

367



378367

| | |
|----------|---------|
| SECCION | QUIMICA |
| CLASE | C07 A61 |
| SUBCLASE | D K |

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

de una Patente de Invención, a nombre de:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-

lidad alemana, domiciliada en l Berlin

. 65, Müllerstrasse 170-172 y 4619 Bergka-

men, Waldstrasse 14 (Alemania); por:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NU

CLEOSIDOS".

-----ooo000ooo-----

El invento concierne a un procedimiento mejorado para la preparación de nucleósidos, especialmente pirimidin-nucleósidos.

5 Ya es sabido que se pueden preparar nucleósidos a partir de l-halogenoazúcares protegidos y de compuestos de O-, S-silílicos o alcohólicos de pirimidinas en presen-
10 cia de sales de mercurio divalente, tales como acetato de mercurio divalente, cloruro de mercurio divalente o bromuro de mercurio divalente (Chem. Ber. 101, 1059 (1968). La utilización de sales de mercurio tiene sin embargo la des-
ventaja de que la reacción a la temperatura ambiente trans



5 curre solo con mucha lentitud, pero al calentar en disolventes orgánicos tiene lugar ya una considerable descomposición. Por lo tanto, los nucleósidos sensibles no pueden ser preparados según este método o solo pueden serlo con malos rendimientos. La utilización de sales de mercurio en la reacción tiene además la desventaja de que las sales de mercurio impurifican los productos de reacción resultantes y pueden ser eliminados desde estos solo mediante costosas operaciones de purificación.

10 Por consiguiente, el invento tiene como misión desarrollar un procedimiento que es utilizable de modo general, y que se realiza sin la adición de sales de mercurio. Se ha encontrado ahora que se pueden reemplazar las sales de mercurio de modo ventajoso por ácidos de Lewis solubles en disolventes orgánicos. En la realización del procedimiento según el invento no solo se evitan las desventajas del método de las sales de mercurio, sino que se alcanzan además también mayores rendimientos que en los métodos hasta ahora conocidos. Se ha encontrado también que en calidad de componente de azúcar, además de los l-halogeno-azúcares protegidos también se consideran l-O-acil-derivados o l-O-alcohol-derivados de los azúcares protegidos.

20 Objeto del invento es por consiguiente un procedimiento para la preparación de pirimidin-nucleósidos, cuyos grupos hidroxilo en el radical de azúcar están protegidos por grupos protectores, caracterizado porque se hacen reaccionar l-O-acil-, l-O-alcohol- o l-halogeno-azúcares, cuyos



grupos hidroxí están protegidos por grupos protectores, con compuestos O-, S-, N-silílicos o alcohólicos de pirimidinas en presencia de un ácido de Lewis soluble en disolventes orgánicos.

5

En calidad de radicales azúcar se han de citar especialmente los de ribosa, desoxiribosa, arabinosa y glucosa. Convenientemente, todos los grupos hidroxí libres del azúcar son protegidos. En calidad de grupos protectores de azúcar son apropiados los grupos protectores usuales en la química de los azúcares, tales como por ejemplo los grupos acetilo, benzoilo, para-clorobenzoilo, para-nitrobenzoilo, para-toluilo y bencilo.

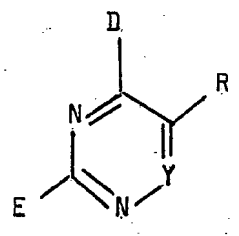
10

15

Compuestos silílicos de pirimidinas son conocidos ya en gran número, por ejemplo los compuestos bis-silílicos de uracilo, azauracilo, 5-etiluracilo, tiouracilo. Se obtienen estos compuestos por reacción de las pirimidinas con hexaalcohildisilazanos, tales como por ejemplo hexametildisilazano, o con halogenuros de trialcohilsililo, especialmente cloruro de trimetilsililo.

20

Materiales de partida preferidos son pirimidinas de la fórmula general II



25

- 4 - 378367



5 en que R significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo
con 1 a 4 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo ni-
tro o nitrilo, E significa un radical O- o S-sililado o alcoholi-
lado, D significa un radical O- o N-B-sililado o alcoholado
(teniendo B el significado de un átomo de hidrógeno, de un
grupo alcoholo, arilo o aralcoholo), e Y significa un átomo
de nitrógeno o el grupo CH.

