



F. O. 24-9-75

Int. Cl.²: CO7D/A61K

No 411.472

411472

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION.

RESIDENCIA: APARTADO POSTAL 7386 -PANAMA-PANAMA.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS

DERIVADOS DE CARBOHIDRATO.-

Prioridad: Patent estadounidense n.º 225.613 del 11.2.72.



411472

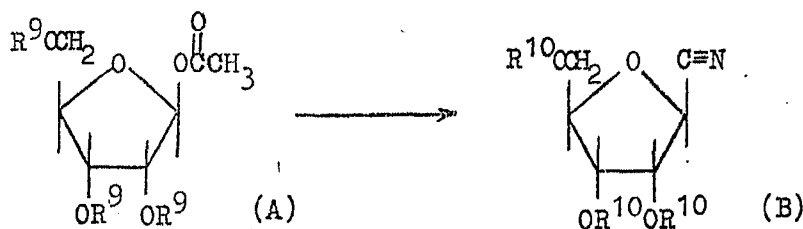
1 en la Fórmula III, R^4 es un grupo 3(5)-carboxi-4-pirazolilo,
3,5-dicarboxi-4-pirazolilo, 5-carboxi-3-isoxazolilo, 4,5-di-
carboxi-3-isoxazolilo o un éster hidrolizable del mismo te-
5 niendo hasta 12 átomos de carbono, o un grupo 3(5)-carboxami-
do-4-pirazolilo, 3,5-dicarboxamido-4-pirazolilo, 5-carboxami-
do-3-isoxazolilo, o 4,5-di-carboxamido-3-isoxazolilo; y

cada uno de los radicales OR^5 , OR^6 y OR^7 es hidro-
xi, un éster hidrolizable del mismo teniendo hasta 12 átomos
de carbono, t-butoxi, tetrahidropiran-2'-iloxi, 4'-metoxite-
10 trahidropiran-4'-iloxi, benciloxi o benciloxi sustituido (o-,
m- o p-nitro-, halo-, alquil(inferior)-y/o alcoxi(inferior)-
benciloxi)u OR^5 y OR^6 juntos son un grupo alquilendioxi o ci-
cloalquildendioxi teniendo hasta 10 átomos de carbono.

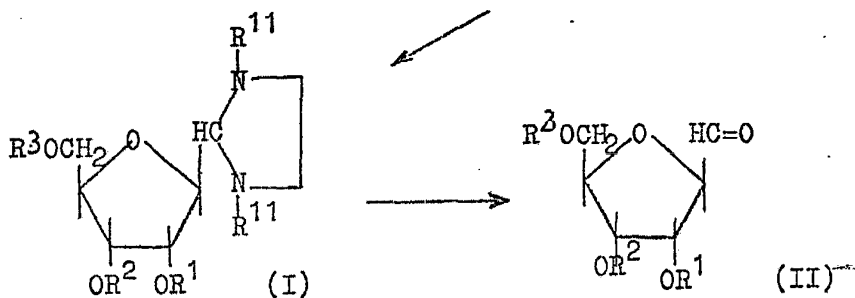
15 Los compuestos de Fórmula III son agentes antimeta-
bólicos, anti-bacteriales y anti-virales y son útiles contra
una variedad de organismos. Estos compuestos son análogos de
los antibióticos de C-glicosilnucleósidos conocidos. Los com-
puestos de Fórmula III son útiles en la regularización y con-
20 trol del metabolismo, y para producir deficiencias metabóli-
cas en sistemas biológicos.

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Los nuevos intermediarios de esta invención repre-
sentados por las Fórmulas I y II se pueden preparar por un
25 procedimiento ilustrado como sigue:



411472



10

En las fórmulas anteriores, R^1 , R^2 y R^3 son como se definieron previamente, R^9 es benzoilo o benzoilo sustituido (o-, m- y/o p-), halo-, nitro-, alcoxi(inferior)- o alquil(inferior)benzoilo), R^{10} es un grupo benzoilo, benzoilo sustituido, t-butilo, tetrahidrofuran-2'-ilo o 4'-metoxitetrahidropirán-4'-ilo, y R^{11} es fenilo o fenilo sustituido tal como halo-, nitro-, alquil(inferior)- o alcoxi(inferior)fenilo (o-, m- y/o p-).

15

Los nitrilos de Fórmula B donde R^{10} es benzoilo y benzoilo sustituido se preparan por tratamiento de los compuestos conocidos de Fórmula A con bromuro de hidrógeno seco gaseoso en benceno y tratamiento del producto de la reacción con cianuro mercurico en nitrometano. Los compuestos de Fórmula B donde R^{10} es t-butilo se pueden preparar tratando el

20

correspondiente benzoilo o benzoilo sustituido de Fórmula B con metóxido de sodio seguido de neutralización con una resina cambiadora de cationes en la forma ácida. Los compuestos hidroxili libres así obtenidos, por tratamiento con isobuteno en ácido sulfúrico concentrado, proporcionan los compuestos t-butílicos de Fórmula B. Los compuestos hidroxili libres, por

25

tratamiento con dihidropirano o 4-metoxi-5,6-dihidro-2H-pirano en presencia de ácido p-toluensulfónico, producen los éteres tetrahidropirán-2'-ílicos y 4-metoxi-tetrahidropirán-4'-ílicos correspondientes de Fórmula B. Los compuestos de Fórmula I donde R^1 , R^2 y R^3 son benzoilo, benzoilo sustituido,

30

411472³⁰



1. t-butilo, tetrahidropiran-2-ilo o 4'-metoxitetrahidropiran-2-
ilo se preparan tratando los compuestos correspondientes de
Fórmula B con hipofosfito de sodio y níquel Raney en una mez-
5 cía disolvente de piridina, agua y ácido acético y en presen-
cia de N,N'-difeniletildiamina. Los compuestos de Fórmula I
donde R¹, R² y R³ son bencilo, se preparan en varias etapas.
En la primera, los compuestos correspondientes de Fórmula I
donde R¹, R² y R³ son benzoilo, se tratan con metóxido de so-
dio en metanol para dar los 3,4,6-trihidroxi compuestos co-
10 rrespondientes. Los últimos, por tratamiento con hidruro de
sodio en sulfóxido de dimetilo seguido de tratamiento con
cloruro de benzoilo producen los compuestos de Fórmula I don-
de R¹, R² y R³ son bencilo. Los compuestos de Fórmula I don-
de R¹, R² y R³ son un grupo acilo, se preparan por tratamien-
15 to de los 2,3,5-trihidroxi compuestos correspondientes con el
anhídrido de ácido carboxílico respectivo en piridina.

