

26 JUN 1975



438893

memoria descriptiva

Int. Cl. C07D/A61K

CLASE DE
REGISTRO

Una Patente de Invención, por veinte años en España.

NOMBRE Y
NACIONA-
LIDAD DEL
SOLICITANTE

ICN PHARMACEUTICALS, Inc.
- sociedad de EE.UU. -

RESIDENCIA
Y DOMICILIO

IRVINE (California) 92664 (EE.UU.)
2727 Campus Drive.

OBJETO

"Procedimiento para la preparación de 3-desazaguanina y sus derivados".

INVENTORES

Roland K. ROBINS, nacionalidad EE.UU.
Robert J. ROUSSEAU, nacionalidad EE.UU.
Abdul M. MIAN, nacionalidad pakistani.

26



- 1 -

1

Compendio

5

En la presente se dan a conocer la 3-desazaguanina y sus derivados, incluyendo el tetrahidropirani-ribofuranosilo, 5-desoxi-ribofuranosilo, ribofuranosilo-5-fosfato y el ribofuranosilo-fosfato 3,5-cíclico, como agentes antivirales, antitumores y antibacterianos.

10

Referencia a Solicitudes relacionadas

Esta solicitud corresponde en parte a las solicitudes norteamericanas número de serie 377,078 y 377,079, ambas presentadas el 6 de julio de 1973, y en parte a la solicitud norteamericana "3-desazaguanina y sus derivados", presentada el 5 de junio de 1.975.

15

Antecedentes de la invención

20

En la década pasada se han encontrado muchos análogos de nucleósidos, que exhiben buenas actividades antitumorales y antivirales. Entre los agentes antivirales y antitumorales nucleosídicos, sintéticos, actualmente conocidos, se considera - que los más importantes de ellos son generalmente la 5-yodo-2" desociuridina (IDU), la 9-beta-D-arabinofuranosiladenina (ara A) y la 1-beta-D-arabinofuranosilcitosina (ara-C). Sin embargo, como agentes antivirales, estos compuestos solamente son - activos contra un espectro limitado de virus que no incluyen - aquellos que causan las enfermedades respiratorias en el hombre (influenza, resfrío común). El único análogo nucleosídico del cual estamos conscientes que es activo contra estos virus

30



1 de enfermedades respirtarorias es la l-beta-D-ribofuranosil-
=
1,2,4-triazol-3-carboxamida que se ha descrito en la patente
norteamericana 3,798,209 y que lleva el mismo causahabiente -
que esta solicitud.

5 Ciertos derivados de este últimos compuesto, según
hemos encontrado, también tiene una actividad antiviral sig-
nificativa, como tienen las bases de triazol, 1,2,4-triazol-
3-carboxamida y 1,2,4-triazol-3-tiocarboxamida, pero aún con
10 el advenimiento de estos compuestos y el descubrimiento de -
su eficacia antiviral, subsiste una necesidad de contar con
compuestos que sean capaces de inhibir efectivamente las in-
fecciones de virus, especialmente aquellas que causan enfer-
medades respiratorias.

15 Los agentes antitumorales nucleosídicos conocidos
sufren de una toxicidad al hùésped o bien no son de espectro
amplio en su actividad antitumoral.

20 Asimismo, cuando se utilizan los análogos nucleosí-
dicos para inhibir el crecimiento ya sea viral o tumoral, los
nucleósidos son metabolizados in vivo a sus correspondientes
monofosfatos o plifosfatos, que son los inhibidores reales -
de tal crecimiento. Un obstáculo principal en el empleo de -
25 los análogos de los nucleósidos en la quimioterapia, sin em-
bargo, es la emergencia de una resistencia celular a estos -
compuestos, puesto que las células invasoras exhiben un ni-
vel bajo de actividad de quinasa o pirofosforilasa y, por con



26 JUN 1975

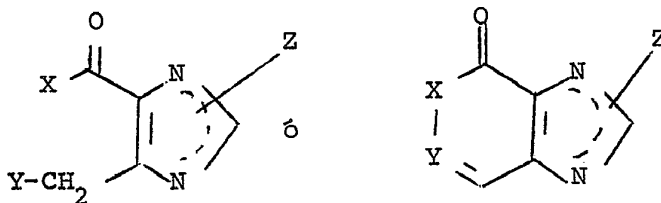
- 3 -

1 siguiente no producen fosfatos efectivos. En tanto que podría
 2 superarse este problema mediante el empleo de fosfatos de nu-
 3 cleósidos estos derivados muchas veces no pueden pasar por la
 4 membrana celular o se degradan rápidamente en flúido interce-
 5 lular y, por lo tanto, son inefectivos como inhibidores.