10 En calidad de ácidos de Lewis son apropiados para
la reacción todos los ácidos de Lewis, especialmente aquellos
que son solubles en los disolventes en los que se lleva a
cabo la reacción, tales como por ejemplo tetracloruro de es-
taño, tetracloruro de titanio, cloruro de zinc y eterato
de trifluoruro de boro. Disolventes apropiados para la reac-
ción son por ejemplo cloruro de metileno, cloruro de etileno,
15 acetónitrilo, dioxano, tetrahidrofurano, dimetilformamida,
benceno, tolueno, sulfuro de carbono, tetracloruro de carbono,
tetracloroetano, clorobenceno, cloroformo, acetato de etilo,
etc.

20 La reacción puede ser llevada a cabo a la tempera-
tura ambiente o a temperaturas más elevadas o más bajas,
preferiblemente a 0-150°C.

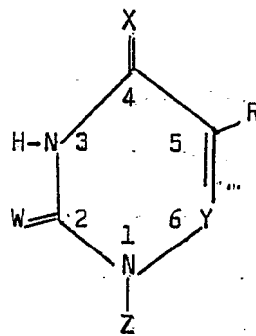
25 Los participantes en la reacción son empleados en
la reacción en general en cantidad casi equimolecular, pero
el compuesto de pirimidina es empleado sin embargo frecuente-
mente en pequeño exceso, con el fin de alcanzar un grado de
reacción lo más cuantitativo que sea posible del componente
de azúcar.



Los catalizadores, que se utilizan para el nuevo procedimiento, poseen, en comparación con las sales de mercurio divalente hasta ahora utilizadas, la gran ventaja de que pueden ser eliminados desde los productos de la reacción con facilidad y de modo cuantitativo, dado que sus productos de hidrólisis son insolubles en disolventes orgánicos y pueden ser eliminados con facilidad por lavado o por filtración.

Los rendimientos de la nueva reacción son mayores que en los procedimientos hasta ahora conocidos; además de ello resultan, de modo sorprendente, predominantemente los β -derivados de los azúcares, mientras que los α -anómeros indeseables solo se forman en cantidad insignificante o no se forman en absoluto.

En calidad de productos finales se obtienen, según el procedimiento del invento, por ejemplo los siguientes compuestos de la fórmula general I:



en que R significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol con 1 a 4 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo nitro o nitrilo, W significa un átomo de oxígeno o de azufre, X significa un átomo de oxígeno o el grupo N-B (teniendo B el



significado de un átomo de hidrógeno, un grupo alcohol, ari-
lo o aralcohol), Y significa un átomo de nitrógeno o el gru-
po CH, y Z significa un radical de azúcar protegido.

Los compuestos preparados según el nuevo proce-
5 dimiento poseen propiedades citotóxicas, antivirales, inhibi-
dores de enzimas, supresoras de inmunidad, inhibidoras de la
inflamación y antipsoriáticas.

EJEMPLO 1

2',3',5'-tri-O-benzoil-6-aza-uridina.

10 2,5 g (5 milimoles) de 2,3,5-tri-O-benzoil-1-O-
acetilribosa fueron disueltos en 100 ml de dicloroetano abso-
luto y fueron mezclados con 6,25 milimoles del compuesto bis-
silílico del 6-azauracilo en 5,54 ml de benceno absoluto.
Después de añadir 0,4 ml de SnCl₄ (3,6 milimoles) se agitó
15 durante 4 horas a la temperatura ambiente. Entonces se vir-
tió en 50 ml de solución saturada de NaHCO₃, se diluyó con
50 ml de dicloroetano y se aspiró a través de Kieselgur o
tierra de diatomeas. En lugar del dicloroetano se puede
utilizar también CH₂Cl₂, CHCl₃ o éster etílico de ácido acé-
20 tico. La fase orgánica transparente fue separada, fue secada
sobre Na₂SO₄ y el disolvente fue eliminado en vacío. Queda-
ron 2,7 g de un residuo cristalino casi blanco. Después de
recristalizar en etanol se obtuvieron 2,6 g de agujas blancas
(92% de la teoría) de p.de f. 192-194°C.



EJEMPLO 2

2',3',5'-tri-O-benzoil-5-etil-uridina.

