

367451

SECCION TECNICA	
REGISTRACION I.P.C.	
CLASE	C07 / A61
SUBCLASE	D / K

P.- 41.620

S. 6164
506/KM/Hr

20 MAY. 1969

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de ČESKOSLOVENSKÁ AKADEMIE VĚD

entidad / ~~de nacionalidad~~ checoeslovaca

con domicilio en Národní třída 3, Praga, Checoeslovaquia

por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1-GLICOSII-5-AZACITOSINAS"
(Clase Internacional C07d)

19.5.1969

- 1 -

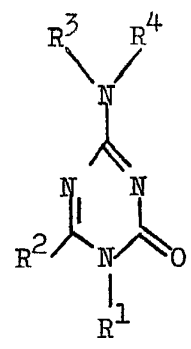
BAD ORIGINAL

20 MAY



Procedimiento para preparar l-glicosil-5-azacitosinas

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar l-glicosil-5-azacitosinas de fórmula general I:



/I/

5 donde R¹ designa un resto glicosilo, R² designa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y R³ y R⁴, idénticos o diferentes, designan átomos de hidrógeno o grupos alcoholo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, o grupos aralcoholo.

10 La solicitud de patente española nº 366.910 presenta dos compuestos de la fórmula general I antes mencionada, a saber, la l-beta-D-ribofuranosil-4-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-ona (5azacitidina) y l-(2-desoxi-beta-D-ribofuranosil)-4-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-ona (5-aza-2'-desoxicitidina). Ambos
15 compuestos muestran una considerable actividad biológica, especialmente un efecto antileucémico. También se puede esperar una actividad biológica similar en algunas otras l-glicosil-5-azacitosinas.

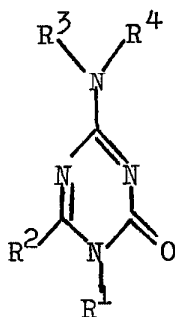
20 La preparación de l-glicosil-5-azacitosinas se expone en las patentes españolas nº 301.738 y 307.376, y en la solicitud de patente española nº 366.910. Se usan como material de partida los isocianatos de peracilglico-



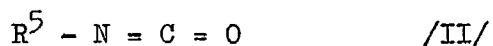
5 silo. La adición de estos últimos compuestos a o-alcoholisoureas o S-alcoholisotioureas o guanidinas proporciona los derivados de isobiuret, isotiobiuret y guanilurea, respectivamente. La condensación de estos últimos compuestos intermedios con ortoésteres de ácidos alifáticos proporciona las correspondientes alcoxi-, alcoholitio- y aminotriazinonas. La transesterificación de estos últimos compuestos (o aminación, en el caso de las alcoxitriazinonas y alcoholitiotriazinonas) proporciona 10 las 1-glicosil-5-azacitosinas requeridas. Las alcoholitiotriazinonas se pueden convertir preferiblemente en aminotriazinonas a través de las alcoxitriazinonas. Todos estos métodos son algo laboriosos y exigen tiempo.

15 En relación con un estudio detallado de las 1-glicosil-5-azacitosinas, se ha descubierto que los isocianatos de peracilglicosilo se pueden convertir más ventajosamente en 1-(peracilglicosil)-5-azacitosinas por reacción con acilguanidinas, mediante formación intermedia de N-(peracilglicosil)-N'-acilguanidinas, 20 que después (sin aislarlas) se someten a ciclación. Los grupos acilo protectores se eliminan de la manera usual, es decir, por amonolisis o alcoholisis.

25 La presente invención, que se refiere a un procedimiento para preparar 1-glicosil-5-azacitosinas de fórmula general I:

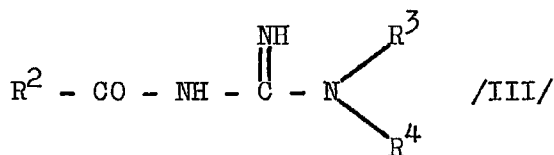


5 donde R^1 designa un resto glicosilo, R^2 designa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y R^3 y R^4 , idénticos o diferentes, designan un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralcoholo, comprende hacer reaccionar un isocianato de peracilglicosilo, de fórmula general II:

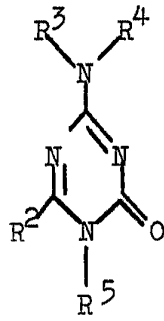


10

donde R^5 designa un resto peracilglicosilo, en un medio de disolvente inerte, con una acilguanidina de fórmula general III:



15 donde los símbolos R^2 , R^3 y R^4 tienen el mismo significado que en la fórmula general I, con formación de una 1-(peracilglicosil)-5-azacitosina de fórmula general IV:



/IV/

5 donde los símbolos R^2 , R^3 y R^4 tienen el mismo significado que en la fórmula I, y R^5 tiene el mismo significado que en la fórmula II, y someter estos últimos compuestos a alcoholisis, preferiblemente metanolisis, o a amonolisis, preferiblemente por acción de amoniaco en metanol.

La presente invención comprende también el uso de acetonitrilo, dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo como disolvente inerte, en presencia de un agente de secado, preferiblemente tamices moleculares.

10 La presente invención comprende, finalmente, para la alcoholisis, el uso de un alcóxido de metal alcalino en un alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, como disolvente a temperatura ambiente, preferiblemente metóxido sódico en metanol, y para la amonolisis
15 el uso de amoniaco en un alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente amoniaco en metanol.