6 En vista de las consideraciones anteriores, es clara-
 7 mente conveniente tener análogos que sean capaces de inhibir en
 8 forma efectiva el desarrollo de infecciones virales y neoplas-
 9 mas y que también posean una solubilidad superior que los -
 10 agentes antivirales y antitumorales, actualmente conocidos. Sin
 11 embargo, para suministrar tal compuesto, que no solamente ten-
 12 ga una actividad aceptable, pero que también sea capaz de pe-
 13 netrar en la membrana celular y entrar en contacto con la in-
 14 fección viral en concentraciones efectivas, se tropieza con -
 15 grandes dificultades.

Resumen de la Invención

16 La presente invención está dirigida a compuestos y
 17 al procedimiento para su preparación, de la estructura.



20 en donde X es >NH, -NH₂ ó OCH₃; Y es CNHR >CNR¹ ó C=N, en don-
 21 de R es acilo y R¹ es =CH-N(CH₃)₂; Z es H, tetrahidropirani-
 22 lo, beta-D-ribofuranosilo, 5-desoxi-beta-D-ribofuranosilo, beta-D-
 23 ribofuranosil-5-fosfato, beta-D-ribofuranosilfosfato, 3,5-ci-
 24

30



1 clico, acilo C₁-C₁₈ e ispropiliden-beta-D-ribofuranosilo, aci
lo C₁-C₁₈ e isopropiliden-5-desoxi-beta-D-ribofuranosilo, aci
lo C₁-C₁₈ e isopropiliden-beta-D-ribofuranosilo-5-fosfato o -
5 C₁-C₁₈ acilo beta-D-ribofuranosilo-fosfato 3,5-ciclico; y sus
sales aceptables fisiológicamente; con la condición que X es
>NH e Y es >CNHR o >CNR¹ cuando X e Y están unidos; y X es NH₂
ó OCH₃ e Y es C=N sólo cuando X e Y están unidos.

10 Los compuestos de la invención son útiles como agen
tes antivirales, antitumorosos y antibacterianos.

Descripción detallada de la invención.

15 Los compuestos de esta invención se pueden preparar
de acuerdo con la siguiente representación esquemática, como
se indica en los ejemplos ilustrativos que se dan en seguida,
en donde las temperaturas y puntos de fusión están expresadas
en grados centígrados. Los puntos de fusión se determinaron -
con un aparato para punto de fusión, capilar, de Thomas Hoo-
ver y están sin corregir. Las rotaciones específicas se midie
20 ron en un tubo de 1 dm con un polarímetro de lectura, digital
y automático, Perkin-Elmer, Modelo 141. El espectro de reso-
nancia protón magnética (pmr) se obtuvieron en un espectróme-
tro Varian A-60 y un espectrómetro Hitachi R-20A en DMSO-D₆ -
25 usando DSS como referencia del interior. El espectro ultravio
leta se registró en un espectrofotómetro Cary, Modelo 15 y el
espectro infrarrojo en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 257
(perlitas de KBr). Los análisis elementales se llevaron a ca-
30 bo por Galbraith Laboratoiros, Inc., Knoxville, Tenn. Las eva



1 poraciones se hicieron bajo presión reducida con una tempera-
tura del baño por debajo de 40°. La detección de los componen-
tes sobre gel de sílice (ICN, Woelm F 254) fué por luz ultra-
violeta y con ácido sulfúrico al 10% en rocío de metanol, se-
5 guido por calentamiento.

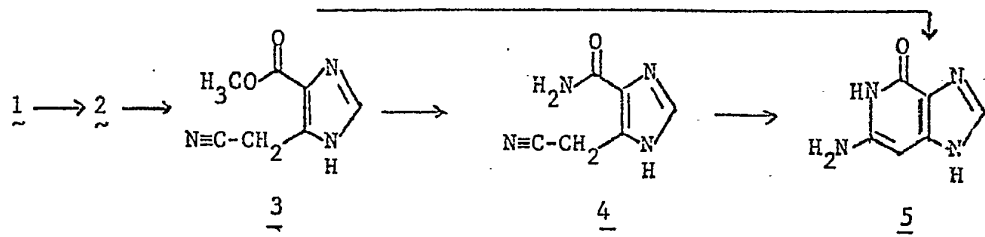
Las sales de adición con ácidos aceptables, de la -
parte básica pueden ser seleccionadas de, pero no necesariamen-
te limitadas a, el grupo consistente de clorhidrato, bromhi-
10 drato, yodhidrato, citrato, sulfato, sulfato substituído, fos-
fato, carbonato, bicarbonato y formato. Sales aceptables de -
la parte fosfato se pueden seleccionar de, pero no necesaria-
mente limitadas a, el grupo consistente de metales alcalinos
15 o alcalinotérreos, por ejemplo, sodio, potasio, calcio, magne-
sio, litio: amonio y amonio substituído, trialquilamonio, -
dialquilamonio, alquilamonio, v. gr., trietilamonio, trietila-
monio, dietilamonio, octilamonio, cetiltrimetilamonio, cetil-
piridio.