4,27 g (8,4 milimoles) de 1-acetil-tribenzoilribosa,
3,0 g (10,5 milimoles) del compuesto bis-silílico del 5-etil
5 uracilo, 0,71 ml (6 milimoles) de SnCl₄ en 150 ml de dicloroetano fueron agitados durante 2 días a la temperatura ambiente y fueron tratados tal como se indica en el Ejemplo 1. Después de recristalizar en etanol, se obtienen 4,7 g (95% de la teoría) de prismas blancos de punto de fusión 159-160°C.

10

EJEMPLO 3

2'-desoxi-3',5'-di-O-toluil-6-aza-uridina.

1,91 g (5 milimoles) de 1-O-metil-2-desoxi-3,5-di-toluil-ribosa fueron disueltos en 40 ml de dicloroetano absoluto y fueron mezclados con 6,25 milimoles del compuesto
15 bis-silílico del 6-azauracilo en 5,54 ml de benceno absoluto.

Después de añadir 0,42 ml de SnCl₄ en 30 ml de dicloroetano absoluto se agitó durante 3 horas a 50°C. Después de enfriar, se trató tal como se describe en el Ejemplo 1.

20

El residuo (2,5 g de aceite) fue disuelto en un poco de cloroformo y el nucleósido fue precipitado con pentano. El tratamiento se repitió con el nucleósido. El nucleósido, fue disuelto en etanol, fue clarificado con carbón activo y fue llevado a la cristalización. Cristalizaron 0,5 g
25 de agujas blancas (20,5% de la teoría) de punto de fusión 178-179°C.

378367



EJEMPLO 4

2-tio-2',3',5'-tri-O-benzoil-uridina.

2,6 g (5,16 milimoles) de 1-O-acetil-2,3,4-tri-O-benzoil-ribosa y 6,25 milimoles de compuesto bis-silfíco del 2-tiouracilo en 5,3 ml de benceno absoluto fueron disueltos en 70 ml de dicloroetano absoluto, fueron mezclados con 0,42 ml (6,25 milimoles) de SnCl₄ en 20 ml de dicloroetano absoluto, y fueron agitados durante 24 horas a la temperatura ambiente (o durante 5 horas a 50°C). El tratamiento se efectuó análogamente al Ejemplo 1. Después de cristalización del producto bruto en etanol se obtuvieron 1,21 g de agujas blancas (41% de la teoría) de punto de fusión 104-106°C.

EJEMPLO 5

2-tio-5-ciano-2',3',5'-tri-O-benzoil-citidina.

2,6 g (5,16 milimoles) de 1-O-acetil-2,3,5-tri-O-benzoil-ribosa fueron disueltos en 60 ml de dicloroetano absoluto y fueron mezclados con 6,25 milimoles de compuesto bis-silfíco de la 2-tio-5-ciano-citosina en 10,8 ml de benceno absoluto. Después de añadir 0,84 ml (7,2 milimoles) de SnCl₄ se agitó durante 24 horas a la temperatura ambiente.

El tratamiento se realizó según el Ejemplo 1.

El residuo fue disuelto en CHCl₃ y el nucleósido fue precipitado con pentano. Después de nueva solución y precipitación se disolvió en acetona, se clarificó con carbón activo y se cristalizó después de adición de ciclohexano. Después de recrystalizar en benceno se obtuvieron 1,1 g de



de material finamente cristalino (36,4% de la teoría) de punto de fusión 130-135°C.

EJEMPLO 6

1-(2'-desoxi-3',5'-di-O-para-nitrobenzoil-ribofuranosil)-5-yodo-uracilo

5

10

15

20

6,1 g (16 milimoles) de compuesto bis-silílico del 5-yodouracilo fueron disueltos en 50 ml de dicloroetano absoluto y fueron mezclados con 7,12 g (16 milimoles) de 1-O-metil-2-desoxi-3,5-di-para-nitrobenzoil-ribosa en 100 ml de dicloroetano absoluto. Después de añadir 1,87 ml (16 milimoles) de SnCl₄ en 15 ml de dicloroetano absoluto, se agitó durante la noche. Después de nuevo mezclado con 0,94 ml (8 milimoles) de SnCl₄ en 10 ml de cloruro de etileno absoluto se agitó durante 6 horas más. Entonces se diluyó con 0,5 litros de CH₂Cl₂, se agitó con 200 ml de solución de NaHCO₃ y se filtró con succión sobre Kieselgur. El kieselgur fue bien separado por lavado. Las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y fueron concentradas en vacío, comenzando el producto de reacción a separarse por cristalización. Después de evaporar el disolvente, el azúcar fue extraído por ebullición con tolueno. El nucleósido fue recristalizado en dioxano/alcohol.