La presente invención se aclara en los siguientes ejemplos, que son ilustrativos pero no limitativos de la misma.

Ejemplo 1

20 2',3',5'-tri-o-benzoil-5-azacitidina

Una suspensión que contiene formilguanidina



(0,87 g), acetonitrilo seco (40 ml) y el tamiz molecular Potassit 3 (5 g) es tratada, bajo agitación magnética, con una solución de isocianato de 2,3,5-tri-o-benzoil-beta-D-ribofuranosilo (5,5 g) crudo en acetonitrilo seco (20 ml). Se deja reposar la totalidad de la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se trata a reflujo durante 30 min, y se filtra. El filtrado se evapora a sequedad bajo presión reducida, se disuelve el residuo en cloroformo, y la solución en cloroformo se introduce en una columna rellena de gel de sílice (200 g). Para eliminar los contaminantes, la columna se lava con una mezcla disolvente (800 ml) de benceno y acetato de etilo (1:1). El producto es eluido con acetato de etilo (1000 ml). El eluato es evaporado hasta sequedad bajo presión reducida, y el residuo es cristalizado con benceno (10 ml), proporcionando 2,22 g (40%) de 2',3',5'-tri-o-benzoil-5-azacitidina. El producto cambia a de 135 a 140°C y funde a de 179 a 182°C. Después de recristalizar a partir de etanol, el producto funde a de 185 a 187°C, sin cambio previo.

Ejemplo 2

5-azacitidina

Una suspensión de 2',3',5'-tri-o-benzoil-5-azacitidina (0,556 g) en metanol absoluto (4 ml) es tratada con metóxido sódico metanólico 1N (1 ml), y la mezcla es agitada a temperatura ambiente, protegida de la humedad atmosférica (tubo protector de hidróxido potásico) hasta que se disuelve el compuesto de partida. Se deja reposar la solución resultante a temperatura



5 ambiente durante 20 min (al cabo de 5 min la solución empieza a depositar producto), y luego a -5°C durante 3 horas. El producto se recoge con succión, se lava con metanol y se seca bajo presión reducida. Rendimiento, 0,235 g (96,3%) de 5-azacitidina; p.f. de 231 a 232°C (descomposición).

Ejemplo 3

5-azacitidina

10 Se deja reposar una suspensión de 2', 3', 5'-tri-*o*-benzofil-5-azacitidina (0,556 g) en una solución al 10% (4 ml) de amoníaco seco en metanol absoluto, a -5°C en un matraz tapado, con agitación ocasional, durante 12 horas, para depositar el producto que se recoge, se lava con metanol y se seca bajo presión reducida. Rendimiento, 0,228 g (92,4%) de 5-azacitidina; p.f. de 229 a 230°C (descomposición).

15 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Checoslovaquia el 12 de Noviembre de 1968, bajo el Nº PV 7708, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

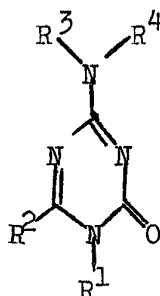
REIVINDICACIONES

20 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años son los siguientes:

20 MAR



1.- Procedimiento para preparar 1-glicosil-5-azacitosinas de fórmula general I:



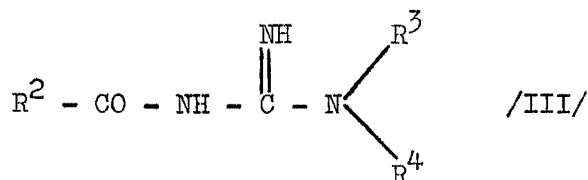
/I/

5 .. donde R^1 designa un resto glicosilo, R^2 designa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y R^3 y R^4 , idénticos o diferentes, designan un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo aralcoholo, el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un isocianato de peracilglicosilo, de fórmula general II:

10

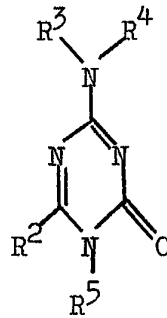


donde R^5 designa un resto peracilglicosilo, en un medio de disolvente inerte, con una acilguanidina de fórmula general III:



15 donde los símbolos R^2 , R^3 y R^4 tienen el mismo significado que en la fórmula general I, con formación de una 1-(peracilglicosil)-5-azacitosina de fórmula general IV:

19.5.1969



/IV/

donde los símbolos R², R³ y R⁴ tienen el mismo significado que en la fórmula I, y R⁵ tiene el mismo significado que en la fórmula II, y someter este último compuesto a una alcoholisis, preferiblemente metanolisis, o a una amonolisis, preferiblemente por acción de amoniaco en metanol.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, donde se usa como disolvente inerte acetonitrilo, dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, en presencia de un agente de secado, preferiblemente tamices moleculares.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, donde la alcoholisis se efectúa a temperatura ambiente, por acción de alcóxidos de metal alcalino en un alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente por acción de metóxido sódico metanólico.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, donde la amonolisis se efectúa por acción de amoniaco en un alcohol que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente en metanol.

5.- Procedimiento para preparar 1-glicosil-5-azacitosinas.

Tal como se ha descrito en la memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

19.5.1969

20 MAY 1969

La presente memoria consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 20 MAY 1969

P.A.

Alfonso de Eizaburu
Por Poder.

19.5.1969
SAPZ