t, J=5H_Z),
1,37(24H, ancha s), 3,72(2H, ancha), 4,32(2H, t, J=6H_Z),
5,00(1H, m), 7,55(1H, ancha), 9,20(1H, ancha)
15. Análisis elemental para C₂₁H₃₇FN₂O₅
- | | | | |
|-----------|----------|---------|--------|
| Calculado | C 60,56; | H 8,95; | N 6,73 |
| Hallado | C 60,81; | H 9,01; | N 6,61 |

Ejemplo 37

20. Un reactor resistente a la presión, de acero inoxidable y con una capacidad de 50 ml, se llena con 4,40 g (20 mmoles) de 5-fluoro-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo, 1,50 g (24 mmoles) de etilmercaptano, una cantidad catalítica de ácido metansulfónico y 20 ml de dimetoxietano y, en un baño de aceite a 80-90°C, el contenido se
25. agita magnéticamente. El contenido se concentra bajo pre-

- sión reducida y el residuo se purifica como en el Ejemplo 27 para recuperar 1,52 g de 5-fluo-6-etiltio-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo. - - - - -
- Punto de fusión: 178-180°C (recristalizado a partir de acetona-cloroformo-n-hexano). - - - - -
5. Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 1,18(3H, t, J=7H_z), 1,20(3H, t, J=7H_z), 2,70(2H, q, J=7H_z), 4,27(2H, d, J=7H_z), 5,12(1H, dxd; después de adición de óxido de deuterio, d, J=6H_z), 8,75(1H, ancha), 11,16(1H, ancha).
10. Análisis elemental para C₉H₁₃N₂O₄S
- | | | | |
|-----------|----------|---------|---------|
| Calculado | C 40,90; | H 4,96; | N 10,60 |
| Hallado | C 40,75; | H 4,85; | N 10,57 |

Ejemplo 38

- Una disolución que comprende 4,40 g (20 mmoles) de
15. 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo, 3,60 g (40 mmoles) de terc-butilmercaptano, una cantidad catalítica de ácido metansulfónico y 40 ml de dimetoxietano se calienta bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el
20. residuo se purifica como en el Ejemplo 27 para obtener 2,86 g de 5-fluo-6-terc-butiltio-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo. - - - - -
- Punto de fusión: 211-212°C (recristalizado a partir de cloroformo-n-hexano). - - - - -
25. Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 1,22(3H, t, J=7H_z), 1,30(9H, s), 4,30(2H, q, J=7H_z), 5,04(1H, q, J_{HF}=12H_z,

$J_{HH}=4H_z$), 8,50(1H, ancha), 11,06(1H, ancha)

Análisis elemental para $C_{11}H_{17}FN_2O_4S$

Calculado C 45,20; H 5,86; N 9,58

Hallado C 45,04; H 5,77; N 9,60

5.

Ejemplo 39

En 20 ml de dimetoxietano se disuelven 3,30 g (15 mmoles) de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxo-pirimidina-5-carboxilato de etilo junto con 2,09 g (18 mmoles) de ciclohexilmercaptano y una cantidad catalítica de ácido metansulfónico y la disolución se calienta bajo reflujo durante 1 hora. El producto de reacción se purifica por medio de un proceso similar al descrito en el Ejemplo 27 para dar 2,355 g de 5-fluo-6-ciclohexiltio-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo. - - -

10.

15.

Punto de fusión: 168-170°C (recristalizado a partir de acetona-cloroformo-n-hexano). - - -

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 0,9-2,3(13H, ancha), 2,92 (1H, ancha), 4,25(2H, q, $J=7H_z$), 5,12(1H, q; después de adición de óxido de deuterio, d, $J=8H_z$), 8,67(1H, ancha), 11,05(1H, ancha)

20.

Análisis elemental para $C_{13}H_{19}FN_2O_4S$

Calculado C 49,04; H 6,02; N 8,80

Hallado C 48,68; H 6,00; N 8,43

Ejemplo 40

25.

En 20 ml de dimetoxietano se disuelven 3,30 g (15

- mmoles) de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxo-
pirimidina-5-carboxilato de etilo junto con 2,88 g (16,5
mmoles) de n-decilmercaptano y una cantidad catalítica de
ácido metansulfónico y la disolución se refluje durante 1 ho
5. ra. El producto de reacción se purifica como en el Ejemplo
27 para obtener 3,37 g de 5-fluo-6-n-deciltio-1,2,3,4,5,6-he
xahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo. - - -
Punto de fusión: 107-108°C (recristalizado a partir de aceto
na-cloroformo-n-hexano). - - - -
10. Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 0,80-1,95(22H, ancha), 2,80
(2H, ancha), 4,42(2H, q, J=7Hz), 5,30(1H, q), 8,90(1H,
ancha), 11,25(1H, ancha)
- Análisis elemental para C₁₇H₂₉N₂O₄S
- | | | | |
|-------------|----------|---------|--------|
| Calculado | C 54,23; | H 7,76; | N 7,44 |
| 15. Hallado | C 54,50; | H 7,87; | N 7,49 |

Ejemplo 41

- Una disolución compuesta por 3,30 g (15 mmoles) de
5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-
carboxilato de etilo, 4,30 g (15 mmoles) de n-octadecilmer-
20. captano, una cantidad catalítica de ácido metansulfónico y
30 ml de dimetoxietano se calienta bajo reflujo durante 1 ho
ra. El producto de reacción así obtenido se purifica como en
el Ejemplo 27 para dar 3,30 g de 5-fluo-6-n-octadeciltio-
1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de
25. etilo. - - - - -
Punto de fusión: 114-115°C (recristalizado a partir de cloro
formo-n-hexano). - - - - -

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 0,6-2,0(38H, ancha), 2,65 (2H, ancha), 4,22(2H, q, J=7H_z), 5,04(1H, q), 8,65(1H, ancha), 10,97(1H, ancha)

Análisis elemental para C₂₅H₄₅FN₂O₄S

5.	Calculado	C 61,44;	H 9,28;	N 5,73
	Hallado	C 61,45;	H 9,41;	N 5,66

Ejemplo 42

Una disolución compuesta por 2,06 g (10 mmoles) de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo, 2,20 g (20 mmoles) de tiofenol, una cantidad catalítica de ácido metansulfónico y 20 ml de dimetoxietano se calienta bajo reflujo durante 2 horas. El producto de reacción se purifica como en el Ejemplo 27 para recuperar 2,57 g de 5-fluo-6-feniltio-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo. - - - - -
Punto de fusión: 173-176°C (recristalizado a partir de acetona-cloroformo-n-hexano). - - - - -

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 3,75(3H, s), 5,38(1H, t, J=3H_z), 7,40(5H, ancha s), 8,83(1H, ancha), 11,11(1H, ancha)

Análisis elemental para C₁₂H₁₁FN₂O₄S

	Calculado	C 48,32;	H 3,72;	N 9,39
	Hallado	C 48,16;	H 3,60;	N 9,53

Ejemplo 43

25. En 30 ml de metanol se disuelve 1,00 g de 6-acetoxi-

- 5-fluo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo y la disolución se refluje en un baño de aceite durante 1 hora. La mezcla de reacción se deja enfriar y se concentra bajo presión reducida a unos 10 ml, a lo que sigue dilución con 15 ml de cloroformo y 30 ml de n-hexano para dar 679 mg de 5-fluo-6-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo como agujas incoloras. Además, las aguas madres proporcionan 150 mg de agujas incoloras. Rendimiento total 829 mg. - - - - -

10.

Ejemplo 44

- En 50 ml de etanol se disuelven 2,40 g de 6-acetoxi-5-fluo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de n-octilo y la disolución se calienta bajo reflujo durante 5 horas. El disolvente se destila para recuperar 2,48 g de residuo. El residuo se recristaliza a partir de cloroformo-n-hexano para obtener 1,93 g de agujas incoloras. Las aguas madres se cromatografían en gel de sílice disolvente : cloroformo-acetato de etilo = 1:1 (V/V) para recuperar la segunda cosecha de 0,26 g de polvo blanco. Este proceso proporciona así un total de 2,19 g de 5-fluo-6-etoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de n-octilo. Punto de fusión: 127-128°C (recristalizado a partir de cloroformo-n-hexano). - - - - -
- Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 0,63-1,93(18H, m), 3,33-3,98 (2H, m), 4,25(2H, m), 4,81(1H, dxd, J=5 y 2H₂; después de adición de óxido de deuterio, d, J=2H₂), 8,82, 10,95

(cada 1H, ancha)

Análisis elemental para $C_{12}H_{25}FN_2O_5$

Calculado C 54,21; H 7,58; N 8,43

Hallado C 54,10; H 7,59; N 8,38

5.

Ejemplo 45

En una mezcla de 10 ml de acetona y 2,0 ml de agua se disuelven 1,30 g de 6-acetoxi-5-fluo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de n-octilo a lo que sigue adición de 0,3 ml de piridina. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche y luego se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida por lo que se obtienen 1,05 g de sólido blanco. A este sólido se le añaden 5 ml de cloroformo y, después de agitar, los insolubles se recuperan por filtración y se disuelven en acetona. Los insolubles se filtran y el filtrado se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida, con lo que se obtiene 0,85 g de residuo. Este residuo se cromatografía en gel de sílice [disolvente : benceno-acetona = 2:1 (V/V)] para obtener 675 mg de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de n-octilo. - - - - -

Punto de fusión: 157-8°C (recristalizado a partir de acetona-cloroformo-hexano). - - - - -

Espectro de RMN (DMSO- d_6) delta: 0,67-1,83(15H, m), 4,22(2H, aprox. triplete, $J=6H_2$), 4,88(1H, m; después de adición de óxido de deuterio, d, $J=3H_2$), 7,14(1H, d, $J=5H_2$), 8,56, 10,56(cada 1H, ancha)