Rendimiento: 4,73 g (45,3% de la teoría) de punto de fusión 247-249°C.



EJEMPLO 7

2-tio-5-ciano-citidin-2'-desoxi-3',5'-ditoluilato

1,9 g (5 milimoles) de 1-O-metil-2-desoxi-3,5-di-toluilribosa fueron disueltos en 70 ml de dicloroetano absoluto y fueron mezclados con 6,25 milimoles del compuesto bis-silfílico de la 2-tio-5-ciano-citosina en 5,8 ml de benceno absoluto. Después de añadir 0,42 ml (3,6 milimoles) de SnCl₄ se agitó durante 3 horas a la temperatura ambiente. Entonces se trató tal como se describe en el Ejemplo 1.

El residuo fue disuelto en acetato de etilo y fue clarificado con carbón activo. El nucleósido fue liberado de azúcar por disolución y precipitación con acetato de etilo/pentano y fue recristalizado en benceno/ciclohexano. Rendimiento: 505 mg de agujas blancas (21% de la teoría) de punto de fusión 138-140°C.

EJEMPLO 8

Tribenzoato de 5-nitro-uridina.

2,5 g (5 milimoles) de 1-acetil-tribenzoilribofurana fueron disueltos en 100 ml de dicloroetano absoluto y fueron mezclados con 6,25 milimoles del compuesto bis-silfílico del 5-nitrouracilo en 3,16 ml de benceno absoluto. Después de añadir 0,42 ml (3,6 milimoles) de SnCl₄ se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se trató tal como se describe en el Ejemplo 1. Después de expulsar el disolvente, quedaron como residuo 2,85 g de una espuma blanca.

La cristalización en cloruro de metileno/hexano



proporcionó 1,85 g de agujas blancas (61,5% de la teoría) de punto de fusión 140°C.

EJEMPLO 9

Tribenzoato de 2-tio-5-metil-6-aza-uridina.

5 2,5 g (4,96 milimoles) de 1-acetil-tribenzoil-ribosa, 6,25 milimoles de compuesto bis-silfíco de la 2-tio-6-azatimina en 7,9 ml de benceno absoluto y 0,42 ml (3,6 milimoles) de SnCl₄ fueron agitados durante 3 horas en 100 ml de dicloroetano absoluto. Se trató tal como se describe en el

10 Ejemplo 1. El producto bruto fue cristalizado en etanol. Se obtuvieron 2,41 g de plaquitas incoloras (82,6% de la teoría) de punto de fusión 156-157°C.

EJEMPLO 10

1-(2'-desoxi-3',5'-di-O-para-toluil-ribofuranosil)-5-yodo-uracilo

15 3,84 g (10 milimoles) de 1-O-metil-2-desoxi-3,5-di-toluilribosa, 3,7 g de compuesto bis-silfíco del 5-yodo uracilo así como 1,18 ml (10 milimoles) de SnCl₄ fueron disueltos en 75 ml de CH₂Cl₂ absoluto. Se puso en ebullición

20 reflujo durante 1,5 horas. Después, se enfrió y se trató tal como se describe en el Ejemplo 1.

 El residuo fué disuelto en acetato de etilo y fue clarificado con carbón activo. El azúcar fue extraído con pentano y el nucleosido fue cristalizado en metanol.

25 Rendimiento: 1,6 g (27,4% de la teoría) de punto de fusión 193-194°C.



EJEMPLO 11

Triacetato de 6-azauridina

1,59 g (5 milimoles) de tetraacetilribosa, 6,25 milimoles de compuesto bis-silfílico del 6-azauracilo en 5,54 ml de benceno absoluto así como 0,42 ml (3,6 milimoles) de SnCl_4 fueron agitados a la temperatura ambiente durante la noche en 100 ml de dicloroetano absoluto. Se trató tal como se describe en el Ejemplo 1.

El producto bruto -1,4 g de un aceite casi incoloro - fue cristalizado en etanol después de añadir un cristal de inoculación. Rendimiento: 698 mg de agujas incoloras (52,2% de la teoría) de punto de fusión 102-103°C.