20 Los grupos hidroxilo en el glicon y el grupo amino
del heterociclo puede ser bloqueado con grupostales como, pe-
ro no necesariamente limitados, a acilo, isopropilidina y dime-
tilaminometileno. El grupo acilo puede ser seleccionado de un
25 grupo consistente de ácidos saturados o aromáticos, insatura-
dos, substituídos de caena recta o ramificada, tal como pe-
ro no necesariamente limitados a, ácido acético, ácido tri-
fluoroacético, ácido propiónico, ácido-n-butírico, ácido iso-
30 butírico, ácido valérico, ácido caprónico, ácido perargónico,

1 ácido enántico, ácido caprílico, ácido lactico, ácido acrílico, ácido propargílico, ácido palmático, ácido ftálico, ácido salicíclico, ácido cinámico y ácido naftóico.

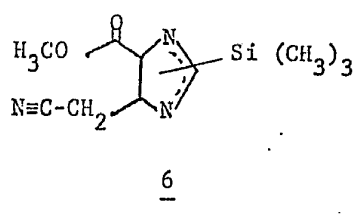
- ESQUEMA - I -

5



10

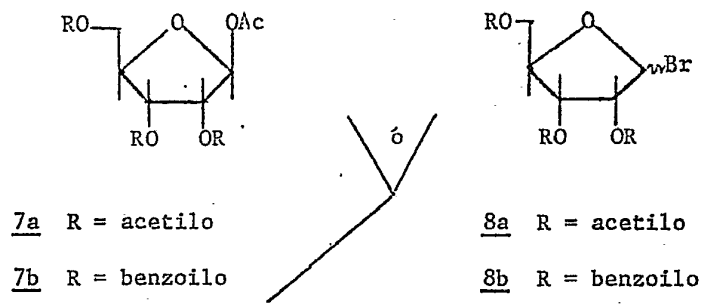
15



20

y

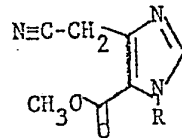
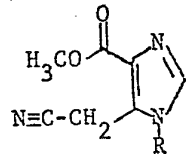
25



30

ESQUEMA I (Continuación)

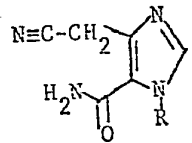
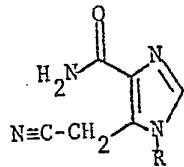
1
5
10
15
20
25
30



+

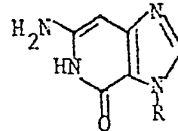
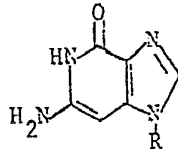
- 9a
- 9b
- 9c
- 15
- 21

- 12a R=tri-O-acetil-β-D-ribofuranosilo
- 12b R=tri-O-benzoil-β-D-ribofuranosilo
- 12c R=tri-O-acetil-α-D-ribofuranosilo
- 18 R=tetrahidropiraniolo
- 24 R=5'-desoxi-2',3'-di-O-acetil-β-D-ribofuranosilo



- 10
- 16
- 22

- 13 R=β-D-ribofuranosilo
- 19 R=tetrahidropiraniolo
- 25 R=5'-desoxi-β-D-ribofuranosilo