Análisis elemental para $C_{13}H_{21}FN_2O_5 \cdot 1/4H_2O$

Calculado	C 50,56;	H 7,02;	N 9,07
Hallado	C 50,29;	H 6,77;	N 8,82

Ejemplo 46

5. En 10 ml de acetona se disuelven 300 mg de 6-acetoxi-5-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo, a lo que sigue la adición gota a gota de 200 mg de piperidina. La mezcla de reacción se deja reposar a temperatura ambiente durante 5 horas y el disolvente se
10. elimina bajo presión reducida, lo que deja un sólido amarillo vítreo. Este sólido se somete a cromatografía en columna de gel de sílice [disolvente : cloroformo-acetato de etilo = 2:1 (V/V)] y las fracciones ricas en el compuesto deseado se concentran bajo presión reducida para recuperar un sólido incoloro y vítreo. Este se recristaliza a partir de acetona-n-hexano para dar 162 mg de 5-fluoro-6-(1-piperidino)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo como agujas incoloras. - - - - -
15. Punto de fusión: 142-144°C (recristalizado a partir de cloro-
20. formo)
- Espectro de RMN (DMSO- d_6) δ : 1,45(6H, m), 2,60(4H, m), 4,53(1H, dxd, $J_{HF}=4H_z$, $J=5H_z$; después de adición de óxido de deuterio, d, $J_{HF}=4H_z$), 8,23(1H, ancha), 10,90(1H, ancha).
25. Análisis elemental para $C_{11}H_{16}FN_3O_4$
- | | | | | |
|-----------|----------|---------|----------|--------|
| Calculado | C 48,35; | H 5,90; | N 15,38; | F 6,95 |
| Hallado | C 48,29; | H 5,67; | N 15,64; | F 7,01 |

Ejemplo 47

- En 5 ml de acetona se disuelve 0,618 g (3 mmoles) de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo y, bajo refrigeración con hielo y agitación, se añaden 1 ml de anhídrido acético y 1 ml de piridina. La mezcla se hace reaccionar a la misma temperatura durante una noche. Se destilan las fracciones de bajo punto de ebullición bajo presión reducida y el residuo se hace pasar a través de una columna de alúmina neutra [disolvente : acetona-benceno = 1:4 (V/V)] para recuperar 0,63 g de un sólido incoloro. Basándose en su espectro de RMN, este producto es identificado como 6-acetoxi-5-fluo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo. - - - - -
- 5.
- 10.

Ejemplo 48

- En una mezcla de 5 ml de acetona y 1 ml de piridina se disuelven 1,03 g (5 mmoles) de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo y, bajo refrigeración con hielo y agitación, se añaden gota a gota 0,773 g (5,5 mmoles) de cloruro de benzoflo. Se deja que la reacción prosiga a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles se destilan bajo presión reducida y el residuo se hace pasar a través de una corta columna de alúmina neutra [disolvente : acetona-benceno = 1:4 (V/V)] para obtener 1,21 g de 6-benciloxi-5-fluo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo. - - - - -
- 15.
- 20.
- 25.

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 3,94(3H, s), 6,48(1H, m),
7,2-8,1(5H, m), 9,20(1H, ancha), 11,37(1H, ancha)

Ejemplo 49

5. En 400 ml de ácido acético se suspenden 2,1 g de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxamida y, con agitación intensa, se introducen 1,5 equivalentes molares de flúor gaseoso previamente diluido con 9 veces su volumen de nitrógeno gaseoso, a temperatura ambiente y durante un período de 6 horas. La mezcla de reacción se concentra entonces para recuperar un producto bruto de 6-acetoxi-5-fluo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxamida. - - - - -
10. Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 2,10(3H, s), 6,12(1H, ancha d, J=5H_z), 8,0(1H, ancha), 8,2(1H, ancha), 9,1(1H, ancha), 11,1(1H, ancha)
15. Este compuesto bruto 6-acetoxi se disuelve en 100 ml de etanol y la disolución se refluje durante 2 horas y luego se enfría. Los cristales separados se recogen por filtración y el filtrado se concentra para dar otra cosecha de cristales que se recogen por filtración. Ambos productos cristalinos se combinan y se recrystalizan a partir de etanol para dar 1,7 g de 5-fluo-6-etoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxamida como prismas incoloros. - - - - -
20. Punto de fusión: 224-226°C (descomp.). - - - - -
- Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 0,90-1,32(4,5H, m), 3,30-3,88
25. (3H, m), 4,78(1H, ancha d, J=4H_z), 7,84(1H, ancha), 8,06

(1H, ancha), 8,75(1H, ancha), 10,55(1H, ancha)

Análisis elemental para $C_7H_{10}FN_3O_4 \cdot 1/2C_2H_5OH$

Calculado C 39,67; H 5,41; N 17,35

Hallado C 39,44; H 5,37; N 17,37

5.

Ejemplo 50

En 15 ml de dimetoxietano se disuelven 1,03 g (5 mmoles) de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxo-pirimidina-5-carboxilato de metilo. A esta disolución se le añaden 1,03 g (10 mmoles) de alcohol bencílico y una cantidad catalítica de ácido metansulfónico. La mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica por medio de un proceso similar al descrito en el Ejemplo 27 para dar 0,80 g de 6-benciloxi-5-fluo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo. - - - - -

10.

15.

Punto de fusión: 173-174°C (recristalizado a partir de acetona-cloroformo). - - - - -

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 4,68(2H, s), 3,80(3H, s), 4,98(1H, dxd), 7,34(5H, ancha s), 9,00(1H, ancha), 11,08(1H, ancha)

20.

Análisis elemental para $C_{13}H_{13}FN_2O_5$

Calculado C 52,71; H 4,42; N 9,46

Hallado C 52,50; H 4,28; N 9,35

Ejemplo 51

25.

En 150 ml de ácido acético se suspenden 1,05 g de

- 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-(N,N-diethyl)carboxamida, a lo que sigue el paso de flúor gaseoso previamente diluido con 9 veces su volumen de nitrógeno gaseoso a temperatura ambiente. Cuando se han introducido 2,8 equivalentes moles de flúor, basados en el substrato (en un período de 6,5 horas), la mezcla de reacción se evapora hasta la sequedad bajo presión reducida, por lo que se obtiene un residuo a modo de jarabe amarillo pálido. Este residuo se disuelve en 50 ml de agua y la disolución se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, a lo que sigue concentración hasta la sequedad bajo presión reducida. El producto viscoso resultante se somete a cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente : benceno-acetona = 2:1) para recuperar 0,39 g de polvo blanco. El polvo se recristaliza a partir de acetato de etilo para obtener 0,12 g de 5-fluoro-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-(N,N-diethyl)carboxamida como cristales blancos microfinos. - - - - -
Punto de fusión: 190-192°C (descomp.). - - - - -
Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 0,9-1,4(6H, m), 3,1-3,8(4H, m), 5,04(1H, t, J=5H₂), 6,97(1H, d, J=5H₂), 8,5(1H, ancha), 10,76(1H, ancha)

Análisis elemental para C₉H₁₄N₃O₄

Calculado	C 43,72;	H 5,71;	N 17,00
Hallado	C 43,61;	H 5,57;	N 16,98

25. Ejemplo 52

En 10 ml de etanol que contiene 20% de cloruro de

hidrógeno se disuelve 0,30 g de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonitrilo, a lo que sigue la adición de 1,0 g de gel de sílice para la cromatografía. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 horas.

5. La mezcla de reacción se evapora hasta la sequedad bajo presión reducida y se somete a cromatografía en gel de sílice (disolvente : cloroformo-etanol = 12:1) para recuperar 0,27 g de 5-fluo-6-etoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo. - - - - -

10. Ejemplo 53

Una disolución compuesta por 3,30 g (15 mmoles) de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo, 2,05 g (16,5 mmoles) de bencilmercaptano, una cantidad catalítica de ácido metansulfónico y 20 ml de dimetoxietano se calienta bajo reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se purifica entonces como en el Ejemplo 27 para dar 2,23 g de 6-benciltio-5-fluo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo. - - - - -

15.

Punto de fusión: 149-150°C (recristalizado a partir de cloroformo-n-hexano). - - - - -

20.

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 1,16(3H, t, J=7H₂), 3,96 (2H, s), 4,25(2H, q, J=7H₂), 5,02(1H, dxd; después de adición de óxido de deuterio, d, J_{HF}=7H₂), 7,30(5H, s), 8,85(1H, ancha), 11,18(1H, ancha)

25.

Análisis elemental para C₁₄H₁₅FN₂O₄S

Calculado	C 51,53; H 4,63; N 8,58; F 5,82
Hallado	C 51,51; H 4,47; N 8,73; F 5,84

Ejemplo 54

- Un recipiente resistente a la presión, de acero inoxidable y de una capacidad de 50 ml, se carga con 3,30 g (15 mmoles) de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo, 1,33 g (18 mmoles) de alilmercaptano, una cantidad catalítica de ácido metansulfónico y 20 ml de dimetoxietano y se calienta en un baño de aceite a 80-90°C durante una hora, mientras se agita magnéticamente el contenido. El contenido se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica como en el Ejemplo 27 para dar 1,28 g de 6-aliltio-5-fluo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo. - - - - -
- Punto de fusión: 122-123°C (recristalizado a partir de cloroformo-n-hexano). - - - - -
15. Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 1,20(3H, t, J=7H_z), 3,36 (2H, 2 puntas), 4,30(2H, q, J=7H_z), 4,75-6,20(4H, m), 8,77(1H, ancha), 11,15(1H, ancha)
- Análisis elemental para C₁₀H₁₃FN₂O₄S
- | | |
|-------------|----------------------------------|
| Calculado | C 43,47; H 4,74; N 10,14; F 6,88 |
| 20. Hallado | C 43,52; H 4,44; N 10,12; F 6,90 |

Ejemplo 55

- Una disolución compuesta por 3,30 g (15 mmoles) de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo, 2,40 g (15 mmoles) de 2-naftalentiol, 25. una cantidad catalítica de ácido metansulfónico y 25 ml de

dimetoxietano se calienta bajo reflujo durante 1 hora y el producto de reacción se purifica como en el Ejemplo 27 para dar 1,71 g de 5-fluo-6-beta-naftiltio-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo. - - - - -

5. Punto de fusión: 198-201°C (recristalizado a partir de acetona-cloroformo-n-hexano). - - - - -

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 1,16(3H, t, J=7H_z), 4,27(2H, q, J=7H_z), 5,55(1H, t, J=4H_z; después de adición de óxido de deuterio, d, J_{HF}=4H_z), 7,1-8,2(7H, m), 8,90(1H, ancha), 11,18(1H, ancha)

10. Análisis elemental para C₁₇H₁₅FN₂O₄S

Calculado C 56,35; H 4,41; N 7,73; F 5,24

Hallado C 56,38; H 4,06; N 8,01; F 5,07

Ejemplo 56

15. En 20 ml de acetona se disuelven 4,40 g de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo, a lo que sigue la adición de 2,5 ml de anhídrido acético. Se les añaden además, gota a gota, 2 ml de piridina y la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla incolora de reacción así obtenida se le añaden gota a gota 5,9 ml de piperidina, por lo que la reacción tiene lugar con desprendimiento de calor. Después de reposar durante 5,5 horas a temperatura ambiente, se destilan los volátiles bajo presión reducida y el residuo aceitoso amarillo se disuelve en cloroformo. La disolución se somete a cromatografía en columna en gel de sílice (80 g, di-
- 20.
- 25.