EJEMPLO 12

Tribenzoato de 5-metil-6-aza-uridina

2,5 g (4,96 milimoles) de 1-acetil-2,3,5-tribenzoilribosa, 6,25 milimoles de compuesto bis-silfílico de la 6-azatimina en 3,36 ml de benceno absoluto y 0,42 ml (3,6 milimoles) de SnCl_4 fueron disueltos en 100 ml de dicloroetano absoluto y fueron agitados durante 24 horas a la temperatura ambiente. Entonces se trató tal como se describe en el Ejemplo 1. Después de separar por evaporación el disolvente, quedaron como residuo 2,4 g de una masa viscosa blanca. Después de recristalizar en éter/etanol se obtuvo tribenzoato de 5-metil-6-aza-uridina con un punto de fusión de 132-133°C. Rendimiento: 2,2 g (77% de la teoría).

378367⁸



EJEMPLO 13

1-(2',3',4',5'-tetra-acetil-glucopiranosil)-6-aza-uracilo

1,95 g (5 milimoles) de pentaacetilglucosa, 6,25 milimoles de compuesto bis-silflico del 6-azauracilo en 3,95 ml de benceno absoluto, asi como 0,42 ml (3,6 milimoles) de SnCl₄ fueron agitados en 100 ml de dicloroetano absoluto durante 5 horas a 60°C. Después de enfriar, se trató tal como se describe en el Ejemplo 1.

Como residuo, quedaron después de expulsar el disolvente, 1,59 g de un aceite amarillento. A partir del aceite se obtuvieron por cristalización en etanol 1,26 g (56,8% de la teoría) de agujas incoloras de punto de fusión 206-207°C.

EJEMPLO 14

1-(2',3',5'-tri-bencil-arabinofuranosil)-6-aza-uracilo.

2,31 g (5 milimoles) de 1-acetil-2,3,5-tri-bencil-arabinofuranosa, 6,25 milimoles de compuesto bis-silflico del 6-azauracilo en 3,95 ml de benceno absoluto asi como 0,42 ml (3,6 milimoles) de SnCl₄ fueron disueltos en 100 ml de dicloroetano absoluto y fueron agitados a la temperatura ambiente durante 5 horas. Se trató tal como se describe en el Ejemplo 1.

El residuo oleoso (2,43 g) fue cristalizado en cloruro de metileno/pentano. Se obtuvieron 1,4 g (54,4% de la teoría) de agujas largas de brillo sedoso, de punto de fusión 123-124°C.

378367



EJEMPLO 15

4-O-metil-5-yodo-uridin-tribenzoato

5 2,5 g (5 milimoles) de 1-acetil-tribenzoilribosa
y 1,66 g (6,25 milimoles) de 2,4-dimetoxi-5-yodo-pirimidina
asi como 0,84 ml (7,2 milimoles) de SnCl₄ fueron agitados duran-
te 4 horas en 100 ml de dicloroetano absoluto. Se trató tal co-
mo se describe en el Ejemplo 1.

Después de expulsar el disolvente quedaron como re-
siduo 3,3 g de un aceite coloreado de amarillo.

10 La cristalización en etanol proporcionó 2,31 g
(66,5% de la teoría) de agujas blancas de punto de fusión
183-184°C.

EJEMPLO 16

15 La reacción según el Ejemplo 1 se llevó a cabo
en diferentes disolventes y con varios catalizadores. La ta-
bla siguiente reproduce un cuadro de conjunto de los rendi-
mientos bajo diferentes condiciones de reacción.