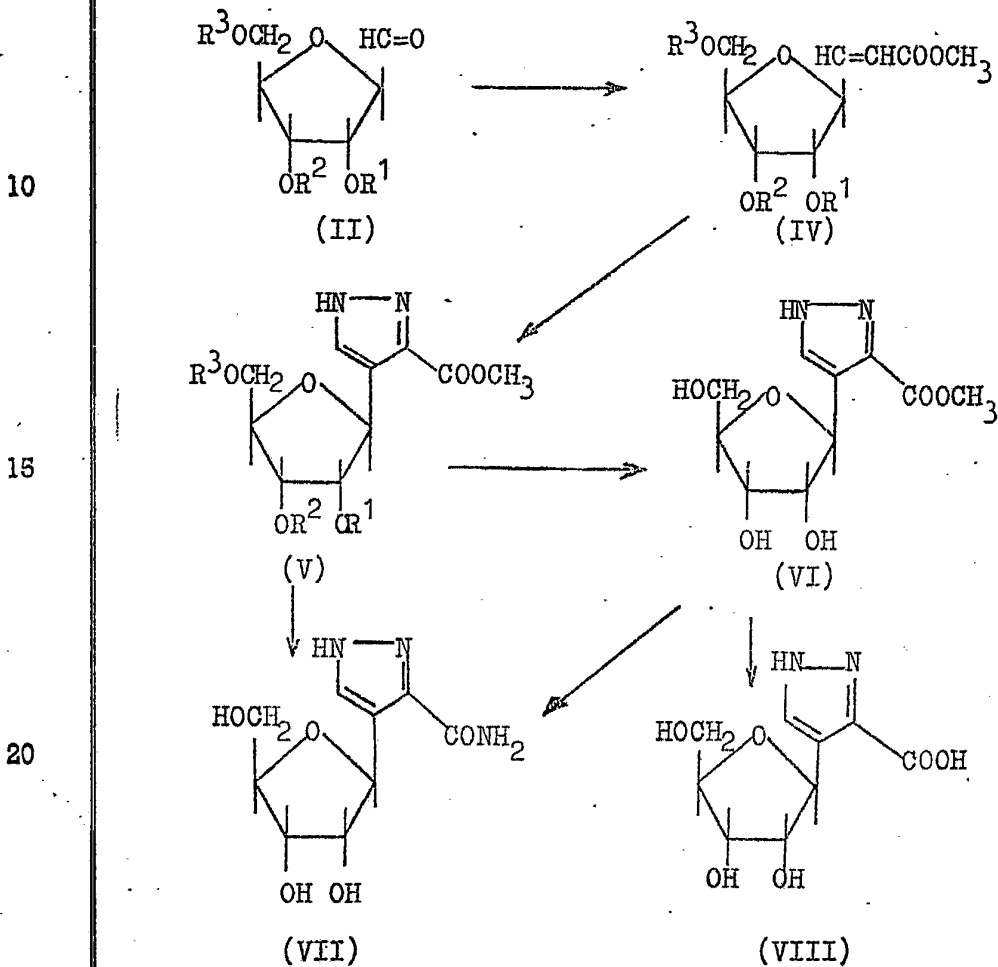
Los compuestos de Fórmula I donde OR¹ y OR², con-
siderados juntos, son un grupo alquilendioxo se preparan por
tratamiento de los compuestos benzoílicos o benzoílicos sus-
20 tituidos de Fórmula B con una solución metanólica saturada
de amoníaco para dar el correspondiente 2,3-dihidroxi com-
puesto y tratando este último compuesto con el acetal y ce-
tona correspondiente (con 2,2-dimetoxipropano y acetona para
dar un grupo isopropilidendioxo) en presencia de ácido per-
25 clórico.

Los compuestos de Fórmula II se preparan por trata-
miento de los compuestos de Fórmula I en diclorometano con
ácido p-toluensulfónico disuelto en acetona, Alternativamen-
te, los compuestos de Fórmula II se preparan por tratamiento
30 de los compuestos correspondientes de Fórmula I con una re-

30 JUN 1970

411472

1 sina cambiadora de iones en la forma ácida en una mezcla de
 2 tetrahidrofurano y agua. Los compuestos 3(5)-carboxi-4-pi-
 3 razolílicos, ésteres de los mismos y compuestos 3(5)-carboxa-
 4 mido-4-pirazolílicos de Fórmula III se pueden preparar por un
 5 procedimiento ilustrado como sigue:



En las fórmulas anteriores, R^1 , R^2 y R^3 son como se definieron anteriormente.

Los compuestos de Fórmula IV se preparan por reacción de un iluro con un aldehído de Fórmula II y carbometoximetilén-trifenilfosforano. Los compuestos de Fórmula IV, por reacción con diazometano dan la 2-pirazolina correspondiente,

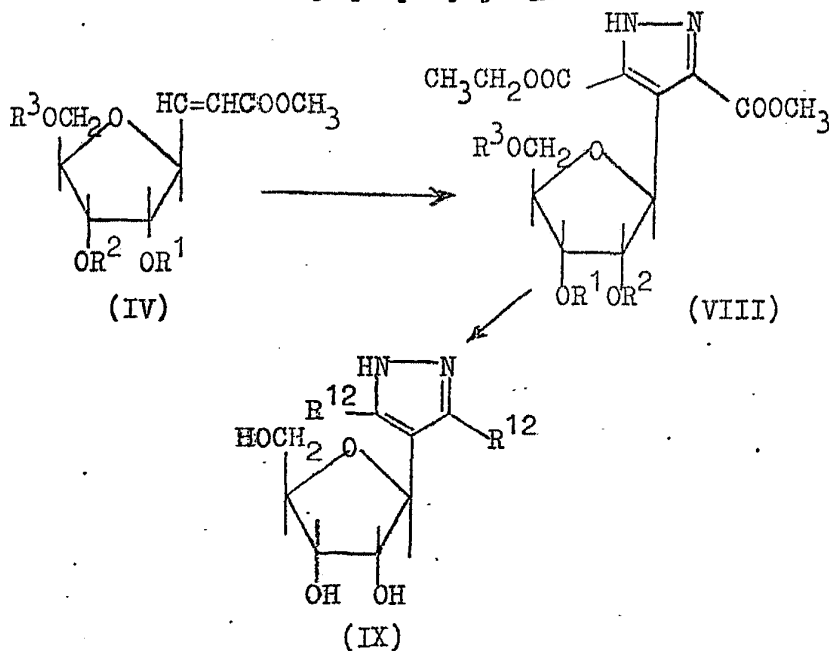


411472

1 la cual, por halogenación y deshalogenación con cloro en te-
tracloruro de carbono da los pirazoles de Fórmula V. Los úl-
timos compuestos (donde OR^1 , OR^2 y OR^3 son grupos éster) des-
pués del tratamiento con una base fuerte tal como metóxido de
5 sodio seguido de tratamiento con una resina cambiadora de ca-
tiones en la forma ácida forman los ésteres metílicos de
Fórmula VI. Los compuestos hidroxilares de Fórmula VI pueden
prepararse a partir de los compuestos de Fórmula V donde R^1 ,
 R^2 y R^3 son bencilo o bencilo sustituido, tratando los últi-
10 mos compuestos con etanol conteniendo 10 % en peso de un ca-
talizador de paladio sobre sulfato de bario al 10 % en una
atmósfera de hidrógeno; con agitación vigorosa. Los grupos
 OR^1 , OR^2 y OR^3 en los compuestos de Fórmula V, que son t-bu-
tiloxi, tetrahidropiran-4'-iloxi, 4'-metoxitetrahidropiran-4'-
15 iloxi, éter o R^1 y R^2 que juntos son alquilendioxo o cicloal-
quilidendioxo se pueden convertir en los grupos hidroxilares por
tratamiento con ácido trifluoroacético al 90 %, a temperatura
ambiente durante 30 minutos a una hora. El tratamiento de cual-
quiera de los compuestos de Fórmula V donde OR^1 , OR^2 y OR^3 son
20 grupos acilo o de los compuestos de Fórmula VI, con amoníaco
metanólico da las amidas de Fórmula VII. El tratamiento de los
compuestos de Fórmula VI con hidróxido de sodio acuoso da los
ácidos carboxílicos libres de Fórmula VIII.

25 Los compuestos de Fórmula II donde R^4 es un grupo
3,5-dicarboxi-4-pirazolilo, un éster hidrolizable del mismo o
un grupo 3,5-dicarboxiamido-4-pirazolilo pueden prepararse por
un procedimiento ilustrado como sigue:

411472



15

En las fórmulas anteriores, R^1 , R^2 y R^3 son como se definieron anteriormente, y R^{12} es carboxi, un-éster hidrolizable del mismo teniendo hasta 12 carbonos o carboxamido.

