

Co7D 055/160
193



388193

SECRETARIA
COMUNICACIONES
CLASE: C07 AB1
SUBCLASE: D K

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, de naciona-
lidad alemana, domiciliada en 1 Berlin
65, Müllerstrasse 170-172 y 4619 Bergka-
men, Waldstrasse 14 (Alemania); por:
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 5-
AZAPIRIMIDIN-NUCLEOSIDOS".

.....ooo000ooo.....

Es sabido que las 1-glicosil-5-aza-citosinas tie-
nen actividad cancerostática y virostática intensa (Experien-
tia 24, 922 (1968) y Cancer Res. 28, 1995 (1968)).

5 La 5-aza-citidina es preparada de acuerdo con la
patente alemana federal 1.245.384 a través de tres etapas a
partir del costoso y sensible 2,3,5-tri-O-acetil- β -D-ribofu-
ranosil-isocianato.

10 Es un trabajo publicado hace poco (J. Org. Chem.
35, 491 (1970)) se describe la glicosidización directa de
la 5-aza-citosina sililada de acuerdo con la reacción de
Hilbert-Johnson (J. Amer. Chem. Soc. 52, 4489 (1930)). No obs-
tante, de acuerdo con este método la 5-azacitidina se obtiene

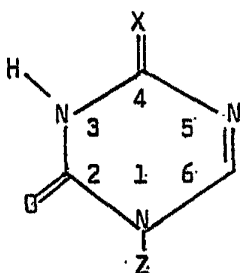


con muy malos rendimientos y la 2'-desoxi-2-azacitidina se obtiene incluso sólo en cantidades muy pequeñas. Los nucleósidos protegidos no se pudieron obtener en forma pura.

5 A diferencia de esto, se ha encontrado ahora que los 2,4-bis-O-alcoxi- o bis-silil-compuestos del 5-azauracilo y de la 5-azacitosina reaccionan con mucha facilidad y con buenos rendimientos con los correspondientes derivados de azúcar para formar los 5-azapirimidin-nucleósidos protegidos, si se lleva a cabo la reacción en presencia de ácidos de Lewis. Eventualmente, los nucleósidos protegidos pueden ser transformados por saponificación en los nucleósidos libres.

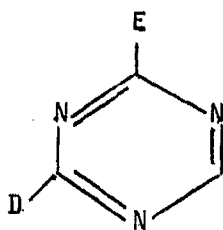
10 Por consiguiente, el invento concierne a un procedimiento para la preparación de 5-azapirimidin-nucleósidos de la fórmula general I

15



20

en la que X significa un grupo NH o un átomo de oxígeno y Z significa un radical azúcar libre o protegido, caracterizado porque se hace reaccionar el 1-O-acil-, 1-O-alcohol- o 1-halógeno-derivado del azúcar protegido, con un compuesto de la fórmula general II



II ,

5 en la que D significa un O-radical sililado o alcoholado, y E significa un O-radical o NH-radical sililado o alcoholado, en presencia de un ácido de Lewis, para formar el N₁-nucleósido protegido y eventualmente se separan los grupos protectores de manera de por sí conocida.

10 En calidad de radicales azúcar Z entran en consideración preferiblemente los de ribosa, desoxiribosa, arabinosa y glucosa. Convenientemente todos los grupos hidroxilares de los azúcares están protegidos. En calidad de grupos protectores de azúcar son apropiados los grupos protectores habituales en la química de los azúcares, tales como por ejemplo los grupos acetilo, benzilo, para-cloro-benzilo, para-nitrobenzilo, para-toluido y bencilo.

15 Si se desean nucleósidos con radicales azúcar O-acil-protectidos en calidad de producto final, entran en consideración, además de los grupos protectores ya citados, también, entre otros, los radicales de los siguientes ácidos:

20 Acido propiónico, ácido caproico, ácido enántico, ácido undecílico, ácido oleico, ácido pivalico, ácido ciclopentilpropiónico, ácido fenilacético, ácido adamantancarboxílico.

25 Los mejores rendimientos se obtienen cuando los



radicales E y D tienen los siguientes significados: cuando E es un O-radical alcoholado, entonces D es preferiblemente un O-radical alcoholado y cuando E es un NH-radical sililado, entonces D es preferiblemente un O-radical sililado.

5

En calidad de ácidos de Lewis son apropiados para la reacción especialmente los que son solubles en los disolventes en los que se lleva a cabo la reacción, tales como por ejemplo tetracloruro de estaño, tetracloruro de titanio, cloruro de zinc y esterato de trifluoruro de boro.