- solvente : cloroformo). Las fracciones ricas en el compuesto deseado se concentran bajo presión reducida para recuperar 5,20 g de un sólido blanco. Con la recristalización a partir de cloroformo-hexano, se obtienen 3,0 g de 5-fluo-6-piperidino-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo, como agujas incoloras. - - - - -
5. Punto de fusión: 149-150°C. - - - - -
- Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 1,25(3H, t, J=7H_Z), 1,43 (6H, m), 2,57(4H, m), 4,28(2H, q, J=7H_Z), 4,52(1H, dxd, J_{HF}=4H_Z, J=6H_Z; después de adición de óxido de deuterio, d, J_{HF}=4H_Z), 8,30(1H, ancha), 10,93(1H, ancha).
10. Análisis elemental para C₁₂H₁₈FN₃O₄
- | | | | |
|-----------|----------|---------|---------|
| Calculado | C 50,17; | H 6,31; | N 14,63 |
| Hallado | C 50,11; | H 6,38; | N 14,60 |

15.

Ejemplo 57

- En 20 ml de acetona se disuelven 4,40 g de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo, a lo que sigue la adición de 2,5 ml de anhídrido acético. Se les añaden además gota a gota 2 ml de piridina y la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla resultante incolora de reacción se le añaden gota a gota 5,1 ml de dietilamina, por lo que la reacción tiene lugar con desprendimiento de calor. Después de un reposo de 7,5 horas a temperatura ambiente, se
20. destilan los volátiles bajo presión reducida y el residuo
- 25.

amarillo aceitoso se disuelve en cloroformo. La disolución se somete a cromatografía en columna de gel de sílice $\sqrt{70}$ g; disolvente : cloroformo - metanol = 60/1 (v/v) y las fracciones ricas en el compuesto deseado se concentran bajo presión reducida para dar 4,10 g de 5-fluo-6-dietilamino-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo como sólido amarillo pálido. - - - - -

5.

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 0,97(6H, tx2, J=6H_z), 1,25 (3H, t, J=7H_z), 2,67(4H, qx2, J=7H_z), 4,27(2H, q, J=7H_z), 4,77(1H, dx, J=2H_z, J_{HF}=16H_z; después de adición de óxido de deuterio, d, J_{HF}=16H_z), 8,25(1H, ancha), 10,7 (1H, ancha)

10.

Ejemplo 58

15.

En 20 ml de acetona se disuelven 4,40 g de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo, a lo que sigue la adición de 2,5 ml de anhídrido acético. Se les añaden además gota a gota 2 ml de piridina y la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla incolora resultante de reacción

20.

se le añaden 5,0 ml de n-butilamina, por lo que la reacción tiene lugar con desprendimiento de calor proporcionando una disolución de color pardo. Esta disolución se deja reposar a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se destilan los volátiles bajo presión reducida. El residuo pardo aceitoso

25.

se disuelve en cloroformo y se somete a cromatografía en co-

- lumna (70 g; disolvente : cloroformo). Las fracciones ricas en el compuesto deseado se concentran bajo presión reducida para obtener un sólido pardo amarillento que se recristaliza a partir de cloroformo-hexano para dar 3,0 g de 6-n-butilamino-5-fluo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo como agujas incoloras. - - - - -
Punto de fusión: 112-113°C. - - - - -
Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 0,87(3H, m), 1,23(3H, t, J=7H_Z), 1,23(4H, m), 2,25(1H, m), 2,53(2H, m); 4,28(2H, q, J=7H_Z), 4,50(1H, m; después de adición de óxido de deuterio, d, J_{HF}=9H_Z), 9,0(2H, ancha)
10. Análisis elemental para C₁₁H₁₈^{FN}₃O₄
- | | | | |
|-----------|----------|---------|---------|
| Calculado | C 47,99; | H 6,59; | N 15,27 |
| Hallado | C 47,59; | H 6,63; | N 15,18 |

15.

Ejemplo 59

- En 20 ml de acetona se disuelven 4,40 g de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo, a lo que sigue la adición de 2,5 ml de anhídrido acético. Se les añaden gota a gota 2 ml de piridina y la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla resultante incolora de reacción se le añaden 5,5 ml de bencilamina, por lo que la reacción tiene lugar con desprendimiento de calor. La mezcla de reacción se deja reposar a temperatura ambiente durante 3 horas, después con lo cual se separan cristales. Los cristales se recuperan
- 20.
- 25.

por filtración, se lavan con cloroformo y se recristalizan a partir de acetato de etilo para dar 4,1 g de 6-bencilamino-5-fluo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo como escamas incoloras. - - - - -

5. Punto de fusión: 157-158°C. - - - - -

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 1,20(3H, t, J=7H_Z), 3,03 (1H, m), 3,87(2H, m), 4,23(2H, q, J=7H_Z), 4,32(1H, m; después de adición de óxido de deuterio, d, J_{HF}=10H_Z), 7,28(5H, m), 8,43(1H, ancha), 10,92(1H, ancha)

10. Análisis elemental para C₁₄H₁₆FN₃O₄

Calculado C 54,36; H 5,22; N 13,59

Hallado C 54,22; H 5,17; N 13,65

Ejemplo 60

15. Se acetilan 4,40 g de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo, de manera similar a la descrita en el Ejemplo 56, a lo que sigue la adición de 20 ml de anilina y 20 ml de piridina a la mezcla de reacción. La mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 6 días. La mezcla amarilla de reacción se concentra bajo presión reducida, con lo que se obtiene un residuo aceitoso. El residuo se disuelve en cloroformo y se somete a cromatografía en columna de gel de sílice (30 g; disolvente : cloroformo). Las fracciones ricas en el compuesto deseado se concentran bajo presión reducida para recuperar un aceite amarillo que se disuelve en acetona. La adición de benceno y n-hexano a la disolución de acetona proporciona 4,83 g
- 20.
- 25.

de agujas incoloras de 6-anilino-5-fluoro-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo. - - - - -

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 1,22(3H, t, J=7H₂), 4,28 (2H, q, J=7H₂), 5,33(1H, dx3, J=4H₂, 10H₂; después de adición de óxido de deuterio, d, J_{HF}=10H₂), 6,5-7,4 (6H, m), 8,48(1H, ancha), 11,02(1H, ancha)

5.

Ejemplo 1 de Referencia

En 750 ml de dimetilformamida seca se suspenden 156 g de ácido 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxílico y a esta suspensión se le añaden 238 g de cloruro de tionilo con agitación a una temperatura que no sobrepasa los 50°C durante una hora y 10 minutos. La mezcla de reacción se calienta entonces a 45-50°C durante 1 hora y a 50-60°C durante otra hora. La mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche y el precipitado resultante se recupera por filtración. Se lava con dimetilformamida seca y luego con benceno, a lo que sigue secado a 80°C y bajo presión reducida. Por medio de este proceso se obtienen 210 g del complejo cloruro de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonilo·dimetilformamida·semicloruro de hidrógeno como polvo blanco. - - - - -

10.

15.

20.

Punto de fusión: 180°C (descomp.). - - - - -

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 2,7(3H, s), 2,87(3H, s), 7,88(1H, s), 8,18(1H, ancha), 11,77-12,2(1H, ancha), 13,4(1H, ancha)

25.

Análisis elemental para $C_8H_{10}ClN_3O_4 \cdot 1/2HCl$

Calculado	C 36,14;	H 3,98;	N 15,80
Hallado	C 36,04;	H 3,73;	N 15,82

Ejemplo 2 de Referencia

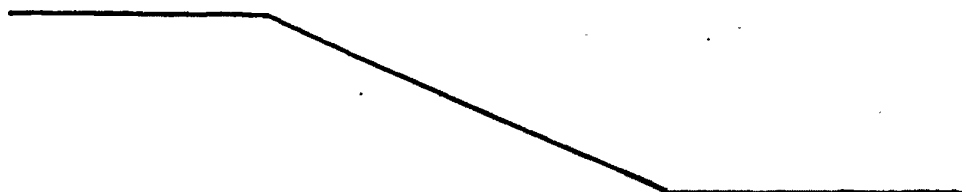
5. Síntesis de ésteres de ácido 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxílico. - - - - -

Proceso general: En 50-100 ml de tolueno seco se suspenden 13,3 g del complejo cloruro de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonilo-dimetilformamida-semicloruro de hidró

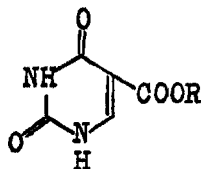
10. geno, a lo que sigue la adición de 1,1 equivalentes molares del correspondiente alcohol o fenol. La mezcla se calienta bajo reflujo durante 20 minutos. Después de enfriar, el precipitado se recupera por filtración, se lava con un disolven

15. te tal como tolueno, acetona o éter y se seca para obtener un éster de ácido 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxílico. En muchos casos, el producto así obtenido es lo bastante puro para su uso directo como material de partida en el proceso siguiente: - - - - -

20. Los siguientes pueden citarse como ejemplos de los nuevos ésteres que pueden producirse de la forma anterior. -



Fórmula general



R=	Disolvente de re cristalización	p.f. (°C)
n-propilo	Agua	231-232
i-propilo	Agua	243-244 (descomp.)
i-butilo	Agua	253-254 (descomp.)
sec-butilo	Agua	225-226
n-amilo	Agua	228-229
n-hexilo	Agua	196-199
n-heptilo (semihidrato)	Dioxano	210-216
n-octilo	Dioxano	224-226
n-estearilo	Dioxano	206-207
2-cloroetilo	Agua	245-246 (descomp.)
2,2,2-trifluoetilo	Agua	263-286 (con evaporación)
bencilo	Agua	243-244 (descomp.)
ciclohexilo	Agua	235 (descomp.)
fenilo (+1/2 dioxano)	Dioxano	272 (descomp.)
1-etoxicarboniletilo	Agua	171-173