15

En el procedimiento anterior, los compuestos de Fórmula IV se hacen reaccionar con diazoacetato de etilo para dar la 2-pirazolidina correspondiente que se broma y desbroma para dar los pirazoles de Fórmula VIII. Los últimos compuestos por tratamiento con una base fuerte tal como metóxido de sodio metanólico proporcionan los compuestos de Fórmula IX donde R^{12} es carbometoxi. En forma similar, usando otros alcóxidos de sodio que tienen hasta 12 carbonos, se obtienen los otros grupos carboalcoxi correspondientes. Tratando los compuestos de Fórmula VIII (R^{12} =carbometoxi)- con amoniaco se obtienen los compuestos de Fórmula IX donde R^{12} es carboxamido. Tratando los compuestos de Fórmula VIII con una solución acuosa diluída de una base fuerte seguido de tratamiento con una resina cambiadora de cationes en forma ácida se obtienen los compuestos de Fórmula IX donde R^{12} es carboxi. Las reacciones anteriores dan directamente los hidroxí compuestos

20

25

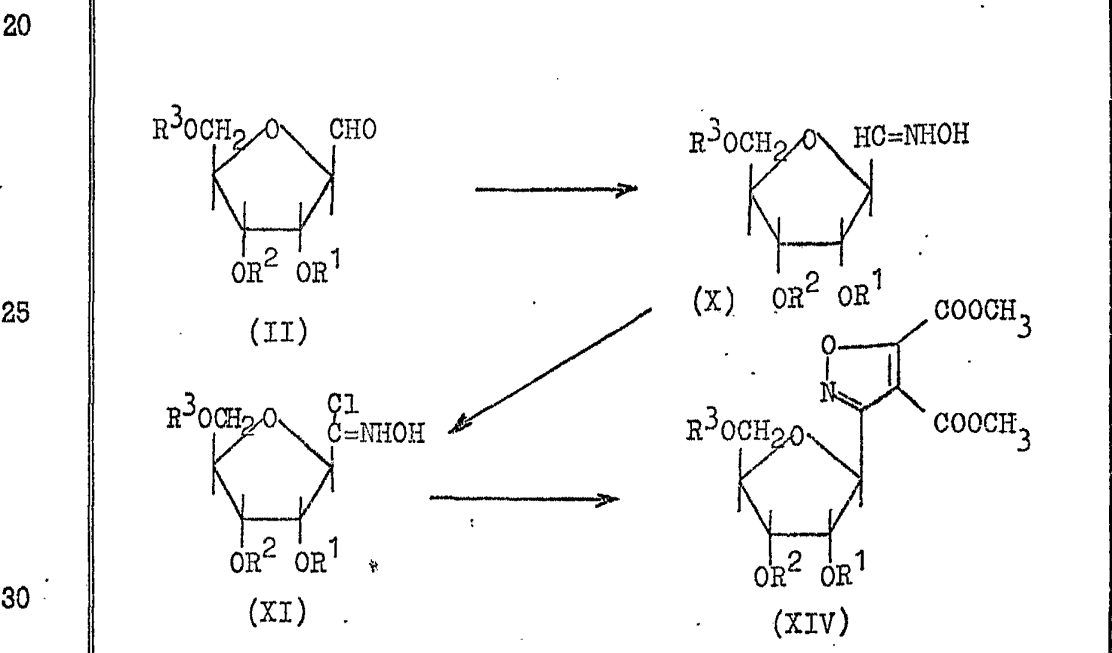
30



411472

1 libres donde R¹, R² y R³ son grupos acilo. Cuando R¹, R² y
 2 R³ son bencilo o bencilo sustituido, los compuestos de Fórmu-
 3 la VIII se tratan con etanol conteniendo 10 % en peso de un
 4 catalizador de paladio al 10 % sobre sulfato de bario en at-
 5 mósfera de hidrógeno, con agitación vigorosa, para dar los gru-
 6 pos hidroxili libres correspondientes. Cuando R¹, R² y R³ son
 7 t-butilo, tetrahidropiran-2'-ilo o 4'-metoxitetrahidropiran-
 8 4'-ilo, o cuando R¹ y R² juntos son alquilenó o cicloalquile-
 9 no, el tratamiento de los compuestos de Fórmula VIII con áci-
 10 do trifluórico al 90 %, a la temperatura ambiente durante 30
 11 minutos a una hora, da los compuestos hidroxilados libres co-
 12 rrespondientes. Los compuestos hidroxilados libres, cuando se
 13 someten a las reacciones anteriores pueden convertirse en los
 14 compuestos de Fórmula IX.

15 -Los compuestos de Fórmula III donde R⁴ es un grupo
 16 5-carboxi-3-isoxazolilo, 4,5-dicarboxi-3-isoxazolilo o éste-
 17 res hidrolizables de los mismos o un grupo 5-carboxamido-3-
 18 isoxazolilo o 4,5-diamido-3-isoxazolilo pueden prepararse por
 19 un procedimiento ilustrado como sigue:



30 JUN 1977



411472

1

5

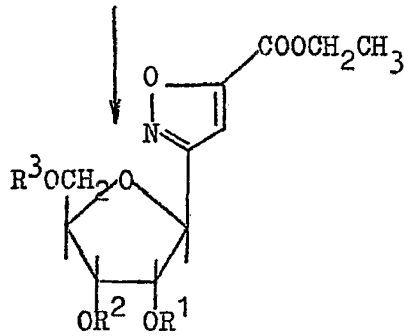
10

15

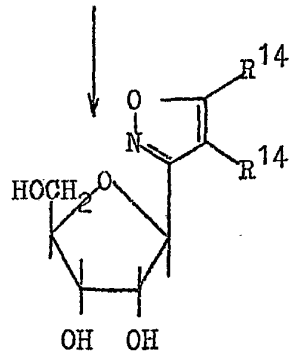
20

25

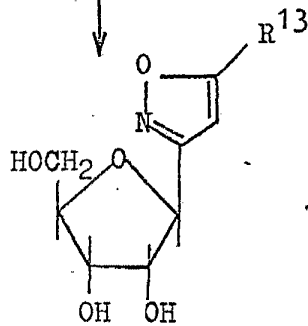
30



(XII)



(XV)



(XIII)

En las fórmulas anteriores, R¹, R² y R³ son como se definieron previamente, y cada uno de los radicales R¹³ y R¹⁴ es carboxi, un éster hidrolizable del mismo teniendo hasta 12 carbonos, o carboxamido.

Los compuestos de Fórmula X se preparan tratando el aldehído de Fórmula II con clorhidrato de hidroxilamina. Este, por reacción con cloro gaseoso seco en una solución etérea a baja temperatura da, in situ, oxíimino-cloruro de Fórmula XI. Preferiblemente, el último compuesto se forma in situ en la mezcla reaccionante y no se separa antes de las reacciones subsiguientes. El compuesto de Fórmula XI, por reacción con propionato de etilo en una solución etérea en presencia de trietilamina da el 5-carbetoxi-isoxazol correspondiente de Fórmula XII. Los compuestos de Fórmula XIII donde R¹³ es

411472



1 carboxamido, se preparan haciendo reaccionar los ésteres co-
rrespondientes de Fórmula XII con amoniaco metanólico. Los
compuestos de Fórmula XIII donde R¹³ es un grupo carboalcoxi,
se preparan tratando los compuestos correspondientes de Fórmu-
5 la XII con una solución diluída de un alcóxido de sodio res-
pectivo seguido de tratamiento con una resina cambiadora de
cationes en forma ácida. Los compuestos de Fórmula XIII donde
R¹³ es carboxi, se preparan tratando los ésteres correspon-
dientes de Fórmula XII con hidróxido de sodio acuoso seguido
10 de tratamiento con una resina cambiadora de cationes en for-
ma ácida.

Como procedimiento alternativo, los compuestos de
Fórmula X, preparados in situ como se describió anteriormente
se hacen reaccionar con ácido propiólico en presencia de trie-
15 tilamina para dar los compuestos 5-carboxi correspondientes
los cuales, después de tratamiento con un hidróxido de metal
alcalino, alcóxido de sodio o con solución de amoniaco, como
se describió anteriormente, forman los compuestos correspon-
dientes de Fórmula XI.