10

La reacción se puede llevar a cabo en los disolventes orgánicos habituales, por ejemplo en cloruro de metileno, cloroformo, cloruro de etileno, acetona, dioxano, tetrahidrofurano, dimetilformamida, benceno, tolueno, sulfuro de carbono, tetracloruro de carbono, tetracloroetano, clorobenceno, acetato de etilo, etc.

15

La reacción se puede llevar a cabo a la temperatura ambiente o a temperaturas más elevadas o más reducidas, preferiblemente a 10 hasta 60°C. Los participantes en la reacción son empleados en la reacción en general en cantidad aproximadamente equimolecular, pero el compuesto de pirimidina se utiliza frecuentemente en pequeño exceso, con el fin de lograr un grado de reacción lo más cuantitativo que sea posible del componente de azúcar.

20

25

Para la preparación de los nucleósidos libres se pueden separar los grupos protectores de manera usual, por ejemplo mediante soluciones alcohólicas de amoníaco o alcoholatos.



En el caso de la reacción con amoníaco se intercambia un grupo O-alcoholo que se encuentra eventualmente en posición 4 en el anillo de triazina por un grupo NH₂.

5 El transcurso según el invento del nuevo procedimiento no podía ser esperado y es grandemente sorprendente, ya que es sabido que los compuestos de triazina del tipo descrito son muy inestables tanto en el margen de pH ácido como también en el margen de pH básico.

10 Los 5-azapirimidin-nucleósidos preparados según el nuevo procedimiento poseen propiedades citotóxicas, antiviruses, inhibidoras de enzimas, supresoras de inmunidad, inhibidoras de la inflamación y antipsoriaticas.

15 El invento concierne además a compuestos de la fórmula general I, en los que Z significa un radical azúcar protegido. Los 5-azapirimidin-nucleósidos con radical azúcar protegido son apropiados, a causa de su buena aptitud para resorción, especialmente para la administración local en forma de soluciones, pomadas y geles.

EJEMPLO 1

20 1-(2',3',5'-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)-2-oxo-4-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazina.

25 A la solución de 5,0 g (9,92 milimoles) de 1-O-acetil-2,3,5-tri-O-benzoil-ribofuranosa en 100 ml de dicloroetano absoluto se añaden 12,5 milimoles del bis-silil-compuesto de la 5-azacitosina en 18,8 ml de dicloroetano absoluto. Luego se mezcló con 1,68 ml (14,4 milimoles) de SnCl₄ en 20 ml de di-



cloroetano absoluto y se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. Después de diluir con 200 ml de cloruro de metileno se lavó con solución de NaHCO_3 . La fase orgánica fue filtrada a través de Kieselgur, que había sido lavado con un poco de cloruro de metileno. Las soluciones orgánicas reunidas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y fueron concentradas por evaporación en vacío.

El residuo fue disuelto en tolueno y fue filtrado sobre Kieselgur, con el fin de eliminar 5-azacitosina. Los últimos restos fueron eliminados por filtración de la solución etanólica sobre Kieselgur.

La cristalización en etanol proporcionó el nucleóido en forma de agujas incoloras.

Rendimiento: 3,85 g (69,8% de la teoría). Punto de fusión: 186-187°C.

EJEMPLO 2

1-(2',3',4',6'-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-2-oxo-4-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazina.

A la solución de 3,9 g (10 milimoles) de pentaacetylglucosa en 100 ml de dicloroetano absoluto se añadieron 12,5 ml de bis-silil-compuesto de la 5-azacitosina en 18,8 ml de dicloroetano absoluto. Después de añadir 1,68 ml (14,4 milimoles) de SnCl_4 en 20 ml de dicloroetano absoluto se agitó durante 3 horas a la temperatura ambiente.

Luego se diluyó con 200 ml de cloruro de metileno y se trató tal como se describe en el Ejemplo 1. La 5-azacitosina

12 FEB



fue eliminada por filtración de la solución etanólica del residuo sobre Kieselgur. La cristalización en acetona/tolueno proporcionó el nucleósido en forma de agujas incoloras. Rendimiento: 2,42 g (54,7% de la teoría). Punto de fusión: 210-212°C.

5

EJEMPLO 3

1-(2'-desoxi-3',5'-di-O-para-toluil-β-D-ribofuranosil)-2-oxo-4-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazina.

10

A la solución de 3,9 g (10 milimoles) de cloruro de 2-desoxi-3,5-di-O-para-toluil-ribofuranosilo en 100 ml de dicloroetano absoluto se añadieron 12,5 milimoles de bis-silil compuesto de la 5-azacitosina en 18,8 ml de dicloroetano absoluto. Después de añadir 0,84 ml (7,2 milimoles) de SnCl₄ en 10 ml de dicloroetano absoluto se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se diluyó con 200 ml de cloruro de metileno y se trató tal como se describe en el Ejemplo 1. Por filtración del residuo en una solución en tolueno/etanol sobre Kieselgur se eliminó la 5-azacitosina. A partir de tolueno cristalizó una mezcla α,β, que fue recristalizada en etanol.