Ejemplo 3 de Referencia

En 20 ml de tolueno se suspenden 6,0 g de ácido 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxílico a lo que sigue la adición de 7 ml de piperidina. Con agitación y bajo calentamiento se añaden gota a gota 4 ml de oxiclورو de fósforo y la mezcla se refluje durante 30 minutos. Después de enfriar, el tolueno se decanta y el residuo se hier-

ve con 50 ml de agua. El precipitado cristalino resultante se recupera por filtración y se recristaliza a partir de 50 ml de agua para dar 2,3 g de N-(1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo pirimidina-5-carbonil)piperidina como escamas blancas. - - -
5. Punto de fusión: 294-295°C (descomp.). - - - - -

Ejemplos 4-6 de Referencia

Por medio de un proceso similar al descrito anteriormente, se obtienen los siguientes compuestos: - - - - -

10. N-(1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonil)morfolina, punto de fusión: 306-307°C (descomp.), cristales blancos microfinos. - - - - -

1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-(N,N-diethyl)-carboxamida, punto de fusión: 248-249°C (descomp.), prismas amarillo pálido. - - - - -

15. 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-(N-fenil)-carboxamida, punto de fusión: 359-360°C (descomp.), polvo amarillo pálido. - - - - -

Ejemplo 7 de Referencia

20. Una mezcla de 5 g de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo, 50 ml de DMF y 20 ml de bencilamina se calienta a 130°C durante 7 horas y luego la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. Al re

siduo se le añade agua y el precipitado sólido se recupera por filtración y se lava con etanol para dar 2,2 g de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-(N-bencil)-carboxamida como escamas blancas. - - - - -

5. Punto de fusión: 321-322°C (descomp.). - - - - -

Ejemplo 8 de Referencia

En 7 ml de ácido acético se suspenden 1,3 g de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonitrilo a lo que sigue la adición de 0,7 g de alcohol terc-butílico y 1,0 g de ácido sulfúrico. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 días. A la mezcla blanca de reacción, que presenta turbidez, se le añaden 20 g de hielo-agua y el precipitado se recupera por filtración, se enjuaga con agua y luego se seca para dar 1,2 g de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-(N-terc-butil)-carboxamida como polvo blanco. -

10. Punto de fusión: 310-311°C (descomp.). - - - - -

Ejemplo 9 de Referencia

Un reactor de vidrio, de una capacidad de 200 ml, se carga con 15,3 g de N-metilurea, 30,1 g de ortoéster de formato de etilo y 27,1 g de malonato de dimetilo y se calienta en un baño de aceite a 135°C bajo agitación vigorosa. La N-metilurea se disuelve para proporcionar una disolución homogénea. Después de cierto tiempo se separan escamas incoloras. El etanol formado se expulsa por destilación en un perfo

20.

do de unos 50 minutos. Después de enfriar, los cristales se recuperan por filtración, se lavan con etanol y luego se lavan con hexano. - - - - -

5. Por medio del espectro de RMN, se confirma que este producto es N,N'-bis-(metilcarbamoil)formamidina. Rendimiento: 4,9 g. - - - - -
Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 2,67(6H, d, J=5H_Z), 7,20 (2H, ancha), 8,73(1H, s), 9,80(1H; ancha). - - - - -

10. Se obtiene una cosecha adicional de agujas incoloras de las aguas madres. Estos cristales se someten a cromatografía en columna de gel de sílice para recuperar 6,5 g de agujas incoloras de N-(N-metilcarbamoil)-aminometiloximalonato de dimetilo. - - - - -
Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 2,73(3H, d, J=4,5H_Z), 3,67 (3H, s), 3,72(3H, s), 7,97(1H, ancha), 8,50(1H, d, J=12H_Z), 10,37(1H, d, J=12H_Z).
- 15.

Ejemplo 10 de Referencia

20. En 120 ml de metanol se suspenden 11,35 g de N-(N-metilcarbamoil)aminometiloximalonato de dimetilo, a lo que sigue la adición de 15 ml de una disolución metanólica al 28% de metóxido sódico. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante cierto tiempo. Después de que el material de partida se ha disuelto para proporcionar una disolución homogénea la mezcla se calienta bajo reflujo durante 20 minutos. Duran

- te el reflujo, se separa un precipitado. Después de enfriar, se añaden 80 ml de ácido clorhídrico 1N para acidular la mezcla, con lo cual el precipitado cristaliza. Después de en friar con hielo, los cristales se recuperan por filtración,
5. se lavan con agua y luego con acetona y se secan al aire para dar 6,59 g de 3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo como agujas incoloras. La recristalización a partir de agua proporciona 4,28 g del material puro como escamas incoloras. - - - - -
10. * Punto de fusión: 262-264°C. - - - - -

Ejemplo 61

- En 50 ml de dimetoxietano se disuelven 8,80 g de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo, a lo que sigue la adición de 6,0 g de
15. 2,2,2-trifluoetanol y de una cantidad catalítica de ácido metansulfónico. La mezcla se calienta bajo reflujo durante 1,5 horas. El disolvente se destila bajo presión reducida y el residuo se trata como en el Ejemplo 27 para dar 1,54 g de
20. 5-fluo-6-(2,2,2-trifluoetiloxi)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo como polvo blanco. - Punto de fusión: 166-173°C. - - - - -
- Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 1,22(3H, t, J=7H_z), 4,27 (2H, q, J=9H_z), 4,30(2H, q, J=7H_z), 5,15(1H, dxd; después de adición de óxido de deuterio, d, J=2H_z), 8,35 (1H, ancha), 10,53(1H, ancha).
- 25.

Ejemplo 62

Una disolución de 10,30 g (50 mmoles) de metil-5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato, 4,6 g de etanol, 0,3 g de ácido metansulfónico y 50 ml de dimetoxietano se calienta bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida. El concentrado se somete a cromatografía en columna de gel de sílice [disolvente : acetona-cloroformo = 1:4 (V/V)] para recuperar 8,0 g de 5-fluo-6-etoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo. - - - - -

Punto de fusión: 185-187°C (recristalizado a partir de acetona-cloroformo-hexano). - - - - -

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 1,10(3H, t, J=7H_z), 3,3-4,0 (2H, m), 3,78(3H, s), 4,82(1H, dxd, después de adición de óxido de deuterio, d, J=2H_z), 8,93(1H, ancha), 11,07 (1H, ancha)

Análisis elemental para C₈H₁₁FN₂O₅

Calculado	C 41,03;	H 4,73;	N 11,96
Hallado	C 40,75;	H 4,55;	N 11,68

Ejemplo 63

Una disolución de 17,6 g (80 mmoles) de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo, 4,8 g de metanol, ácido metansulfónico y 100 ml de 1,2-dimetoxietano se calienta bajo reflujo durante 3 ho

ras. La mezcla de reacción se purifica como en el Ejemplo 67 para obtener 15,6 g de 5-fluo-6-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo. - - - - -

Punto de fusión: 135-137°C (recristalizado a partir de acetona-cloroformo-hexano). - - - - -

5.

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 1,18(3H, t, J=7H_z), 3,30 (3H, s), 4,25(2H, q, J=7H_z), 4,70(1H, dxd, después de adición de óxido de deuterio, d, J=2H_z), 8,93(1H, ancha), 11,02(1H, ancha)

10.

Análisis elemental para C₈H₁₁N₂O₅

Calculado C 41,03; H 4,73; N 11,96

Hallado C 41,06; H 4,58; N 11,95

Ejemplo 64

15.

Se añaden 2,35 g de anhídrido acético, 2,05 g de piridina y 10 ml de acetona a 4,40 g (20 mmoles) de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo. La mezcla se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente y entonces, después de la adición de 10 ml de isopropanol y 10 ml de piridina, se calienta bajo reflujo durante 1 hora. Después de destilar los volátiles, el residuo se purifica como en el Ejemplo 67 para obtener 3,7 g de 5-fluo-6-isopropoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo. - - - - -

20.

Punto de fusión: 216-218°C (recristalizado a partir de acetona-cloroformo-hexano)

25.

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 1,07(6H, d, J=6H_z), 1,16

(3H, t, J=7H₂), 3,82(1H, q, J=6H₂), 4,25(2H, q, J=7H₂),
4,83(1H, dx_d, después de adición de óxido de deuterio d,
J=2H₂), 8,83(1H ancha), 11,00(1H, ancha)

Análisis elemental para C₁₀H₁₅FN₂O₅

5.	Calculado	C 45,80;	H 5,77;	N 10,68
	Hallado	C 45,79;	H 5,74;	N 10,72

Ejemplo 65

Una disolución de 6,18 g (30 mmoles) de 5-fluo-6-
hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxi-
lato de metilo, 2,96 g de alcohol butílico, una cantidad ca-
talítica de ácido metansulfónico y 40 ml de 1,2-dimetoxieta-
no se calienta bajo reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de
reacción se purifica como en el Ejemplo 67 para obtener
4,86 g de 5-fluo-6-butoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopi-
rimidina-5-carboxilato de metilo. - - - - -
Punto de fusión: 140-141°C (recristalizado a partir de aceto-
na-cloroformo-hexano). - - - - -
Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 0,6-1,8(7H, m), 3,56(2H, m),
3,89(3H, s), 4,82(1H, dx_d, después de adición de óxido
de deuterio, d, J=2H₂), 8,80(1H ancha), 10,97(1H, an-
cha)

Análisis elemental para C₁₀H₁₅FN₂O₅

20.	Calculado	C 45,80;	H 5,77;	N 10,68
	Hallado	C 45,83;	H 5,59;	N 10,57

Ejemplo 66

25.