20 Los compuestos de Fórmula XIV se preparan haciendo
reaccionar el oxi-iminocloruro de Fórmula XI, preparado in
situ como se describió anteriormente, con acetilendicarboxila
to de dimetilo en presencia de trietilamina. Los compuestos
de Fórmula XIV, cuando se hacen reaccionar con amoniaco meta-
25 nólico, producen los compuestos de Fórmula XV donde R¹⁴ es
un grupo carboxamido. Los compuestos de Fórmula XV donde R¹⁴
es un grupo éster se preparan tratando los compuestos corres-
pondientes de Fórmula XII con una solución alcohólica diluída
del alcóxido de metal alcalino respectivo. Los compuestos de
30 Fórmula XV donde R¹⁴ es un grupo carboxi se preparan tratando

411472



1 los compuestos correspondientes de Fórmula XIV con hidróxido de metal alcalino acuoso seguido de tratamiento con una resina cambiadora de cationes en la forma ácida.

5 Las reacciones anteriores dan directamente los compuestos hidroxilados libres de Fórmulas XIII y XV cuando R^1 , R^2 y R^3 son grupos acilo. Cuando R^1 , R^2 y R^3 son los grupos bencilo, bencilo sustituido, t-butilo, tetrahidropiran-2'-ilo o 4'-metoxitetrahidropiran-4'-ilo o cuando R^1 y R^2 juntos son alquilenos o cicloalquilenos, el tratamiento como se describió
10 anteriormente para la preparación de los compuestos de Fórmula IX partiendo de los éteres y acetales respectivos da los compuestos hidroxilados libres correspondientes.

15 En el sentido utilizado aquí, "grupo aciloxi hidrolizable" se refiere a aquellos derivados aciloxi empleados convencionalmente en la técnica de nucleósidos y nucleótidos, preferiblemente los derivados de ácidos carboxílicos que tienen de 1 a 12 átomos de carbono. Grupos acilo hidrolizables típicos son acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, isovalerilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, nonanoilo, undecanoilo,
20 benzoilo, alcoxi inferior, alquilo inferior, halo, nitrato, benzoilo sustituido (o-, m- y/o p-sustituido), fenilacetilo, fenilpropionilo, p-tolilo, β -ciclopropilo y similares. El término "alquilo inferior" y derivados del mismo tales como alcoxi y alquilideno significa grupos alquilo que tienen
25 de 1 a 6 carbonos incluyendo los grupos de cadena lineal y ramificada tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, hexilo y similares. "Halo" significa bromo, yodo, cloro o flúor. "Cicloalquilideno" se refiere a los grupos alquilo sustituidos y no sustituidos que tienen hasta 10 carbonos incluyendo ciclopropilideno,
30

30



411472

1 ciclobutilideno, ciclopentilideno, ciclohexilideno, ciclohepti
lidenos, 4-butil-1-ciclohexilideno y similares. "Alquilideno"
se refiere a grupos de cadena lineal y ramificada no sustitui
dos o sustituidos por grupos alquilo, cicloalquilo o acilo ta
5 les como metilideno, etilideno, propilideno, isopropilideno,
ciclopentilmetilideno, bencilideno y similares.

Esta invención se ilustra además por los siguientes
ejemplos específicos pero no limitativos.

EJEMPLO 1

10 Cianuro de 2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosilo

Una solución de 126 g (0,25 moles) de 1-O-acetil-2,-
3,5-tri-O-benzoil-D-ribofuranosa en 500 ml de benceno, se sa-
tura bajo enfriamiento en hielo con una corriente de bromuro
de hidrógeno gaseoso anhidro durante 30 minutos. La mezcla
15 reaccionante se deja a la temperatura ambiente durante 30 mi-
nutos adicionales, se evapora el benceno bajo presión redu-
cida (temperatura del baño, 40°C) y el residuo se coevapora
con 400 ml de benceno. El residuo se disuelve en 300 ml de ni-
trotetano (secado por destilación sobre pentóxido de fósforo),
20 la solución se trata con 120 g de cianuro mercurico en polvo
(presecado durante 5 horas a 140°C/15 mm Hg), y la mezcla
reaccionante total se agita a la temperatura ambiente durante
20 horas. La porción insoluble se filtra y lava con benceno.
Los filtrados se combinan y evaporan bajo presión reducida pa-
25 ra obtener un jarabe que se disuelve en 500 ml de acetato de
etilo. La solución se lava con dos porciones de 200 ml de yo-
duro de potasio acuoso al 5 % y dos porciones de 100 ml de
agua, se seca sobre sulfato de sodio, se evapora bajo pre-
sión reducida, y el residuo se disuelve en 200 ml de etanol.
30 La solución etanólica se concentra a la mitad de su volumen

411472



1 original, el concentrado se siembra y deja cristalizar a la
temperatura ambiente durante la noche. Los cristales de siem-
bra se obtienen por cromatografía de una muestra del produc-
to crudo, en una columna de gel de sílice en el sistema di-
5 solvente benceno-éter (20:1). La masa cristalina se tritura
con 100 ml de una mezcla de etanol-éter (85:15), los crista-
les se recogen por succión y se lavan con etanol para dar el
cianuro de 2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosilo.

EJEMPLO 2

10 1,3-Difenil-2-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)imidazo-
lideno

Se agregan 9,43 g (20 milimoles) de cianuro de 2,3,-
5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosilo a una suspensión agitada
de 50 g de níquel Raney en 300 ml de una mezcla de piridina/
15 agua/ácido acético (2:1:1 v/v) conteniendo 30 g de hipofosfi-
to de sodio y 8,48 g (40 milimoles) de N,N'-difeniletildia-
mina. La mezcla reaccionante se agita a la temperatura ambien-
te 1½ horas, se filtra y el precipitado se lava bien con clo-
roformo (3 x 100 ml). El filtrado se lleva a un volumen de
20 1500 ml por adición de cloroformo y se lava con agua (2 x
100 ml). La capa orgánica se seca y evapora hasta obtener un
jarabe que se cristaliza por adición de CH₃OH para dar 1,3-
difenil-2-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)imidazoli-
deno.

25

EJEMPLO 3

2,5-Anhidro-3,4,6-tri-O-benzoil-D-alosa

Se disuelven 6,69 g (10 milimoles) de 1,3-difenil-
2-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)imidazolideno en
100 ml de diclorometano y 5,7 g (30 milimoles) de ácido p-
30 toluensulfónico monohidratado se disuelven en acetona y se

411472⁸⁰



1 agregan a la solución anterior bajo agitación a 0°C. Inmedia-
tamente aparece un precipitado y la reacción es completa des-
pués de 30 minutos a la temperatura ambiente. El precipitado
se filtra, el filtrado se lleva a 200 ml por adición de diclo-
5 rometano y se extrae con bicarbonato de sodio acuoso saturado
(30 ml) y agua (2 x 30 ml), se seca sobre un tamiz molecular
(Linde A 4) y se evapora para dar un jarabe del compuesto 2,5-
anhidro-3,4,6-tri-O-benzoil-D-alosa.

EJEMPLO 4

1,3-Difenil-2-(β-D-ribofuranosil)imidazolideno

10

Se disuelven 19,8 g (30 milimoles) de cianuro de 2,3,
5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosilo en 200 ml de cloroformo y
se agregan 200 ml de metanol junto con 30 ml de metóxido de
sodio 0,5 N en metanol. La mezcla reaccionante se agita a la
15 temperatura ambiente durante 6 horas. La solución se neutra-
liza con resina Dowex 50 (H⁺), esta resina se filtra después,
y la solución se evapora para dar un material sólido. La puri-
ficación se logra por cromatografía sobre una columna de gel
de sílice (elución con cloroformo/acetato de etilo 1:1) segui-
20 da de recristalización de metanol/agua para dar 1,3-difenil-
2-(β-D-ribofuranosil)-imidazolideno.