15

20

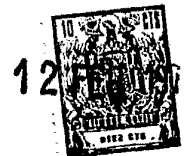
Rendimiento: mezcla α,β: 3,55 g (76,6% de la teoría).

Por cristalización fraccionada en acetato de etilo se obtuvo en forma pura el β-anómero. Rendimiento: 1,93 g (41,6% de la teoría), punto de fusión 196°C.

EJEMPLO 4

25

a) 1-(2',3',4',6'-tatra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-2-oxo-4-metoxi-1,2-dihidro-1,3,5-triazina.



5 A la solución de 3,9 g (10 milimoles) de pentaacetyl
glucosa en 100 ml de dicloroetano absoluto se añadieron 1,55 g
(11 milimoles) de 2,4-dimetoxi-1,3,5-triazina. Después de aña-
dir 1,68 ml (14,4 milimoles) de SnCl₄ en 20 ml de dicloroetano
absoluto se agitó durante 3 horas a la temperatura ambiente.
Después de diluir con 200 ml de cloruro de metileno se trató
tal como se describe en el Ejemplo 1.

10 El nucleósido cristalizó en etanol en forma de agu-
jas incoloras. Rendimiento: 1,73 g (37,8% de la teoría).
Punto de fusión: 236-237°C.

b) 1-β-D-glucopiranosil-5-azacitosina.

15 En 50 ml de metanol absoluto saturado con amoníaco
se disolvieron 1,5 g (3,28 milimoles) de 1-2',3',4',6'-tetra-
O-acetil-β-D-glucopiranosil-2-oxo-4-metoxi-1,2-dihidro-
1,3,5-triazina y se agitó durante 3 horas a la temperatura
ambiente. Luego se evaporó el disolvente en vacío y el resi-
duo fue repartido entre acetato de etilo y agua. La fase acuo-
sa fue concentrada en vacío y el residuo fue recristalizado en
metanol húmedo.

20 Rendimiento: 487 mg (54,2% de la teoría). Punto de
fusión: 259-261°C (con descomposición).

c) 1-β-D-glucopiranosil-5-azauracilo.

25 1,12 g (2,45 milimoles) de 1-2',3',4',6'-tetra-
O-acetil-β-D-glucopiranosil-2-oxo-4-metoxi-1,2-dihidro-1,3,5-
triazina en 50 ml de metanol absoluto fueron mezclados con la



solución de 146 mg (6,35 milimoles) de sodio en 50 ml de metanol absoluto. La mezcla fue agitada durante 0,5 horas a la temperatura ambiente. Luego se mezcló con 20 g de intercambiador de iones en forma H^+ y se agitó durante 2 horas más a la temperatura ambiente. El intercambiador fue separado por filtración y fue bien lavado con metanol húmedo. Las soluciones reunidas fueron concentradas y eliminadas en vacío hasta sequedad. El nucleósido cristalizó en metanol húmedo en forma de agujas incoloras. Rendimiento: 363 mg (53,8% de la teoría). Punto de fusión: 182-185°C (la sustancia está presente en forma de solvato).

EJEMPLO 5

1-(2',3',4'-tri-O-acetil-β-D-ribopiranosil)-2-oxo-4-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazina.

A la solución de 3,18 g (10 milimoles) de tetraacetilribopiranososa en 100 ml de dicloroetano absoluto se añadieron 12,2 milimoles de bis-silil-compuesto de la 5-azacitosina en 18,8 ml de dicloroetano absoluto. Después de añadir 1,68 ml (14,4 milimoles) de $SnCl_4$ en 20 ml de dicloroetano absoluto se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. Después de diluir con 200 ml de cloruro de metileno se trató tal como se describe en el Ejemplo 1. El nucleósido fue purificado por cromatografía sobre gel de sílice. Cristalizó en etanol en forma de agujas incoloras. Rendimiento: 1,92 g (51,9% de la teoría). Punto de fusión: 128-136°C (la sustancia está presente en forma de solvato).



388193

EJEMPLO 6:

5-azacitidina

5 En 100 ml de metanol absoluto saturado con amoníaco se disolvieron 1,5 g (2,7 milimoles) de tribenzoato de 5-azacitidina y se agitaron durante 8 horas a la temperatura ambiente. Luego se evaporó el disolvente en vacío y se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa fue concentrada en vacío. El residuo fue cristalizado en metanol húmedo. Rendimiento: 509 mg (77,5% de la teoría). Punto de fusión: 232-233°C (con descomposición).