En 50 ml de acetona se disuelven 9,90 g de 5-fluo-

- 6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo y, mientras la disolución se agita, se añaden 5,2 ml de anhídrido acético y 9,0 ml de piridina y la mezcla se deja reposar durante la noche y luego, después de
5. la adición de 10 ml de butanol, se destila bajo presión atmosférica para eliminar acetona de la mezcla de reacción. Se obtiene un producto amarillo pálido que se disuelve en benceno y se somete a cromatografía en columna de gel de sílice [150 g, disolvente : cloroformo-benceno = 6:1 (V/V)] para
10. recuperar un sólido blanco de las fracciones ricas en el compuesto deseado. El sólido se recristaliza a partir de acetona-cloroformo-hexano para dar 4,88 g de 5-fluo-6-butoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo como agujas incoloras. - - - - -
15. Punto de fusión: 141-142°C. - - - - -
Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 0,87(3H, m), 1,22(3H, t, J=7H₂), 1,45(4H, m), 3,60(2H, m), 4,30(2H, q, J=7H₂), 4,78(1H, dxd, J_{HF}=2H₂, J=5H₂, después de adición de óxido de deuterio, d, J_{HF}=2H₂), 8,87(1H, ancha), 10,98(1H, ancha)
20. Análisis elemental para C₁₁H₁₇N₂O₅
Calculado C 47,82; H 6,20; N 10,14
Hallado C 47,52; H 6,22; N 10,11

Ejemplo 67

25. Una disolución de 8,80 g (40 mmoles) de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxi-

lato de etilo, 4,44 g de alcohol isobutílico, 0,3 g de ácido metansulfónico y 20 ml de 1,2-dimetoxietano se calienta bajo reflujo durante 1,5 horas. - - - - -

5. La mezcla de reacción se purifica entonces como en el Ejemplo 67 para dar 6,44 g de 5-fluo-6-isobutoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo.- Punto de fusión: 187-188°C (recristalizado a partir de acetona-cloroformo-hexano). - - - - -

10. Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 0,78(6H, d, J=7H_z), 1,15 (3H, t, J=7H_z), 1,4-2,0(1H, m), 3,30(2H, d, J=7H_z), 4,25(2H, q, J=7H_z), 4,77(1H, dxd, después de adición de óxido de deuterio, d, J=2H_z), 8,88(1H, anchá), 11,00 (1H, ancha)

Análisis elemental para C₁₁H₁₇N₂O₅

15.	Calculado	C 47,82;	H 6,20;	N 10,14
	Hallado	C 47,53;	H 6,20;	N 10,04

Ejemplo 68

20. Una disolución de 8,80 g (40 mmoles) de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo, 4,44 g de alcohol sec-butílico, 0,3 g de ácido metansulfónico y 20 ml de 1,2-dimetoxietano se calienta bajo reflujo durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se purifica entonces como en el Ejemplo 67 para dar 5,58 g de 5-fluo-6-sec-butoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo. - - - - -

25.

Punto de fusión: 192-194°C (recristalizado a partir de acetona-cloroformo-hexano). - - - - -

Espectro de RMN (DMSI-d₆) delta: 0,5-1,6(1H, m), 3,35-3,90 (1H, m), 4,25(2H, q, J=7H_Z), 4,82(1H, dxd, después de adición de óxido de deuterio, d, J=2H_Z), 8,83(1H, ancha), 11,00(1H, ancha)

5.

Análisis elemental para C₁₁H₁₇FN₂O₅

Calculado C 47,82; H 6,20; N 10,14

Hallado C 47,88; H 6,30; N 10,19

10.

Ejemplo 69

En una disolución de 4,40 g (20 mmoles) de 5-fluoro-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo, 2,70 g de alcohol bencilico y 30 ml de 1,2-dimetoxietano, se introduce cloruro de hidrógeno seco y gaseoso hasta que se absorben unos 3,4 g de cloruro de hidrógeno. La mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante una noche y luego se destilan los volátiles bajo presión reducida. El residuo se purifica como en el Ejemplo 67 para obtener 3,20 g de 5-fluoro-6-benciloxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo. - - - - -

15.

20.

Punto de fusión: 132-133°C (recristalizado a partir de acetona-cloroformo-hexano). - - - - -

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 1,18(3H, t, J=7H_Z), 4,26 (2H, q, J=7H_Z), 4,65(2H, ancha s), 4,97(1H, dxl, después de adición de óxido de deuterio, d, J=2H_Z), 7,33 (5H, ancha s), 9,05(1H, ancha), 11,10(1H, ancha)

25.

Análisis elemental para $C_{14}H_{15}FN_2O_5$

Calculado	C 54,19;	H 4,87;	N 9,03
Hallado	C 54,19;	H 4,84;	N 9,08

Ejemplo 70

5. Se añaden 2,35 g de anhídrido acético, 3 g de piridina y 10 ml de acetona a 4,40 g (20 mmoles) de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo y la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se evaporan y al residuo
10. se le añaden 2,82 g de fenol, 20 ml de piridina y 10 ml de 1,2-dimetoxietano. La mezcla se calienta a 90°C durante una hora, luego se destilan los volátiles de la mezcla bajo presión reducida y el residuo se purifica como en el Ejemplo 67 para obtener 2,0 g de 5-fluo-6-fenoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-
15. 2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo. - - - - -
Punto de fusión: 164-167°C (recristalizado a partir de acetona-cloroformo-hexano). - - - - -
Espectro de RMN ($DMSO-d_6$) delta: 1,21(3H, t, $J=7H_z$), 4,28 (2H, q, $J=7H_z$), 5,74(1H, dxd, después de adición de óxi
20. do de deuterio, d, $J=2H_z$), 6,8-7,5(5H, m), 9,30(1H, ancha), 11,33(1H, ancha)

Análisis elemental para $C_{13}H_{13}FN_2O_5$

Calculado	C 52,71;	H 4,42;	N 9,46
Hallado	C 52,14;	H 4,30;	N 9,87

25.

Ejemplo 71

Una disolución de 8,24 g (40 mmoles) de 5-fluo-6-hi

- droxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo, 4,5 g de butilmercaptano, una cantidad catalítica de ácido metansulfónico y 25 ml de 1,2-dimetoxietano se calienta bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se purifica como en el Ejemplo 67 para obtener 8,3 g de 5-fluoro-6-butiltio-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo. - - - - -
5. Punto de fusión: 123-125°C (recristalizado a partir de acetona-cloroformo-hexano). - - - - -
10. Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 0,80(3H, t, J=7H_z), 1,0-1,8 (4H, m), 2,66(2H, t, J=7H_z), 3,76(3H, s), 5,08(1H, dxd, después de adición de óxido de deuterio, d, J=7,5H_z), 8,75(1H, ancha), 11,13(1H, ancha)
- Análisis elemental para C₁₀H₁₅N₂O₄S
15. Calculado C 43,16; H 5,43; N 10,07
 Hallado C 43,21; H 5,24; N 10,02

Ejemplo 72

- Se añaden 2,35 g de anhídrido acético, 2,05 g de piridina y 10 ml de acetona a 4,40 g (20 mmoles) de 5-fluoro-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo. - - - - -
- 20.

- La mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante una noche y entonces, después de la adición de 3,3 g de tiofenol y 5 g de piridina, se hace reaccionar a 60°C durante 1,5 horas. Los volátiles se destilan bajo presión reducida.
- 25.

cida y el residuo se purifica como en el Ejemplo 67 para obtener 4,82 g de 5-fluoro-6-feniltio-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo. - - - - -

5. Punto de fusión: 164-166,5°C (recristalizado a partir de acetona-cloroformo-hexano). - - -

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 1,18(3H, t, J=7H_z), 4,28 (2H, q, J=7H_z), 5,37(1H, t, después de adición de óxido de deuterio, d, J_{HF}=3H_z), 7,40(5H, ancha), 8,87(1H, ancha), 11,13(1H, ancha).

10. Análisis elemental para C₁₃H₁₃FN₂O₄S

Calculado	C 49,99;	H 4,20;	N 8,97
Hallado	C 49,55;	H 3,98;	N 9,09

Ejemplo 73

15. En 400 ml de ácido acético se suspenden 2,05 g de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonitrilo y, con agitación vigorosa, se introduce un gas mixto de flúor y nitrógeno [15:85 (V/V)]. Cuando se han introducido aproximadamente 1,5 equivalentes molares de flúor al substrato, la mezcla de reacción se evapora hasta la sequedad. Se añade etanol (70 ml) al residuo y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 2 horas y luego se evapora de nuevo hasta la sequedad. El jarabe resultante se somete a cromatografía en columna de gel de sílice [disolvente : benceno-acetona = 4:1 (V/V)] para recuperar 1,54 g de 5-fluoro-6-etoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonitrilo como cristales blancos. - - - - -

20.

25.

Punto de fusión: 195-196°C. - - - - -

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 1,07(3H, t, J=7H_z), 3,64
(2H, qxd, J=7H_z y J=2H_z), 5,42(1H, dxd, J=4H_z y J=2H_z),
9,38(1H, ancha), 11,59(1H, ancha)

5. Análisis elemental para C₇H₈FN₃O₃

Calculado	C 41,80;	H 4,01;	N 20,89
Hallado	C 41,44;	H 3,95;	N 20,70

Ejemplo 74

10. En 200 ml de dioxano seco se disuelven 10,0 g de 5-fluo-6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4,5,6-hexahidropirimidina-5-carboxilato de etilo. Se les añaden 11,8 g de alcohol octilico, 0,3 g de ácido p-toluensulfónico y 3,0 g de sulfato magnésico anhidro. La mezcla se calienta bajo reflujo con agitación. La mezcla de reacción se evapora hasta la sequedad bajo presión reducida. Al residuo se le añade hexano y el precipitado resultante se recupera por filtración. El filtrado se cromatografía en una columna de gel de sílice [disolvente : cloroformo-acetona = 95:5 (V/V)] para dar 8,4 g de polvo cristalino blanco. El polvo se recrystaliza dos veces a partir de acetato de etilo-hexano para obtener 6,37 g de 5-fluo-6-octiloxi-2,4-dioxo-1,2,3,4,5,6-hexahidropirimidina-5-carboxilato de etilo como polvo blanco. - - - - -
- 15.
- 20.