EJEMPLO 5

1,3-Difenil-2-(2,3,5-tri-O-bencil-β-D-ribofuranosil)imidazo-
lideno

25

A una suspensión de 9,6 g (40 milimoles) de hidruro
de sodio en 300ml de dimetilsulfóxido, se agregan 7,5 g (21 mi-
límole) de 1,3-difenil-2-(β-D-ribofuranosil)imidazolideno.
La mezcla se agita bajo una atmósfera de argón y con exclu-
sión de humedad durante 30 minutos a la temperatura ambiente,
30 y se agregan, gota a gota, 70 ml (0,6 moles) de cloruro de



411472

1 bencilo. Al terminar la adición, la mezcla se calienta duran
te 2 horas a 60°C y la reacción se continúa a la temperatu-
ra ambiente durante la noche. Se agregan 1000 ml de cloroformo y 20 ml de ácido acético 2 N, y la capa orgánica se lava
5 con 200 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado y agua
(10 x 300 ml), se seca y evapora para dar un jarabe que se
purifica sobre una columna de gel de sílice (elución con
éter/hexano 1:4) para dar 1,3-difenil-2-(2,3,5-tri-O-bencil-
β-D-ribofuranosil)imidazolideno.

10

EJEMPLO 6

2,5-Anhidro-3,4,6-tri-O-bencil-D-alosa

15

Se agregan 32,5 g de la resina Dowex 50 (H⁺) cambia-
dora de iones a una solución de 6,3 g (10 milimoles) de 1,3-
difenil-2-(2,3,5-tri-O-bencil-β-D-ribofuranosil)imidazolide-
no en una mezcla de 650 ml de tetrahidrofurano y 325 ml de
agua. Esta mezcla se calienta a 75°C durante 4 horas (apro-
ximadamente 60 % de reacción), y la resina se filtra y lava
con un poco de tetrahidrofurano. Después de la adición de una
resina Dowex 50 (H⁺) (6,5 g) y calentamiento durante 1½ ho-
ras más, se obtiene como resultado una hidrólisis completa.
20 La filtración de la resina y evaporación del filtrado al va-
cío da la 2,5-anhidro-3,4,6-tri-O-bencil-D-alosa como jara-
be homogéneo.

20

EJEMPLO 7

25

1,3-Difenil-2-(2,3,5-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)imidazo-
lideno

30

Se disuelven 750 mg (2,1 milimoles) de 1,3-difenil-
2-(β-D-ribofuranosil)imidazolideno en 10 ml de una mezcla de
anhídrido acético/piridina (1:2) y se deja a la temperatura
ambiente durante la noche. Se agregan 15 ml de metanol en-
friando a 0°C y después de una hora se elimina el disolvente.



411472

1 El residuo se disuelve en 200 ml de cloroformo y la
solución se lava con bicarbonato de sodio acuoso (50 ml) y
agua (2 x 50 ml), se seca, evapora y el residuo se cristaliza
de éter/hexano para dar 1,3-difenil-2-(2,3,5-tri-O-acetil-β-D-
5 ribofuranosil)imidazolideno.

EJEMPLO 8

2,5-Anhidro-3,4,6-tri-O-acetil-D-alosa

10 Se agrega una solución concentrada de 5,7 g (30 mi-
limoles) de ácido p-toluensulfónico monohidratado en acetona
a una solución agitada de 4,82 g (10 milimoles) de 1,3-dife-
nil-2-(2,3,5-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)imidazolideno en
diclorometano a 0°C. Después de 30 minutos, la mezcla se fil-
tra y el filtrado se lava con bicarbonato de sodio acuoso y
15 después con agua. Se seca y evapora al vacío para dar la 2,5-
anhidro-3,4,6-tri-O-acetil-D-alosa como un jarabe que se usa
directamente en las etapas subsiguientes.

EJEMPLO 9

Cianuro de 5-O-benzoil-2,3-O-isopropiliden-β-D-ribofuranosilo

20 Se agrega una solución de 61 g de cianuro de 2,3,5-
tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosilo en 650 ml de cloroformo a
400 ml de amoníaco metanólico saturado y se agita durante
4½ horas a 0°C. La reacción se controla por cromatografía en
capa fina usando éter/hexano (3:1). La solución se evapora
después hasta obtener un jarabe que se disuelve en acetato
25 de etilo y se lava con bicarbonato de sodio y después con
agua. La solución se seca, se evapora a sequedad y el residuo
se recristaliza de benceno/hexano para dar el cianuro de 5-
O-benzoil-β-D-ribofuranosilo. Este material se disuelve en
30 50 ml de 2,2-dimetoxipropano y se agrega una solución de áci-
do perclórico al 70 % (5 ml) en 200 ml de acetona. La solu-



411472

1 ción se agita a la temperatura ambiente durante 50 minutos y
 después se neutraliza con hidróxido de amonio y se evapora
 a sequedad. El residuo se disuelve en cloroformo, se lava
 con agua, seca y evapora dejando un jarabe semi-cristalino
 5 que se cromatografía sobre una columna de ácido silícico
 usando hexano/éter (5:2) y después se cristaliza de éter/he-
 xano para dar el cianuro de 5-0-benzoil-2,3-0-isopropiliden-
 β-D-ribofuranosilo.

EJEMPLO 10

10 1,3-Difenil-2-(5-0-benzoil-2,3-0-isopropiliden-β-D-ribofura-
nosil)imidazolideno

Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 2 con el
 cianuro de 5-0-benzoil-2,3-0-isopropiliden-β-D-ribofuranosi-
 15 lo se obtiene en 1,3-difenil-2-(5-0-benzoil-2,3-0-isopropili-
 den-β-D-ribofuranosil)imidazolideno que se cristaliza de clo-
 roformo/hexano.

EJEMPLO 11

2,5-Anhidro-6-0-benzoil-3,4-0-isopropiliden-D-alosa

20 A una solución de 1,2 g de 1,3-difenil-2-(5-0-ben-
 zoil-2,3-0-isopropiliden-β-D-ribofuranosil)imidazolideno en
 40 ml de tetrahidrofurano se agregan 7 g de la resina cambia-
 dora de iones Dowex 50 (H⁺), (pesada húmeda). Después de agi-
 tar a 55°C durante 2½ horas, la mezcla se filtra. La resina
 se lava con tetrahidrofurano y los filtrados se evaporan
 25 a vacío para dar la 2,5-anhidro-6-0-benzoil-3,4-0-isopropili-
 den-D-alosa, como jarabe homogéneo.

EJEMPLO 12

Cianuro de 2,3,5-tri-0-t-butil-β-D-ribofuranosilo

30 A una solución de 5 g de cianuro de 2,3,5-tri-0-ben-
 zoil-β-D-ribofuranosilo en 50 ml de metanol se agregan 1,6 g

411472



1 de metóxido de sodio y la solución se conserva a la tempera-
tura ambiente durante 2 horas. La mezcla se pasa rápidamente
a través de una columna de 50 g de resina Dowex 50 (H⁺) y el
5 efluente se evapora a sequedad. El residuo se reparte entre
agua y éter, y la fase acuosa se evapora dejando el cianuro
de β-D-ribofuranosilo suficientemente puro para las reaccio-
nes subsiguientes.

10 Se agregan 1,6 g (10 milimoles) de esta sustancia a
una solución de 20 g de isobuteno y 0,2 ml de ácido sulfúrico
concentrado en 100 ml de cloruro de metileno anhidro y se con-
serva durante 5 minutos a -5°C. La mezcla se agita a 0°C du-
rante una hora y después se deja que adquiera la temperatura
la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutra-
liza por adición de bicarbonato de sodio sólido y después se
15 lava con bicarbonato de sodio acuoso. La fase orgánica se se-
ca sobre sulfato de magnesio y evapora dejando el cianuro de
2,3,5-tri-O-t-butyl-β-D-ribofuranosilo que se purifica por
cromatografía sobre ácido silícico.

20 Alternativamente el cianuro de 2,3,5-tri-O-benzoil-
β-D-ribofuranosilo se trata con una solución en cloroformo de
1,6 g de cianuro de β-D-ribofuranosilo en 100 ml de cloruro de
metileno con 10 ml de dihidropirano o 4-metoxi-5,6-dihidro-2H-
pirano (C.B. Reese et al., Tetrahedron, 26, 1023, 1970) en pre-
25 sencia de 100 mg de ácido p-toluensulfónico anhidro. Después
de 5 horas a la temperatura ambiente, la solución se lava con
bicarbonato de sodio acuoso y la fase orgánica se evapora de-
jando un residuo siruposo que se purifica por cromatografía
sobre ácido silícico para eliminar los polímeros de dihidro-
30 pirano. De esta forma, se preparan el cianuro de 2,3,5-tri(te-
trahidropiran-2-il)-β-D-ribofuranosilo y el cianuro de 2,3,5-

30 JUN 1962



411472

1 tri(4-metoxi-tetrahidropiran-4-il)-β-D-ribofuranosilo.