10

EJEMPLO 7

1-(β-D-glucopiranosil)-5-azacitosina.

15 En 100 ml de metanol absoluto saturado con amoníaco se disolvieron 1,6 g (3,62 milimoles) de 1-(tetraacetilglucopiranosil)-5-azacitosina y se agitó durante 3 horas a la temperatura ambiente. Se trató tal como se describe en el Ejemplo 6. La cristalización en metanol húmedo proporcionó agujas incoloras. Rendimiento: 734 mg (73,9% de la teoría). Punto de fusión: 257-259°C (con descomposición).

20 EJEMPLO 8

2'-desoxi-5-azacitidina

25 En 50 ml de metanol absoluto saturado con amoníaco se disolvieron 1,40 g (3,02 milimoles) de 1-(2'-desoxi-3,5-di-O-para-toluil-β-D-ribofuranosil)-5-azacitosina y se agitó durante 3 horas a la temperatura ambiente. Se trató tal como



se describe en el Ejemplo 6. El nucleósido cristalizó en etanol.

Rendimiento: 495 mg (70,4% de la teoría). Punto de fusión 198-199°C (con descomposición).

5 EJEMPLO 9

1-(β-D-ribopiranosil)-5-azacitosina

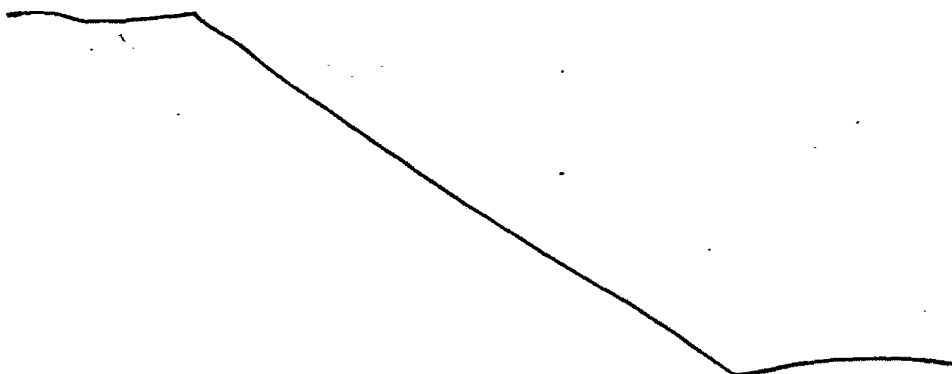
En 100 ml de metanol absoluto saturado con amoniaco se disolvieron 0,6 g (1,62 milimoles) de 1-(2',3',4'-tri-O-acetil-β-D-ribopiranosil)-5-azacitosina y se agitó durante 3 horas a la temperatura ambiente. Se trató tal como se describe en el Ejemplo 6. El nucleósido cristalizó en metanol húmedo. Rendimiento: 298 mg (75,2% de la teoría). Punto de fusión: 160°C (con descomposición, la sustancia está presente en forma de solvato).

15

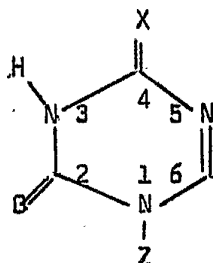
-----N O T A-----

Se describe como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento para la preparación de 5-azapirimidin-nucleósidos de la fórmula general I

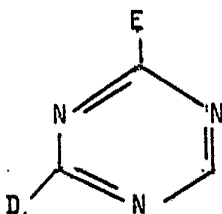


12 FEB 1974



I ,

5 en que X significa un grupo NH o un átomo de oxígeno y Z significa un radical azúcar libre o protegido, caracterizado porque se hace reaccionar el 1-O-acil-, 1-O-alcohol- o 1-halógeno-derivado del azúcar protegido con un compuesto de la fórmula general II



10

II ,

15 en que D significa un O-radical sililado o alcoholado y E significa un O-radical o NH-radical sililado o alcoholado, en presencia de un ácido de Lewis para formar el N₁-nucleósido protegido, y eventualmente se separan los grupos protectores de manera de por sí conocida.

20

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en calidad de ácidos de Lewis se utilizan tetracloruro de estaño, tetracloruro de titanio, cloruro de zinc y eterato de trifluoruro de boro.

3.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 5-AZAPIRIMIDIN-NUCLEOSIDOS.

388193

12 FEB



Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 12 FEB. 1971

CARLOS FERNÁNDEZ DANDELAS
R.P.