15 378567

8



| Disolvente | Catalizador | Condiciones de reacción | | Rendimiento en % | |
|---|--|-------------------------|------------------|------------------|------------|
| | | Tiempo (horas) | Temperatura (°C) | Bruto | Cristalino |
| Cl-CH ₂ -CH ₂ -Cl | SnCl ₄ 3,6 milimoles | 4 | 20 | 97 | 92 |
| CH ₃ CN | SnCl ₄ 3,6 milimoles | 4 | 20 | 97 | 82,5 |
| Dioxano | SnCl ₄ 3,6 milimoles | 4 | 101 | 77 | 57 |
| Tetrahidrofurano | SnCl ₄ 3,6 milimoles | 3 | 65 | 98 | 75 |
| Dimetilformamida | SnCl ₄ 3,6 milimoles | 4 | 153 | 77,5 | 68,5 |
| Benceno | SnCl ₄ 3,6 milimoles | 6 | 80 | 80,5 | 66 |
| Tolueno | SnCl ₄ 3,6 milimoles | 6 | 111 | 86 | 66 |
| CS ₂ | SnCl ₄ 3,6 milimoles | 4 | 46 | 87 | 67 |
| CCl ₄ | SnCl ₄ 3,6 milimoles | 4 | 77 | 93 | 73 |
| Cl-CH ₂ -CH ₂ -Cl | ZnCl ₂ 980 mg | 5 | 84 | 100 | 83 |
| Cl-CH ₂ -CH ₂ -Cl | TiCl ₄ 0,4 ml | 30 | 20 | 65 | 40 |
| Clorobenceno | AlCl ₃ 960 mg | 6 | 132 | 63 | 40 |
| Tetracloroetano | FeCl ₃ 1,18 g | 5 | 146 | 44 | 25 |
| CS ₂ | BF ₃ -Et ₂ O 0,88 ml | 6 | 46 | 70 | 60 |

378367



970

EJEMPLO 17

1-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-6-aza-uracilo.

4,11 g (10 milimoles) de acetobromoglucosa fueron disueltos en 50 ml de cloruro de etileno absoluto y fueron mezclados con 12,25 milimoles del compuesto bis-silícico del aza-uracilo en 7,1 ml de benceno absoluto. Después de añadir 0,84 ml (7,2 milimoles) de SnCl₄, se agitó durante la noche a 60°C. Después de enfriar, se diluyó con 50 ml de CH₂Cl₂ y se agitó con 30 ml de solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica fue filtrada sobre Kieselgur, el Kieselgur fue lavado con 20 ml de CH₂Cl₂. Las fases orgánicas reunidas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y el disolvente fue expulsado en vacío. El residuo (4,6 g) fue cristalizado en etanol. Rendimiento: 3,0 g (67,7% de la teoría). Punto de fusión: 206-207°C.

15

EJEMPLO 18

2-(2'-desoxi-3',5'-di-para-toluil-β-D-ribofuranosil)-6-aza-uracilo.

27,7 milimoles de compuesto bis-silícico del 6-azauracilo en 12,8 ml de benceno absoluto fueron disueltos en 200 ml de dicloroetano absoluto y fueron mezclados con 8,6 g (22,2 milimoles) de cloruro de 3,5-di-toluil-2-desoxi-ribofuranosilo. Bajo enfriamiento con hielo se añadieron entonces bajo agitación 0,52 ml (4,4 milimoles) de SnCl₄ en 10 ml de dicloroetano. Se agitó durante 4 horas a 0°C y se trató tal como se describe en el Ejemplo 17. Después de clarificar con carbón activo quedaron como residuo 9,9 g de un aceite amari-

25



llo (96% de la teoría). El producto fue purificado por cristalización en etanol. Rendimiento: 3.1 g (30% de la teoría).

Punto de fusión: 178-179°C.

5 Por cromatografía en columna se aislaron otros 2,05 g más. Por consiguiente, el rendimiento global es de 5,15 g (49,9% de la teoría).

EJEMPLO 19

1-(2'-desoxi-3',5'-di-O-para-clorobenzoil-β-D-ribofuranosil)-5-etil-uracilo.

10 49,4 milimoles de compuesto bis-silílico del 5-etiluracilo, disueltos en 33,6 ml de benceno absoluto, fueron añadidos a la suspensión de 17,0 g (39,5 milimoles) de cloruro de 3-desoxi-3,5-di-O-para-clorobenzoil-ribofuranosilo en 300 ml de dicloroetano absoluto. Bajo agitación y enfriamiento con hielo se añadieron gota a gota 1,17 ml (9,98 milimoles) 15 de SnCl₄ en 50 ml de dicloroetano absoluto. Se agitó durante 3,5 horas a 0°C, y después se trató tal como se describe en el Ejemplo 17. Rendimiento bruto: 20,1 g.

20 En etanol cristalizaron 17,3 g de mezcla α,β (77,7%). Por cristalización fraccionada en etanol se obtuvo en estado puro el β-anómero. Rendimiento: 10,3 g (46,3% de la teoría). Punto de fusión: 195-197°C.