Punto de fusión: 123-124°C. - - - - -

Espectro de RMN (CDCl₃) delta: 0,88-1,17(3H, m), 1,20-1,98

25. (15H, m), 3,60-3,93(2H, m), 4,48(2H, q, J=7H_z), 5,11

(1H, dxd, J=5H₂, J=2H₂, después de adición de óxido de deuterio, d, J=2H₂), 7,82 (1H, ancha), 9,38(1H, ancha)

Análisis elemental para C₁₅H₂₅N₂O₅

	Calculado	C 54,21;	H 7,58;	N 8,43
5.	Hallado	C 54,32;	H 7,73;	N 8,39

Ejemplo 75

- Una mezcla de 72,8 g de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo, 52,0 g de alcohol octílico, 700 ml de tolueno y 7,0 g de ácido metansulfónico se calienta bajo reflujo en un baño de aceite mantenido a 140°C, mientras el agua formada por la reacción se elimina como azeótropo de la mezcla de reacción. El calentamiento se detiene después de una hora y el reactivo se deja enfriar y luego se filtran algunos precipitados. El precipitado se cromatografía en una columna de gel de sílice [400 g, disolvente : cloroformo-metanol = 100:1 (V/V)]. De las fracciones ricas en el compuesto deseado se obtienen, después de evaporación del disolvente, 96,8 g de 5-fluo-6-octiloxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo bruto (una mezcla de compuesto cis- y trans-) como sólido blanco. El sólido se recristaliza dos veces a partir de etanol-hexano para obtener 40,2 g de 5-fluo-6-octiloxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo como agujas incoloras. Basándose en sus datos cromatográficos en capa delgada y de RMN este producto

se identifica completamente con una muestra sintetizada por otro método. - - - - -

Punto de fusión: 126-127°C. - - - - -

Espectro de RMN (CDCl₃) delta: 0,90(3H, m), 1,28(15H, ancha), 3,72(2H, m), 4,38(2H, q, J=7H_Z), 5,12(1H, ancha, después de adición de óxido de deuterio, d, J_{HF}=2H_Z), 8,22(1H, ancha), 9,90(1H, ancha)

5.

Análisis elemental para C₁₅H₂₅FN₂O₅

Calculado C 54,20; H 7,58; N 8,43

10.

Hallado C 54,40; H 7,79; N 8,32

Las aguas madres de la recristalización se cromatografían en una columna de gel de sílice \sphericalangle 300 g, disolvente: cloroformo-benceno = 4:1, luego = 7:1 (V/V) y luego cloroformo-metanol = 20:1 (V/V) para obtener fracciones de compuesto r-5-t-6 (10,7 g), una mezcla (4,3 g) de compuestos r-5-t-6 y r-5-c-6 y compuesto r-5-c-6 (3,0 g). El producto de la última fracción se recristaliza para obtener 0,5 g de 5-fluoroc-6-octiloxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-r-5-carboxilato de etilo como prismas incoloros. - - - - -

15.

Punto de fusión: 148-149°C. - - - - -

Espectro de RMN (CDCl₃) delta: 0,90(3H, m), 1,28(15H, ancha), 3,73(2H, m); 4,42(2H, q, J=7H_Z), 5,13(1H, ancha d, J=11H_Z, después de adición de óxido de deuterio, d, J_{HF}=11H_Z), 7,63(1H, ancha), 9,75(1H, ancha)

20.

Análisis elemental para C₁₅H₂₅FN₂O₅

Calculado C 54,20; H 7,58; N 8,43

25.

Hallado C 54,43; H 8,19; N 8,45

Ejemplo 76

- Se mezclan 11,2 g de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo, 4,2 g de butanol, 2,7 g de ácido metansulfónico, 100 ml de dioxano y 5,0 g de tamices moleculares (3A) y la mezcla se calienta con agitación en un baño de aceite mantenido a una temperatura de entre 60° y 70°C durante 5,5 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar y luego se filtran los materiales insolubles. El filtrado se concentra bajo presión reducida y el residuo amarillo aceitoso se disuelve en 400 ml de cloroformo. La disolución se lava por medio de una disolución acuosa de bicarbonato sódico para eliminar el ácido. La disolución en cloroformo se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra bajo presión reducida para obtener 10,1 g de un sólido blanco. Del espectro de RMN y del comportamiento cromatográfico en gel de sílice y capa delgada el sólido blanco se identifica como 6-butoxi-5-fluo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

Ejemplo 77

- En 40 ml de acetona se disuelven 4,4 g de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo. Se les añaden 2,4 ml de anhídrido acético y 2,0 ml de piridina y la disolución se deja reposar a temperatura ambiente durante 21,5 horas. A la disolución así obtenida se les añaden 3,5 ml de alilamina, por lo que tiene lugar
- 20.
- 25.

- una reacción con desprendimiento de calor para proporcionar una disolución de color pardo. Después de permanecer una hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida para obtener un sólido pardo que se suspende en cloroformo y se filtra para obtener un sólido blanco. El sólido se recristaliza a partir de acetona-hexano para obtener 2,2 g de 6-aminino-5-fluo-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo como agujas incoloras. - - - - -
5. Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 1,23(3H, t, J=7H_z), 2,63 (1H, m), 3,30(2H, m), 4,27(2H, q, J=7H_z), 4,47(1H, m, después de adición de óxido de deuterio, d, J_{HF}=8H_z), 4,9-5,4(2H, m), 5,6-6,2(1H, m), 8,35(1H, ancha), 10,88 (1H, m)
- 10.

15.

Ejemplo 78

- En un reactor tubular de vidrio resistente a la presión, de una capacidad de 100 ml, se suspende 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo (510 mg, 3,0 mmoles) en 20 ml de agua y la suspensión se congela en un baño de hielo seco-etanol. Sobre el sólido congelado se vierten 20 ml de fluotriclorometano y, bajo refrigeración en el mismo baño de refrigeración, se disuelve en los mismos trifluometilhipofluorita (aprox., 400 mg). Después de cerrar estancamente el reactor, el baño de refrigeración se separa para dejar que la mezcla se caliente hasta la temperatura am
- 20.
- 25.

- biente. El material de partida reacciona y se disuelve inmediatamente en el agua. La mezcla de reacción se agita durante una noche, por lo que no queda materia sólida indisuelta. Se elimina el exceso de trifluometilhipofluorita haciendo pasar nitrógeno gaseoso a través de la disolución y se añade acetato sódico anhidro (400 mg) a la disolución. La disolución se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida y el residuo se lava con acetona. La disolución en acetona se concentra bajo presión reducida para dar 700 mg de 5-fluo-6-
5. hidroxí-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo como sólido amarillo vítreo. El producto se identifica con el compuesto deseado por medio del espectro de resonancia magnética nuclear. Su cromatograma en capa delgada de gel de sílice (cloroformo-metanol = 6:1 V/V) da una sola mancha. - - - - -
10. Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 3,80(3H, s), 4,90(1H, m, después de adición de óxido de deuterio, d, J_{HF}=4H_Z), 7,13(1H, d, J=5H_Z), 8,53(1H, ancha), 10,85(1H, ancha)
- 15.

Ejemplo 79

20. En un reactor tubular de vidrio resistente a la presión, de una capacidad de 50 ml, se suspende 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo (510 mg, 3,0 mmoles) en 20 ml de agua y la suspensión se congela en un baño de hielo seco-etanol. Al sólido congelado se le añaden 20 ml de ácido trifluoacético, a lo que sigue disolución
- 25.

- de trifluometilhipofluorita (unos 290 mg). El reactor se cierra estancamente y la suspensión se deja calentar espontáneamente a temperatura ambiente. Al elevarse la temperatura, la reacción avanza para dar una disolución homogénea. Esta mezcla de reacción se agita durante una noche. Se elimina el exo-
5. so de trifluometilhipofluorita haciendo pasar nitrógeno gaseoso a través de la disolución y después de la adición de bicarbonato sódico (540 mg) se elimina el disolvente bajo presión reducida, lo que deja un jarabe incoloro. A este jarabe se le añaden 30 ml de acetona y los insolubles se fil-
10. tran. La disolución en acetona se concentra bajo presión reducida para recuperar 1,15 g de un jarabe amarillo pálido. Por cromatografía en capa delgada de gel de sílice y espec- tro de resonancia magnética nuclear, este producto se identi-
15. fica como 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo. - - - - -

Ejemplo 80

- En un reactor tubular de vidrio resistente a la presión de 100 ml de capacidad se suspende 1,2,3,4-tetrahi-
20. dro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonitrilo (1,10 g, 8,0 mmoles) en 35 ml de agua y la suspensión se congela en hielo seco- etanol. Sobre este sólido congelado se vierten 35 ml de fluo- triclorometano y, bajo refrigeración en el mismo baño de re- frigeración, se disuelve en el mismo trifluometilhipofluori-
25. ta (unos 1,2 g). Después de cerrar herméticamente el reactor, el contenido se agita a temperatura ambiente durante 40 horas,

- por lo que no queda indisuelto ningún material de partida. Se elimina el exceso de trifluometilhipofluorita haciendo pasar nitrógeno gaseoso a través de la disolución y, después de la adición de bicarbonato sódico (690 mg), el disolvente se elimina bajo presión reducida. Al jarabe de color pardo resultante se le añade acetona y los insolubles se filtran. La disolución en acetona se concentra bajo presión reducida para recuperar 1,74 g de un sólido vítreo de color pardo. El cromatograma en capa delgada de este sólido sobre gel de sílice (cloroformo-metanol = 6:1 V/V) presenta dos manchas distintas y, por su espectro de resonancia magnética nuclear, resulta ser una mezcla aproximadamente al 1:1 de 5-fluoro-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonitrilo y 3,5-difluoro-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carbonitrilo. - - - - -
5. Espectro de RMN (DMSO- d_6) delta: 5,33(1H, m, después de adición de óxido de deuterio, d, $J_{HF}=3H_z$), 7,7-8,2(1H, ancha), 9,00(1H, ancha), 10,3-11,0(1/2H, ancha, asignable a N^3-H)
- 10.
- 15.

20.

Ejemplo 81

- Un reactor cilíndrico de vidrio Pyrex, de 40 mm de diámetro y 300 mm de altura, provisto de un termómetro, de una tubería de entrada de gas a base de Teflon y de una tubería de salida de gas que conduce a una trampa que contiene disolución de yoduro potásico, se carga con 3,25 g (25 mmol)
- 25.