EJEMPLO 13

1,3-Difenil-2-(2,3,5-tri-O-t-butil-β-D-ribofuranosil)-imidazo-
lideno

5 Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 5 con el cianuro de 2,3,5-tri-O-t-butil-β-D-ribofuranosilo se obtiene el 1,3-difenil-2-(2,3,5-tri-O-t-butil-β-D-ribofuranosil)-imidazo-
lideno.

10 De forma similar se preparan el 1,3-difenil-2-(2,3,5-tri-O-tetrahidropiran-2'-il-β-D-ribofuranosil)-imidazolideno y el 1,3-difenil-2-(2,3,5-tri-O-4'-metoxitetrahidropiran-4'-il-β-D-ribofuranosil)-imidazolideno a partir del cianuro de 2,3,5-tri(tetrahidropiran-2-il)-β-D-ribofuranosilo y del cianuro de 2,3,5-tri(4-metoxitetrahidropiran-4-il)-β-D-ribo-
15 furanosilo, respectivamente.

EJEMPLO 14

2,5-Anhidro-3,4,6-tri-O-t-butil-D-alosa

20 Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 8 con el 1,3-difenil-2-(2,3,5-tri-O-t-butil-β-D-ribofuranosil)-imidazo-
lideno se obtiene la 2,5-anhidro-3,4,6-tri-O-t-butil-D-alosa.

25 De forma similar se preparan la 2,5-anhidro-3,4,6-tri-O-(tetrahidropiran-2-il)-D-alosa y la 3,4,6-tri-O-(4-metoxitetrahidropiran-4-il)-D-alosa a partir del 1,3-difenil-2-(2,3,5-tri-O-tetrahidropiran-2'-il-β-D-ribofuranosil)-imida-
zolideno y del 1,3-difenil-2-(2,3,5-tri-O-4'-metoxitetrahidropiran-4'-il-β-D-ribofuranosil)-imidazolideno, respectivamente.

EJEMPLO 15

4,7-Anhidro-5,6,8-tri-O-benzoil-2,3-didesoxi-D-alo-oct-2-eno-
nato de metilo

30 Se disuelven 6,69 g (10 milimoles) del 1,3-difenil-
leido



411472

1 2-(2,3,5-tri-O-benzoil- β -D-ribofuranosil)-imidazolideno en
100 ml de diclorometano y se agregan a la solución 5,7 g
(30 milimoles) de ácido p-toluensulfónico monohidratado, di-
5 un precipitado consistente en el bis-p-toluensulfonato de
N,N'-difeniletildiamina, la reacción es completa después
de 30 minutos a temperatura ambiente. El precipitado se fil-
tra, se lava bien con diclorometano y el filtrado y las aguas
de lavado combinados se evaporan después de la adición de
10 1,0 g de bicarbonato de sodio sólido.

El residuo se redissuelve en 100 ml de diclorometano y a la solución filtrada conteniendo la 2,5-anhidro-3,4,6-
tri-O-benzoil-D-alosa se agregan, con agitación, 5,0 g (15 milimoles) de carbometoximetilen-trimetilfosforano. La reacción
15 se deja a la temperatura ambiente durante 2 horas, el disolvente se evapora y el residuo se divide entre 500 ml de cloroformo y 150 ml de agua. La fase orgánica se seca y evapora. El residuo se trata con 50 ml de diclorometano/éter (1:1), se filtra para separar el iluro que no reaccionó y el filtrado
20 se aplica a una columna de gel de sílice. La elución con éter/hexano (1:1) da el 4,7-anhidro-5,6,8-tri-O-benzoil-2,3-didesoxi-D-alo-oct-2-enonato de metilo como jarabe analíticamente puro.

EJEMPLO 16

25 3(5)-Carbometoxi-4-(2,3,5-tri-O-benzoil- β -D-ribofuranosil)-
pirazol

Se disuelven 5,3 g (10 milimoles) del 4,7-anhidro-5,6,8-tri-O-benzoil-2,3-didesoxi-D-alo-oct-2-enonato de metilo en éter y se agrega lentamente a 0°C, una solución de aproximadamente 12 milimoles de diazometano en éter. La reacción
30

411472



1 es completa después de 2 horas a 0°C y la evaporación produ-
ce un residuo de 3-carbometoxi-4-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ri-
bofuranosil)-2-pirazolina.

5 Se disuelven 5,8 g del último compuesto en 100 ml
de tetracloruro de carbono y con agitación eficiente, se agre-
gan, gota a gota, 300 ml de tetracloruro de carbono conte-
niendo 1,5 g (21 milimoles) de cloro. Al final de la adición
una pequeña cantidad de material siruposo que precipita se
10 redissuelve en 5 ml de cloroformo y se devuelve a la mezcla
reaccionante. La solución se conserva durante 1½ horas a la
temperatura ambiente y el disolvente se evapora para dar el
3(5)-carbometoxi-4-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)-
pirazol.

EJEMPLO 17

15 3(5)-Carbometoxi-4-(β-D-ribofuranosil)pirazol

Se disuelven 1,14 g (2 milimoles) de 3(5)-carbometoxi-4-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)pirazol en 100 ml de metanol seco conteniendo 5 ml de una solución metanólica de metóxido de sodio 0,5 N y se conserva durante 24 horas a
20 la temperatura ambiente en condiciones anhidras. La solución se agita con resina Dowex 50 (H⁺) hasta neutralidad, se filtra y evapora. El residuo se reparte entre 100 ml de agua y 40 ml de cloroformo, la fase acuosa se extrae con cloroformo (2 x 20 ml) y se evapora para obtener un residuo cristalino.
25 La recristalización de etanol caliente produce el 3(5)-carbometoxi-4-(β-D-ribofuranosil)pirazol.

EJEMPLO 18

30 3(5)-Carboxi-4-(β-D-ribofuranosil)pirazol

Se tratan 0,90 g de 3(5)-carbometoxi-4-(β-D-ribofuranosil)pirazol, a la temperatura ambiente, con 50 ml de

41147280



1 hidróxido de sodio 0,2 N durante 2 horas. La solución clara
obtenida se pasa a través de una columna conteniendo 30 ml
de resina Dowex 50 (H⁺) y el efluente ácido se evapora a sequedad.
5 La cristalización del residuo de etanol da el 3(5)-carboxi-4-(β-D-ribofuranosil)pirazol.

EJEMPLO 19

3(5)-Carboxamido-4-(β-D-ribofuranosil)pirazol

10 Se disuelven 570 mg (1 milimol) de 3(5)-carbometoxi-4-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)pirazol en 70 ml de amoníaco metanólico (solución saturada a 0°C) y se conserva a la temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla se evapora entonces y el residuo se reparte entre 60 ml de agua y 40 ml de cloroformo extrayendo la fase acuosa dos veces con 20 ml de cloroformo. La evaporación de la fase orgánica produce el 3(5)-carboxamido-4-(β-D-ribofuranosil)-pirazol que se
15 recristaliza de metanol.

EJEMPLO 20

3(5)-Carboetoxi-5(3)-carbometoxi-4-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)-2-pirazolina

20 Se disuelven 5,3 g (10 milimoles) de 4,7-anhidro-5,6,8-tri-O-benzoil-2,3-didesoxi-D-alo-oct-2-enonato de metilo en 100 ml de éter y se agregan 43,0 g (26,5 milimoles) de diazoacetato de etilo. La reacción se conserva en un baño a una temperatura de 40°C durante 72 horas. El disolvente se
25 evapora, y la 3(5)-carboetoxi-5(3)-carbometoxi-4-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)-2-pirazolina y sus equivalentes tautoméricos se aíslan por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (elución con éter/hexano 3:1) seguida de cristalización de cloroformo/hexano.