EJEMPLO 20

1-(2'-desoxi-3',5'-di-O-para-toluil-β-D-ribofuranosil)-5-etil-uracilo.

25



1,95 g (5 milimoles) de cloruro de 2-desoxi-3,5-di-O-para-toluil-ribofuranosilo y 6,25 milimoles de compuesto bis-silfílico del 5-etil-uracilo fueron disueltos en 50 ml de dicloroetano absoluto. Bajo agitación y enfriamiento con hielo se añadieron 0,107 ml (1,25 milimoles) de SnCl₄.

La solución, inicialmente turbia, se hizo pronto transparente y después de 2 horas de agitación a 0°C fue tratada tal como se describe en el Ejemplo 17. Rendimiento bruto: 2,28 g.

Por cristalización en etanol se obtuvieron 1,41 g del β-anómero (57,3% de la teoría). Punto de fusión: 197-198°C.

EJEMPLO 21

1-(2',3',5'-tri-O-bencil-β-D-arabinofuranosil)-6-aza-uracilo.

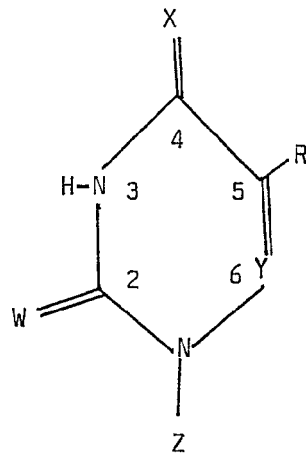
La halogenosa de 4,62 g (11 milimoles) de 2,3,5-tri-O-bencil-arabinofuranosa fue disuelta en 100 ml de dicloroetano absoluto y fue mezclada con 11 milimoles del compuesto silfílico del 6-azauracilo en 7 ml de benceno absoluto. Bajo agitación y enfriamiento con hielo se añadieron 0,42 ml (3,6 milimoles) de SnCl₄ disueltos en 2 ml de dicloroetano absoluto. Se agitó durante la noche a la temperatura ambiente y se trató tal como se describe en el Ejemplo 17. En cloruro de metileno/pentano cristalizaron agujas blancas largas. Rendimiento 2,40 g (42,4% de la teoría). Punto de fusión: 123-124°C.



N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

1.- Procedimiento para la preparación de nucleósidos de la fórmula general



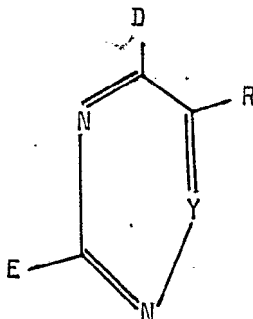
5

10

15

en que R significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, un átomo de halógeno, un grupo nitro o nitrilo, W significa un átomo de oxígeno o de azufre, X significa un átomo de oxígeno o el grupo N-B (en que B tiene el significado de un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono), Y significa un átomo de nitrógeno o el grupo CH y Z significa un radical azúcar protegido, caracterizado porque se hace reaccionar el derivado 1-acilico o 1-O-alcoholico del azúcar protegido con compuestos de la fórmula general

378367



5 en que R e Y poseen los significados arriba indicados, D significa un radical O o N-B-sililado, en que B significa lo mismo que anteriormente, o un grupo alcoxi inferior, y E significa un radical O o S o un grupo alcoxi inferior, en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts.

10 2.- Procedimiento según reivindicación anterior, caracterizado porque, para la obtención de pirimidin-nucleósidos, cuyos grupos hidroxilo en el radical azúcar están protegidos por grupos protectores, se hacen reaccionar l-halógeno-azúcares, cuyos grupos hidroxilo están protegidos por grupos protectores, con compuestos sililicos de pirimidinas en presencia de un ácido de Lewis soluble en disolventes orgánicos.

15 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque, en calidad de ácido de Lewis, se utiliza tetracloruro de silicio, tetracloruro de estaño, tetracloruro de titanio o eteráto de trifluoruro de boro.

20 4.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUCLEOSIDOS".

Tal como se describe y reivindica en la presente Me-



1970

378367

moria Descriptiva, que consta de veintiuna hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 8 ABR. 1970

CARLOS FERNÁNDEZ SANDELA
P.P.