- les) de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo y 250 ml de agua y, bajo refrigeración con agua fría, el contenido se agita magnéticamente. Se introduce una corriente de flúor gaseoso previamente diluido con nitrógeno a una relación de flúor a nitrógeno de 1:9 (V/V) y a un caudal de unos 100 ml/min en un período de aproximadamente una hora y media hasta que el material sólido de partida se ha disuelto completamente. Se han consumido aproximadamente 1,5 equivalentes molares de flúor gaseoso. Después de introducir nitrógeno gaseoso en el sistema de reacción durante un tiempo, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y luego se evapora al vacío. Por medio del anterior proceso se obtienen 4,32 g de 5-fluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo bruto como sólido vítreo blanco. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

Ejemplo 82

- En un reactor tubular de vidrio resistente a la presión, de una capacidad de 300 ml, se mezclan 25 ml de metanol con 50 ml de fluotriclorometano y la mezcla se enfría perfectamente en un baño de hielo seco-etanol. En esta mezcla se disuelve trifluometilhipofluorita (unos 1,1 g) y luego se suspende 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo (1,36 g, 8,0 mmoles), a lo que sigue la adición de 80 ml de metanol previamente enfriado en un baño de hielo seco-etanol. Después de cerrar el reactor estanca-
- 20.
- 25.

- mente, la mezcla de reacción se deja calentar espontáneamente a temperatura ambiente bajo agitación. Con la elevación de la temperatura, el material de partida se disuelve rápidamente para proporcionar una disolución homogénea. La disolución se agita durante una noche. A continuación se burbujea nitrógeno gaseoso en la disolución para eliminar el exceso de trifluometilhipofluorita y luego la mezcla de reacción se evapora bajo presión reducida para dar un sólido blanco. Este sólido se cromatografía en una columna de gel de sílice (disolvente : cloroformo que contiene 1:10 V/V % de metanol) para aislar 1,52 g de 5-fluoro-6-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo y 0,31 g del material de partida no reaccionado. El producto deseado se re-cristaliza a partir de acetona y hexano para dar 1,26 g de compuesto puro como escamas incoloras. - - - - - Punto de fusión: 165-166°C. - - - - - Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 3,38(3H, s), 3,85(3H, s), 4,77(1H, dxd, J_{HF}=2H_Z, J=5H_Z, después de adición de óxido de deuterio, d, J_{HF}= 2H_Z), 8,77(1H, ancha), 10,92 (1H, ancha)
20. Análisis elemental para C₇H₉FN₂O₅
- | | |
|-----------|----------------------------------|
| Calculado | C 38,19; H 4,12; N 12,76; F 8,63 |
| Hallado | C 38,49; H 4,06; N 12,50; F 7,92 |

Ejemplo 83

25. En un reactor tubular de vidrio resistente a la

- presión se suspende 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxamida (460 mg, 3 mmoles) en 20 ml de agua. La suspensión se congela en un baño de hielo seco-etanol, a lo que sigue la adición de 20 ml de fluotriclorometano. Bajo refrigeración en el mismo baño se añade trifluometilhipofluorita (aprox., 990 mg). Después de cerrar estancamente el reactor, el contenido se agita a temperatura ambiente durante 160 horas. El exceso de trifluometilhipofluorita se elimina haciendo pasar nitrógeno gaseoso a través de la disolución y, después de la adición de acetato sódico anhidro (1,3 g), el disolvente se evapora bajo presión reducida. El sólido rojo resultante se lava con una mezcla de metanol y acetona $\sqrt{1/10}$ (V/V) y los insolubles (una parte del material de partida y algo de sal inorgánica) se filtran. El filtrado se concentra bajo presión reducida para proporcionar 1,55 g de un jarabe rojo que demuestra ser, por espectro de resonancia magnética nuclear, 3,5-difluo-6-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxamida. - - - - -
15. Espectro de RMN (DMSO- d_6) delta: 4,93(1H, m, después de adición de óxido de deuterio, d, $J_{HF}=2,5H_z$, -CF=CH-), 8,35 (1H, ancha, N¹ -H)
20. Sin punta asignable al proton N³. - - - - -

El jarabe rojo anterior se refluje en ácido clorhídrico concentrado durante 5 horas y luego se ajusta a pH 1 con la cantidad necesaria de carbonato potásico. La mezcla de reacción se desala haciéndola pasar a través de una columna

25.

na de carbón activado. El material orgánico adsorbido en el carbón se eluye con una mezcla de disolventes de 300 ml de metanol y 100 ml de benceno y el eluato se evapora entonces bajo presión reducida para proporcionar 230 mg de un polvo blanco. - - - - -

5.

Basándose en su cromatograma en capa delgada sobre gel de sílice y en las siguientes constantes físicas, este polvo se identifica con el 5-fluouracilo. - - - - -

Espectro de UV: $\lambda_{max}^{pH 7,0}$ 267 nm

10.

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 7,70(1H, dxd, J=5H_z & J_{HF}=6H_z), 10,68(1H, ancha), 11,47(1H, ancha).

Punto de fusión: 282-283°C (prismas incoloros, recristalizados a partir de agua).

Análisis elemental para C₄H₃FN₂O₂

15.

Calculado	C 36,93; H 2,32; N 21,54; F 14,61
Hallado	C 36,90; H 2,24; N 21,46; F 14,37

Ejemplo 84

20.

Se hierven 3,40 g (20 mmoles) de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo con una mezcla de 12 ml de hexametildisilazano y 0,3 ml de cloruro de trimetilsililo en un baño de aceite a 150-165°C durante 2 horas. Entonces se destila el exceso de hexametildisilazano bajo presión reducida para obtener 6,60 g de 2,4-bis(trimetilsililo)pirimidina-5-carboxilato de metilo como residuo acei-

25.

tos. - - - - -

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 0,30(18H, s), 3,73(3H, s),
8,78(1H, s)


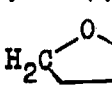
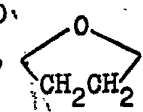
- El anterior derivado de bis-sililo se enfría a -70°C y se añade una disolución previamente preparada de
5. 2-clorotetrahidrofurano en dimetoxietano [preparada por mezcla de 2,8 g (40 mmoles) de 2,3-dihidrofurano con 20 ml de dimetoxietano que contiene 1,35 g (37 mmoles) de cloruro de hidrógeno seco y dejando que la mezcla repose a -20°C durante 12 horas]. La mezcla resultante se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. La fracción de bajo punto de ebullición se destila bajo presión reducida. Al residuo se le añaden 50 ml de una mezcla al 10:1 (V/V) de éter y metanol y los insolubles se recuperan por filtración para obtener 3,93 g de polvo. El filtrado se concentra bajo presión
10. reducida y, después de la adición de 10 ml de éter, los insolubles se recuperan por filtración para obtener una segunda cosecha (0,85 g) de polvo. Los polvos se combinan y se purifican en una corta columna de gel de sílice [disolvente : cloroformo-acetona-metanol = 50:45:5 (V/V)] para proporcionar 4,63 g de polvo incoloro. Basándose en datos cromatográficos en capa delgada (Rf), de IR y de RMN, este producto se identifica con una muestra auténtica de 1-(2-tetrahidrofuril)-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo. - - - - -

25.

Ejemplo 85

Una mezcla de 5,52 g (30 mmoles) de 1,2,3,4-tetrahi

dro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo, 15 g de 2,3-dihidrofurano y 15 ml de piridina se calienta a 135°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida y, con la adición de 20 ml de agua, se elimina azeotrópicamente la piridina. El residuo se disuelve en 50 ml de etanol al 50% y se calienta a 75°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida y el residuo se agita perfectamente con 40 ml de cloroformo. Entonces se recupera 0,9 g de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo insoluble. Las aguas madres se concentran hasta la sequedad y el residuo se recristaliza a partir de 15 ml de etanol para dar 3,1 g (rendimiento: 40,6%) de 1-(2-tetrahidrofuril)-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de etilo. - - - - -
 Punto de fusión: 125°C. - - - - -
 Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 11,45(1H, ancha, NH)

8,15(1H, s, H-6), 5,85(1H, m, HC ), 3,6-4,5(4H, m, ), 1,5-2,4(4H, m, ), 1,28 (3H, t, -CH₃)

20. Análisis elemental para C₁₁H₁₄N₂O₅
 Calculado C 51,96; H 5,55; N 11,02
 Hallado C 51,86; H 5,54; N 10,81

25. Cromatografía en capa delgada (gel de sílice; etanol-cloroformo = 1:9): R_f = 0,5. - - - - -

Ejemplo 86

En 14 ml de piridina se disuelven 3,4 g (20,0 mmoles) de 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo y 4,9 g (70,0 mmoles) de 2,3-dihidrofurano y la disolución se calienta en un reactor cerrado a 140°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentra entonces hasta la sequedad bajo presión reducida y el residuo se disuelve en 30 ml de cloroformo y se aplica a una columna de 68 g de gel de sílice. Se realiza elución con 250 ml de cloroformo y el eluato se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida para dar 0,8 g (rendimiento 12,9%) de 1,3-bis(2-tetrahidrofuril)-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo. - - - - -

Espectro de RMN (CDCl₃) delta: 8,25(1H, s, H-5), 6,60(1H, m, H-C<^{N³}_O), 6,00(1H, m, H-C<^{N¹}_O), 3,89(3H, s, CH₃O-C-)

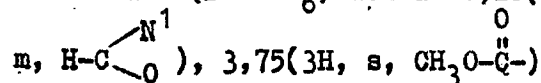
15. Análisis elemental para C₁₄H₁₈N₂O₆
Calculado C 54,19; H 5,85; N 9,03
Hallado C 53,98; H 5,97; N 8,92

La columna utilizada para la elución de dicho compuesto de bis-furanidilo se eluye adicionalmente con 350 ml de CHCl₃-EtOH (97:3) y el eluato se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida. El residuo se recristaliza a partir de 20 ml de etanol para dar 2,04 g de 1-(2-tetrahidrofuril)-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo como agujas incoloras. Rendimiento: 42,6%; punto de

25.

fusión: 191°C (descomp.). - - - - -

Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 8,20(1H, s, H-5), 6,88(1H,



Análisis elemental para C₁₀H₁₂N₂O₅

5.	Calculado	C 50,00;	H 5,04;	N 11,66
	Hallado	C 50,05;	H 5,35;	N 11,58

Ejemplo 87

- En 6 ml de etanol al 50% se disuelven 0,62 g (2,0 mmoles) del 1,3-bis(2-tetrahydrofuril)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato obtenido en el Ejemplo 98 y la disolución se calienta a 70°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentra hasta la sequedad bajo presión reducida y el residuo se recristaliza a partir de 3 ml de etanol para dar 394 mg de 1-(2-tetrahydrofuril)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo como agujas incoloras [Rendimiento: 82,0%; punto de fusión: 191°C (descomp.)]. - - - - -
- 10.
- 15.