30

411472



EJEMPLO 21

3(5)-Carboetoxi-5(3)-carbometoxi-4-(2,3,5-tri-0-benzoil-β-D-ribofuranosil)pirazol

Se disuelven 1,95 g (3 milimoles) de 3(5)-carboetoxi-5(3)-carbometoxi-4-(2,3,5-tri-0-benzoil-β-D-ribofuranosil) 2-pirazolina en 100 ml de cloruro de metileno y se agrega gota a gota y bajo agitación, a 0°C, una solución de bromo en cloruro de metileno hasta que el color naranja permanente indica un exceso de bromo. La reacción se deja durante 15 minutos a 0°C, se agregan 400 ml de cloroformo y la solución se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 100 ml) y 100 ml de agua, se seca y evapora. La cromatografía preparativa en capa fina (cloroformo/acetato de etilo 10:3) produce el 3(5)-carboetoxi-5(3)-carbometoxi-4-(2,3,5-tri-0-benzoil-β-D-ribofuranosil)pirazol como espuma homogénea.

EJEMPLO 22

3,5-Dicarbometoxi-4-(β-D-ribofuranosil)pirazol

Una solución de 2,57 g (4 milimoles) de 3(5)-carboetoxi-5(3)-carbometoxi-4-(2,3,5-tri-0-benzoil-β-D-ribofuranosil)pirazol en 100 ml de metanol se trata con una solución metanólica de 20 milimoles de metóxido de sodio, a la temperatura ambiente durante 24 horas. Se agrega entonces un exceso de resina (50 g) Dowex 50 (H⁺) y la mezcla se filtra. La evaporación del filtrado da un jarabe que se reparte entre agua y éter. La evaporación de la fase acuosa seguida de cristalización de etanol da el 3,5-dicarbometoxi-4-(β-D-ribofuranosil)pirazol.

EJEMPLO 23

3,5-Dicarboxi-4-(β-D-ribofuranosil)pirazol

Un gramo del 3,5-dicarbometoxi-4-(β-D-ribofurano-

411472



1 sil)pirazol, se agita durante 2 horas a la temperatura ambien
te con 20 ml de hidróxido de sodio 0,2 N. La solución se pasa
a través de una columna conteniendo 15 g de resina Dowex 50
(H⁺) y el efluente se evapora a sequedad. La cristalización
5 de etanol da el 3,5-dicarboxi-4-(β-D-ribofuranosil)pirazol
puro.

EJEMPLO 24

3,5-Dicarboxamido-4-(β-D-ribofuranosil)pirazol

Una solución de 500 mg de 3,5-dicarbometoxi-4-(β-D-
10 ribofuranosil)pirazol en 25 ml de solución metanólica satura-
da de amoniaco se conserva a la temperatura ambiente durante
4 días y después se evapora a sequedad. El residuo se crista-
liza de etanol para dar el 3,5-dicarboxamido-4-(β-D-ribofura-
nosil)pirazol.

15

EJEMPLO 25

Oxima de 2,5-anhidro-3,4,6-tri-O-benzoil-D-alosa

Una solución de 6,01 g (9 milimoles) de 1,3-dife-
nil-2-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)imidazolideno se
disuelve en 150 ml de cloruro de metileno y se agregan a 0°C,
20 con agitación, 5,1 g (27 milimoles) de ácido p-toluensulfóni-
co monohidratado. La mezcla se deja durante 45 minutos a 0°C
y el precipitado que se forma se filtra. Después de añadir
2 ml de piridina, el filtrado se evapora y el residuo se re-
disuelve en una solución de 150 ml de etanol/piridina (1:1).
25 Se agregan 3,1 g (45 milimoles) de clorhidrato de hidroxilami-
na con agitación a la temperatura ambiente y la mezcla reaccio-
nante se calienta a reflujo durante 2 horas. Se elimina el di-
solvente y el residuo se disuelve en 600 ml de cloroformo y
se lava con solución acuosa de sulfato ácido de sodio al 5 %
30 (2 x 200 ml), 100 ml de agua, 100 ml de una solución saturada

411472



1 acuosa de bicarbonato de sodio y 150 ml de agua. La fase orga
nica se seca y evapora a sequedad dejando la oxima de 2,5-
anhidro-3,4,6-tri-O-benzoil-D-alosa casi pura, como un jarabe
5 apropiado para las reacciones subsiguientes. Se puede obtener
un producto completamente puro por cromatografía sobre ácido
silícico usando éter/hexano (2:1).

EJEMPLO 26

3-(2,3,5-Tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)-5-carbetoxi-iso-
xazol

10 Por una solución de 3,0 g (6,2 milimoles) del produc-
to del Ejemplo 22 en 60 ml de éter se pasa una corriente de
cloro seco en condiciones anhidras a -60°C durante aproxima-
damente 15 minutos. Una solución azul verdosa indica la for-
mación del oximinocloruro de 2,5-anhidro-3,4,6-tri-O-benzoil-
15 D-alosa que precipita parcialmente. El disolvente y el exce-
so de cloro se elimina por evaporación, seguida de coevapora-
ción con benceno (2 x 20 ml). El residuo incoloro se redisuel-
ve en éter, enfría a -20°C y se agrega una solución de pro-
piolato de etilo en éter (2,4 g, 24,8 milimoles). Esto va se-
20 guido de la adición gota a gota de 900 mg (aproximadamente
9 milimoles) de trietilamina en 5 ml de éter. La mezcla reac-
cionante se deja calentar hasta la temperatura ambiente en
el curso de una hora. El volumen se lleva a 700 ml por adi-
ción de cloroformo, la fase orgánica se lava con agua (2 x
25 100 ml), se seca y evapora. La purificación sobre una columna
de gel de sílice (elución con tetracloruro de carbono/aceto-
na 10:1) da el 3-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)-5-
carbetoxi-isoxazol como un jarabe homogéneo.

EJEMPLO 27

3-(β-D-Ribofuranosil)-5-carboxamido-isoxazol

30 Se disuelven 800 mg (1,37 milimoles) del producto



411472

1 del Ejemplo 26 en 300 ml de amoniaco metanólico (solución sa-
turada a 0°C) y se deja a la temperatura ambiente durante
5 días. El disolvente se evapora, y el residuo se disuelve en
50 ml de agua. La solución acuosa se extrae con tres porcio-
5 nes de 40 ml de acetato de etilo y se evapora. El residuo se
coevapora repetidamente con etanol para dar el 3-(β-D-ribofu-
ranosil)-5-carboxamido-isoxazol cristalino que puede recrista-
lizarse de acetonitrilo.

EJEMPLO 28

5-Carbetoxi-3-(β-D-ribofuranosil)isoxazol

10 A una solución de 1,17 g (2 milimoles) de 5-carbe-
toxi-3-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)isoxazol en 20
ml de etanol anhidro se agregan 2 milimoles de etóxido de so-
dio, y la mezcla reaccionante se conserva a la temperatura
15 ambiente durante 48 horas. La mezcla se neutraliza entonces
por adición de un exceso de resina Dowex 50 (H⁺), se filtra y
evapora a sequedad. El residuo se divide entre 200 ml de agua
y 50 ml de éter, y la fase acuosa se evapora a sequedad dejan-
do el 5-carbetoxi-3-(β-D-ribofuranosil)isoxazol que se puri-
20 fica por cromatografía preparativa en capa fina usando cloro-
formo/metanol (2:1) como disolvente.

EJEMPLO 29

5-Carboxi-3-(β-D-ribofuranosil)-isoxazol

25 Doscientos miligramos de 5-carbetoxi-3-(β-D-ribo-
furanosil)isoxazol se agitan con 20 ml de hidróxido de sodio
0,2 N durante 3 horas, y la solución resultante se pasa a
través de una columna conteniendo 15 ml de resina Dowex 50
(H⁺). El efluente se evapora a sequedad, y el residuo se cris-
taliza de etanol dando el 5-carboxi-3-(β-D-ribofuranosil)iso-
30 xazol.



