

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

ES

11  
21

NUMERO  
**475279**

A1

FECHA DE PRESENTACION

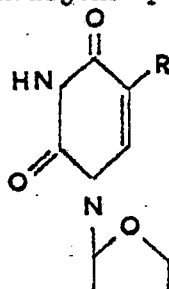
21 Noviembre 1978

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
64 TITULO DE LA INVENCION  "Procedimiento de obtención de N <sub>1</sub> -(2'-furanidil)-5-uracilos sustituidos por halógeno"		
71 SOLICITANTE (ES)  ANDARD-MOUNT COMPANY LIMITED		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE  24/28 London Road, Wembley, Middlesex (Inglaterra)		
72 INVENTOR (ES)  Dr. C.C. Raje		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE  D. José Ibáñez Verdugo		

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de  $N_1$ -(2'-furanidil)-5-uracilos sustituidos por halógeno que tienen la fórmula general



(I)

en la cual "R" es un átomo de halógeno.

5

Estos compuestos poseen actividad farmacológica; son antimetabólicos del metabolismo del ácido nucléico y son, por tanto, utilizados como medicamentos. Uno de los representantes de esos compuestos, el  $N_1$ -(2'-furanidil)-5-fluoruracilo es un activo agente antitumoral.

10

Ya es conocido el método de preparar  $N_1$ -(2'-furanidil)-5-uracilos sustituidos por halógeno, consistente en la condensación de la correspondiente 2,4-bis(trimetil-sililoxi)-5-pirimidina sustituida por halógeno con 2-clorofuranidina a una temperatura entre  $-10^\circ$  y  $-20^\circ$  C. Se añade etanol a la mezcla de reacción y se separa y recristaliza el producto a partir de agua.

15

La desventaja de ese método es el bajo rendimiento de producto final y la complejidad del equipo de proceso. La materia inicial, 2-clorofuranidina es relativamente inestable y polimeriza rápidamente.

20

N.

El objeto de la presente solicitud es simplificar el procedimiento e incrementar el rendimiento de producto final. Este objetivo ha sido conseguido mediante un método para preparar  $N_1$ -(2'-furanidil)-5-uracilos sustituidos por halógeno que tienen la anterior fórmula general (I), en la que "R" es un átomo de halógeno, y en el que de acuerdo con la presente invención, se trata 2,3-dihidrofurano con cloruro de hidrógeno seco en un medio disolvente orgánico de hidrocarburo alifático clorado, y el producto resultante se hace reaccionar con una 2,4-bis-(trimetil-sililoxi)-5-pirimidina sustituida por halógeno, a una temperatura no superior a 10° C, con aislamiento subsiguiente del producto final.

Es recomendable que el diclorometano, cloroformo o dicloroetano se utilicen como el disolvente orgánico del hidrocarburo alifático clorado. El proceso debe realizarse, preferiblemente, a una temperatura entre -5° y +5° C.

El procedimiento propuesto y descrito en la presente invención se realiza como sigue:

Se pasa cloruro de hidrógeno anhidro a través de una solución de 2,3-dihidrofurano en un medio disolvente, preferiblemente diclorometano, cloroformo o dicloroetano, y se añade una 2,4-bis-(trimetil-sililoxi)-5-pirimidina sustituida por halógeno. La última sustancia puede ser aña-

45 dida durante el paso del hidrocioruro a la solución de 2,3-dihidrofurano o después de que todo el hidrocioruro ha pasado a la solución. Las condiciones preferidas de temperatura están entre  $-5^{\circ}$  y  $+5^{\circ}$  C. Seguidamente, se añade etanol para partir el grupo trimetil-sililo restante.

50 El producto final precipita así y se separa por filtración. El filtrado se evapora y las cantidades residuales de producto final se recuperan. El rendimiento oscila del 80 al 90% en peso calculado teóricamente, basado en el 5-uracilo inicial sustituido por halógeno.

55 El procedimiento propuesto incrementa el rendimiento de producto final, simplifica el equipo y el proceso, ya que no se utilizan materias primas inestables ni se precisa un fuerte enfriamiento de la mezcla. Además, el procedimiento propuesto asegura una alta calidad del producto final, lo que facilita su purificación e incrementa el rendimiento de producto puro.