- Este producto concuerda con el producto muestra según el Ejemplo 98, dando una sola mancha a R_f 0,58 en cromatografía en capa delgada [gel de sílice: CHCl₃-EtOH (9:1)].
- 20.

Ejemplo 88

En 200 ml de ácido acético glacial se disuelven 1,38 g de 1-(2-tetrahydrofuril)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo

pirimidina-5-carboxilato de metilo y la fluoración se realiza a 18-24°C utilizando una mezcla gaseosa de flúor (15 V/V %) y nitrógeno. Cuando se ha introducido el gas mixto equivalente a 2,2 moles de flúor, la ausencia de cualquier material

5. de partida residual se confirma por medio del espectro de absorción de ultravioletas. El disolvente se destila entonces bajo presión reducida para dar un jarabe incoloro de 6-acetoxi-5-fluo-1-(2-tetrahidrofuril)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo. - - - - -
10. Espectro de RMN (CDCl_3) delta: 2,07(4H, m), 2,17(3H, s), 3,92(3H, s) y (2H, m), 5,90(1H, m), 6,67(1H, d, $J_{\text{HF}} = 2\text{Hz}$), 9,40(1H, ancha)

El anterior jarabe, sin ulterior purificación, se disuelve en 200 ml de una disolución acuosa 1N de hidróxido sódico y la disolución se deja reposar a temperatura ambiente (unos 22-35°C) durante 1 hora. Entonces, bajo refrigeración con hielo, la mezcla se neutraliza con ácido clorhídrico concentrado y el rendimiento de 5-fluo-1-(2-tetrahidrofuril)-uracilo se determina como del 62% espectrofotométricamente. La disolución se ajusta a pH 4 por medio de la adición de ácido acético y se adsorbe en una columna de carbón activado (20 g). Después de lavar la columna con agua (pH 6-7), la substancia adsorbida se eluye por medio de 1 l de metanol. La disolución metanólica se concentra bajo presión reducida para recuperar 0,74 g de sólido blanco. Este sólido se cromatografía en una columna de gel de sílice [25 g; di-

- 15.
- 20.
- 25.

solvente : cloroformo-metanol = 20/1 (V/V)] y las fracciones ricas en el compuesto deseado se concentran bajo presión reducida para dar 0,40 g de 5-fluo-1-(2-tetrahidrofuril)-uracilo como sólido blanco. - - - - -

5. Espectro de RMN (DMSO-d₆) delta: 2,07(4H, m), 3,7-4,5(2H, m), 5,93(1H, m), 7,80(1H, d, J_{HF}=7Hz), 11,77(1H, ancha)

Ejemplo 89

En 150 ml de ácido acético glacial se disuelve 0,94 g de 1-(2-tetrahidrofuril)-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo pirimidina-5-carboxilato de etilo y la fluoración se realiza a 18-24°C con una mezcla gaseosa de flúor (15 V/V %) y nitrógeno. - - - - -

15. Cuando se han introducido 2,0 equivalentes molares de la mezcla gaseosa, el espectro de absorción de ultravioletas de la mezcla de reacción se vigila para confirmar que la reacción está acabada. El disolvente se evapora bajo presión reducida. El jarabe incoloro resultante se disuelve en 150 ml de una disolución acuosa 1N de hidróxido sódico y la disolución se deja reposar a temperatura ambiente (unos 22-35°C)
20. durante 1 hora. Entonces, bajo refrigeración por hielo, la mezcla de reacción se neutraliza con ácido clorhídrico concentrado. Por medio de la medida del espectro de absorción de ultravioletas, se halla que el producto es 5-fluo-1-(2-tetrahidrofuril)uracilo. El rendimiento basado en su coeficiente de extinción molecular es de 59%. - - - - -
- 25.

Espectro de UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{pH } 7,0}$ 270 nm $\lambda_{\text{max}}^{\text{pH } 13}$ 270 nm

Ejemplo 90

- Como en el Ejemplo 88, 2,40 g (10,0 mmoles) de 1-(2-tetrahidrofuril)-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo se fluoran con 1,7 equivalentes molares de flúor en 200 ml de ácido acético y el disolvente se destila bajo presión reducida. Al jarabe incoloro resultante se le añaden 200 ml de una disolución acuosa 1N de hidróxido sódico para efectuar la hidrólisis a 22-35°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría con hielo y se neutraliza substancialmente con 7 ml de ácido clorhídrico concentrado. El rendimiento de 5-fluo-1-(2-tetrahidrofuril)uracilo basado en los datos de absorción de ultravioletas es de 62%. La mezcla de reacción se diluye a 1 litro y se desala por cromatografía en columna de carbón activado (40 g). Se realiza elución con 3 l de metanol y el metanol se evapora bajo presión reducida, con lo que se obtienen 1,40 g de sólido blanco. Este producto sólido se disuelve en 250 ml de agua y se purifica en una columna de resina XAD (210 ml como suspensión en agua). El subproducto, 5-fluouracilo, sale de la columna (1,2 mmoles basado en el espectro de UV) como efluente. El producto deseado adsorbido se eluye con una mezcla de etanol (17 V/V %) y agua. Las fracciones ricas en el compuesto deseado se concentran bajo presión reducida para recuperar un sólido blanco que se cristaliza adicionalmente
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

a partir de etanol para dar 844 mg de prismas incoloros. Por comparación del cromatograma en capa delgada (gel de sílice, Rf) y del espectro de absorción de ultravioletas, este producto cristalino concuerda con una muestra auténtica de

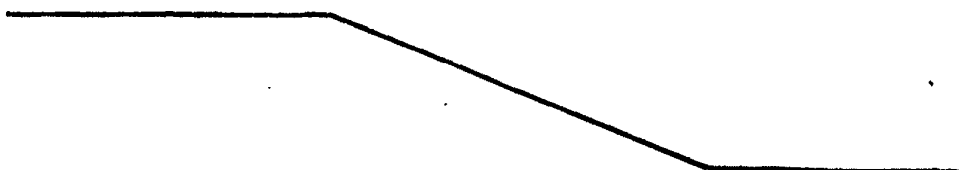
5. 5-fluo-1-(2-tetrahidrofuril)uracilo. - - - - -
Espectro de UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{pH } 7,0}$ 270 nm

Ejemplo 91

Utilizando 1,6 equivalentes molares de flúor

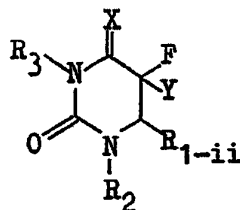
10. ($\text{F}_2/\text{N}_2 = 20 \text{ V/V } \%$), 12,00 g (50,0 mmoles) de 1-(2-tetrahidrofuril)-1;2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxopirimidina-5-carboxilato de metilo se fluoran en 500 ml de ácido acético como en el Ejemplo 88. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para recuperar un jarabe amarillo pálido. Este jarabe se disuelve en 350 ml de disolución acuosa 1N de hidróxido
15. sódico y la disolución se deja reposar a 22-35°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría con hielo y se neutraliza substancialmente con 12 ml de ácido clorhídrico concentrado. El rendimiento de 5-fluo-1-(2-tetrahidrofuril)uracilo basado en los datos de espectro de UV es de 56%. Después de la adición de 0,7 g de carbonato potásico anhidro,
20. la mezcla de reacción se evapora hasta la sequedad bajo presión reducida para recuperar un jarabe de color pardo. El jarabe se mezcla con 30 g de sulfato sódico anhidro y el producto de reacción se extrae con cloroformo caliente (7 veces,
25. 300 ml cada una). El sólido residual se disuelve en agua y,


- después de la adición de 8 ml de ácido clorhídrico concentrado, se desala haciéndolo pasar a través de una columna de 40 g de carbón activado. El producto adsorbido sobre el carbón se eluye con una disolución de 10 ml de amoníaco acuoso
5. concentrado en 1 l de metanol. Este eluato y el extracto de cloroformo se concentran bajo presión reducida por separado, para dar 3,0 g de sólido blanco a partir del extracto de cloroformo y 4,11 g de sólido de color canela amarillento a partir de la disolución metanólica (total 7,1 g). La primera cosecha se cromatografía en gel de sílice $\sqrt{20}$ g; disolvente : cloroformo-metanol = 20/1 (V/V) para recuperar 2,77 g de sólido blanco. Cada uno de los anteriores productos se recristaliza a partir de etanol para obtener 4,2 g en total de 5-fluo-1-(2-tetrahidrofuril)uracilo como prismas incoloros.
10. Punto de fusión: 172-173°C. - - - - -
Espectro de UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{pH } 7,0}$ 271 nm
Análisis elemental para $\text{C}_8\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_3$
- | | | | |
|-----------|----------|---------|---------|
| Calculado | C 48,00; | H 4,53; | N 14,00 |
| Hallado | C 48,12; | H 4,43; | N 13,92 |
15. A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -
- 20.



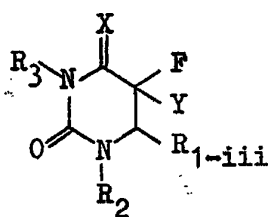
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de producción de derivados uracilo, y más particularmente, para producir un compuesto de la fórmula: - - - - -



5. (en que X es O ó NH; Y es un carboxilo esterificado, un carboxilo amidado o CN; R_{1-ii} es un hidroxilo eterificado, un mercapto eterificado o un amino que puede estar opcionalmente substituido; y R₂ y R₃, respectivamente, significan H, alquilo inferior ó , - - - - -

10. caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula: - - - - -



(en que R_{1-iii} es un grupo hidroxilo o mercapto, que puede estar opcionalmente eterificado o esterificado, y los otros símbolos tienen los mismos significados que los definidos an

teriormente) con un compuesto de la fórmula $R_{1-ii}H$ (en que R_{1-ii} tiene el mismo significado que el definido anteriormente). -----

5. 2.- "PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION DE DERIVADOS URACILO". -----

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de ciento seis hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 1 ABRIL 1978
P.A. M. CURELL SUÑOL