411472

EJEMPLO 30

5-Carboxi-3-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)isoxazol

Se borbotea cloro gaseoso a través de una solución de 3,0 g de la oxima de 2,5-anhidro-3,4,6-tri-O-benzoil-D-alosa en 60 ml de éter anhidro durante 15 minutos a -60°C. La solución azul resultante se evapora a sequedad y el residuo se coevapora con benceno. El residuo se disuelve en 20 ml de éter a -20°C junto con 2 g de ácido propiólico y se agregan gota a gota 1,5 g de trietilamina. La mezcla se deja calentar a la temperatura ambiente y después se acidula con un exceso de ácido trifluoracético. Se diluye entonces con éter y se lava con agua. La fase orgánica se purifica por cromatografía sobre una columna de ácido silícico usando un gradiente de metanol en cloroformo para dar el 5-carboxi-3-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)isoxazol como un jarabe homogéneo.

EJEMPLO 31

5-Carboxi-3-(β-D-ribofuranosil)isoxazol

Una solución de 1,0 g de 5-carboxi-3-(2,3,5-tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosil)isoxazol en amoníaco metanólico saturado se conserva a la temperatura ambiente durante 6 días. El disolvente se evapora a sequedad y el residuo se reparte entre agua y cloroformo. La fase acuosa se pasa a través de una columna conteniendo 10 ml de resina Dowex 50 (H⁺) y el efluente se evapora a sequedad. La cristalización del residuo de etanol da el 5-carboxi-3-(β-D-ribofuranosil)isoxazol.

Como un procedimiento alternativo, se tratan 400 g de 5-carbetoxi-3-(β-D-ribofuranosil)isoxazol con 40 ml de hidróxido de sodio acuoso 0,2 N durante 3 horas a la temperatura ambiente. La solución clara se pasa entonces a través de

411472



1 una columna conteniendo 30 g de resina Dowex 50 (H⁺) y el
efluente se evapora a sequedad y cristaliza de etanol para
dar el 5-carboxi-3-(β -D-ribofuranosil)isoxazol.

EJEMPLO 32

5 3-(2,3,5-Tri-O-benzoil- β -D-ribofuranosil)-4,5-dicarbometoxi-
isoxazol

10 Se disuelven 2,6 g (5,3 milimoles) del producto del
Ejemplo 25 en 60 ml de éter y a través de la solución se pasa
una corriente de cloro seco en condiciones anhidras a -60°C,
durante aproximadamente 15 minutos produciendo una solución
del oximinocloruro de 2,5-anhidro-3,4,6-tri-O-benzoil-D-alo-
sa. Este se hace reaccionar con 3,0 g (21,2 milimoles) de ace-
tilendicarboxilato de dimetilo y 900 mg de trietilamina en la
15 forma descrita en el Ejemplo 26. El disolvente se evapora a
sequedad, y el residuo se purifica por cromatografía en capa
fina (tetracloruro de carbono/acetona) para dar el 3-(2,3,5-
tri-O-benzoil- β -D-ribofuranosil)-4,5-dicarbometoxi-isoxazol
como un jarabe homogéneo.

EJEMPLO 33

20 4,5-Dicarboxamido-3-(β -D-ribofuranosil)isoxazol

Una solución de 2,0 g de 4,5-dicarbometoxi-3-(2,3,
5-tri-O-benzoil- β -D-ribofuranosil)isoxazol en 100 ml de amo-
niaco metanólico saturado se conserva a la temperatura ambien-
te durante 7 días. El disolvente se evapora entonces a vacío
25 y el residuo se reparte entre agua y acetato de etilo. La fa-
se acuosa se evapora y el producto se purifica por cromato-
grafía sobre una columna de gel de sílice usando un gradiente
de metanol en acetato de etilo. La evaporación del pico mayor
30 recogido da el 4,5-dicarboxamido-3-(β -D-ribofuranosil)isoxa-
zol.



411472

1

EJEMPLO 34

4,5-Dicarbometoxi-3-β-D-ribofuranosil-isoxazol

Se disuelve 1,0 g (1,6 milimoles) del producto del Ejemplo 28 en 100 ml de metanol conteniendo 10 ml de una solución de metóxido de sodio 0,5 N (5 milimoles). La reacción se deja durante 24 horas a la temperatura ambiente, se neutraliza con resina Dowex 50 (H⁺) y evapora. El residuo se disuelve en 100 ml de agua y se extrae con acetato de etilo (2 x 20 ml). La evaporación de la fase acuosa da el 4,5-dicarbometoxi-3-β-D-ribofuranosil-isoxazol como una espuma, esencialmente pura. Se obtiene una muestra analíticamente pura por cromatografía sobre ácido sílico usando cloroformo-metanol (2:1).

5

10

EJEMPLO 35

4,5-Dicarboxi-3-(β-D-ribofuranosil)isoxazol

Se agitan 300 mg de 4,5-dicarbometoxi-3-(β-D-ribofuranosil)isoxazol con 10 ml de una solución de hidróxido de sodio 0,2 N a la temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se pasa entonces a través de una columna conteniendo 10 ml de resina Dowex 50 (H⁺) y el efluente se evapora a sequedad. La cristalización del residuo de etanol da el 4,5-dicarboxi-3-(β-D-ribofuranosil)isoxazol.

15

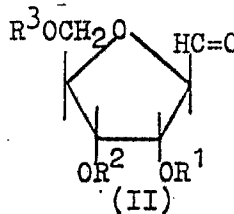
20

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

25

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar nuevos derivados de carbohidrato de fórmula:



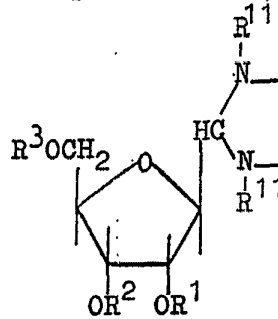
30

Bz

4114720



1 a partir de un compuesto respectivo de fórmula:



10 donde OR^1 , OR^2 y OR^3 son cada uno un grupo aciloxi hidrolizable, t-butoxi, tetrahidropiran-2'-iloxi, 4'-metoxitetrahidropiran-4'-iloxi, benciloxi o benciloxi sustituido con halo, nitro alquilo inferior o alcoxi inferior y OR^1 y OR^2 juntos son alquilendioxi o cicloalquilidendioxi teniendo hasta 10 átomos de carbono y

15 R^{11} es fenilo o fenilo sustituido, cuyo procedimiento consiste en hidrolizar el compuesto de fórmula I en diclorometano con ácido p-toluensulfónico en acetona; o con una resina cambiadora de iones en la forma ácida en un disolvente adecuado.

20 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1 donde cada uno de los radicales OR^1 , OR^2 y OR^3 es un grupo aciloxi.

25 3. Un procedimiento según la Reivindicación 2 donde cada uno de los radicales OR^1 , OR^2 y OR^3 es benciloxi o benciloxi sustituido con halo, nitro, alquilo, inferior o alcoxi inferior.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3 donde OR^1 , OR^2 y OR^3 son benzoiloxi.

30 5. Un procedimiento según la Reivindicación 1 donde OR^1 y OR^2 juntos son un grupo alquilendioxi o cicloalquilidendioxi.

pe



411472

1

6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde OR¹, OR² y OR³ son grupos t-butoxi.

5

7. Un procedimiento según la Reivindicación 1 donde OR¹, OR² y OR³ son benciloxi o benciloxi sustituido con halo, nitro, alquilo inferior o alcoxi inferior.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 1 donde OR¹, OR² y OR³ son t-butoxi, tetrahidropiran-2'-iloxi o 4'-metoxi-tetrahidropiran-4'-iloxi.

10

9. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE CARBOHIDRATO.

15

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de treinta y dos páginas mecanografiadas.

20

Madrid, 9 Febrero 1.973
BERNARDO UNGRIA
P.P.

25

30

Reg