60

Se dan a continuación, a simple título ilustrativo y no limitativo, ejemplos detallados de realización del procedimiento según la invención:

65

#### Ejemplo 1

Una solución de 17,6 g. al 90% de 2,3-dihidrofurano (0,225 moles) en 40 ml. de diclorometano se calienta a una temperatura de  $-5^{\circ}$  a  $0^{\circ}$  C. con 6 litros de cloruro de

70 hidrógeno seco mediante burbujeo a través de la solución a un promedio de 150 l/h. Seguidamente se añade 2,4-bis-(trimetil-sililoxi)-5-fluoropirimidina. La solución de los anteriores ingredientes se mantiene durante 30 minutos a 0° C. Después, se añaden 71 ml. de metanol.

75 El N<sub>1</sub>-(2'-furanidil)-5-fluoruracilo precipita como una sustancia blanca. El precipitado es separado por filtración y se obtienen 28 g. de producto. El filtrado se evapora y se recuperan otros 2,6 g. de producto. El producto se recrystaliza a partir de cloroformo para obtener 26,8 g. de producto final puro (80% de la teoría), calculado con referencia al 5-fluoruracilo inicial.

80

Punto de fusión: 165-167° C.

Análisis: Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>F: C=49,99; H=4,50; N= 14,00

Hallado: C=48,06; H= 4,52; N=14,11

85 La sustancia inicial 2,4-bis-(trimetil-sililoxi)-5-fluoropirimidina utilizada anteriormente se prepara como sigue:

90 Una mezcla de 21,75 g. (0,167 moles) de 5-fluoruracilo y 32,2 g. (0,2 moles) de hexametildiloxano y 1,4 ml. de trimetil-clorosilano se calientan a 140° C hasta que la fase sólida (5-fluoruracilo) desaparece. El rendimiento de 2,4-bis-(trimetil-sililoxi)-5-fluoropirimidina es de 48,5 g. (85% del ensayo). Esto es 90% del peso teó-

rico cuando se calculó con referencia al 5-fluoruracilo inicial.

95

Ejemplo 2

100

Por un proceso similar al descrito en el Ejemplo 1, se prepara N<sub>1</sub>-(2'-furanidil)-5-bromouracilo a partir de 5-bromouracilo, hexametildiloxano, trimetil-clorosilano, cloruro de hidrógeno y 2,3 dihidrofurano. El diclorometano se utiliza como disolvente y el producto es recristalizado a partir de una mezcla de alcohol y agua. El rendimiento de producto final es del 75% teórico, calculado con referencia a la materia 5-bromouracilo inicial.

105

El producto final tiene un punto de fusión de 204 - 207° C.

Análisis: Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>Br : C=36,8; H=3,47; N=10,73

Hallado: C = 36,73; H=3,4; N=10,78

N O T A

110

Descrito suficientemente el objeto de esta solicitud, se declaran de novedad y propiedad las siguientes:

---

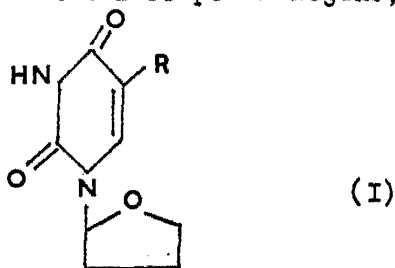
---

---

---

REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento de obtención de N<sub>1</sub>-(2'-furanidil)-5-uracilos sustituidos por halógeno, que tienen la fórmula general



115 en la que "R" es un átomo de halógeno seleccionado, que comprende las etapas de hacer reaccionar una 2,4-bis-(trimetil-sililoxi)-5-pirimidina sustituida por halógeno, con una solución de 2,3-dihidrofurano en un disolvente orgánico débil de hidrocarburo alifático clorado, por ejemplo

120 diclorometano, cloroformo o dicloroetano, cuya solución es saturada con cloruro de hidrógeno anhidro, realizándose dicha reacción a una temperatura por debajo de 10° C., preferiblemente entre -5° y +5°C., y aislamiento del producto mediante precipitación con un alcohol.

125 2ª.- Procedimiento de obtención de N<sub>1</sub>-(2'-furanidil)-5-uracilos sustituidos por halógeno.

Todo ello tal y como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de siete hojas mecanografiadas por una sola de sus caras.

Madrid, a veintiuno de No-

viembre de mil novecientos setentayy ocho.

ANDARD-MOUNT COMPANY LIMITED

P. a.

JOSE IBÁÑEZ  
Agente Oficial

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Jose Ibanez', is written over the typed name and title. The signature is stylized and cursive.