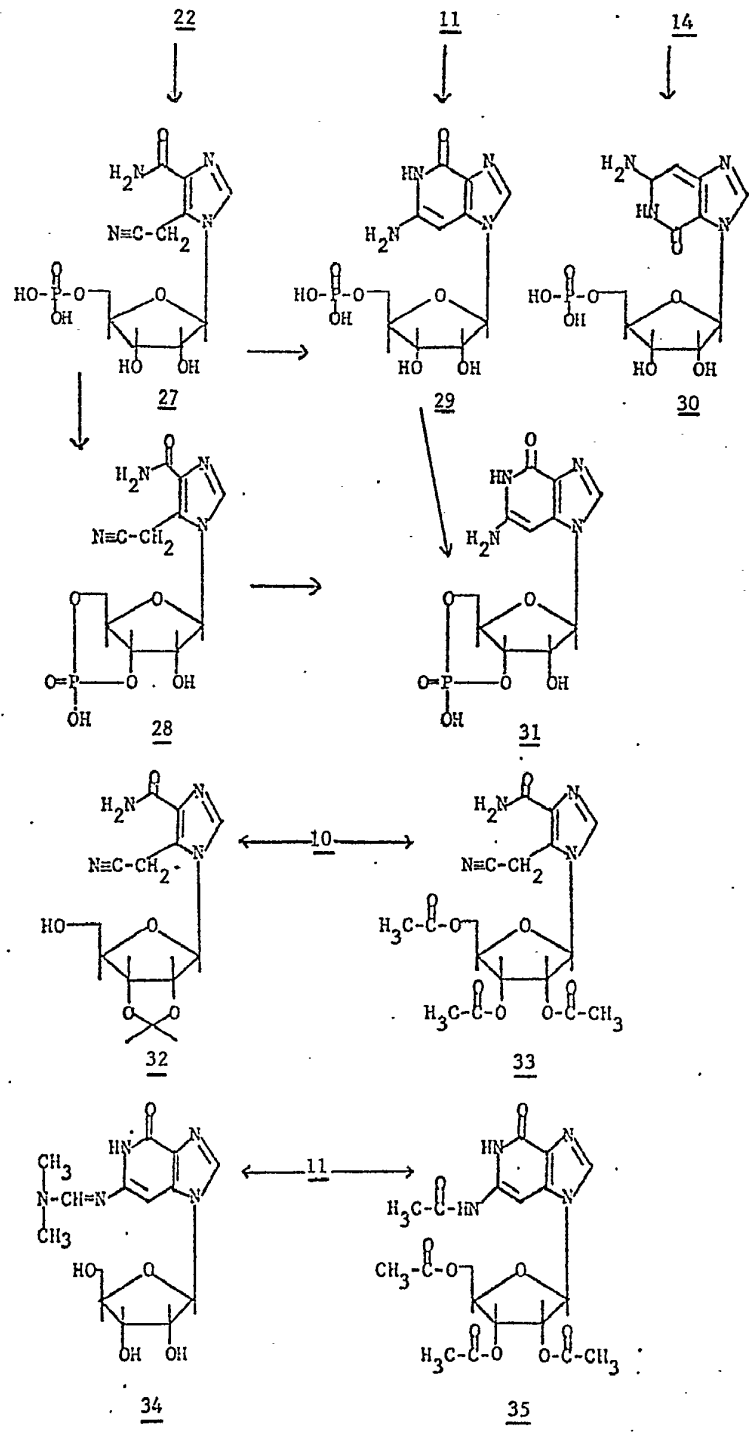


- 11
- 17
- 23

- 14 R=β-D-ribofuranosilo
- 20 R=tetrahidropiraniolo
- 26 R=5'-desoxi-β-D-ribofuranosilo.

- ESQUEMA II -

1
5
10
15
20
25
30



1 Como se ha ilustrado, los compuestos pueden ser prepara-
rados de metil-4(5)-acetamida-2-imidazol-5-(4)-carboxilato (com-
puesto 2) el cual se hace reaccionar con un agente deshidratan-
te tal como el oxicloriguro de fósforo, cloriguro de oxalilo, clo-
5 ruro de tionilo, etc., bajo condiciones de reflujo para propor-
cionar el metil-4(5)-cianometil-2-imidazol-5(4) carboxilato
(compuesto 3) el cual se calienta con amoníaco líquido a una -
temperatura entre 100 y 150°C para dar el 4(5)-cianometil-4-
10 imidazol-5-(4)-carboxamida (compuesto 4), Ejemplos I-III. Este
compuesto luego se hace reaccionar, bajo condiciones de reflu-
jo, con un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato de
sodio, para proporcionar la 3-desazoguanina (compuesto 5). Por
15 otra parte, la 3-desazoguanina se puede preparar directamente
del carboxilato de cianometilo por tratamiento con cloriguro de
amonio en un alcohol alifático tal como metanol, etc., en la -
presencia de amoníaco a una temperatura entre 100 y 150°C, Ejem-
plo IV.

20 Los compuestos 9, 10, 11, 12, 13 y 14 se pueden pre-
parar de 3, utilizando un procedimiento de fusión a temperatura
elevada con una ribofuranoza protegida, o por conversión de su
derivado sililado y reacción con una ribofuranoza protegida en
25 la presencia de cloriguro estánnico seguido por aminación y cie-
rra de anillo, o bien los compuestos 11 y 14 se pueden prepara-
rar de 3-desazoguanina por glicosidación directa, Ejemplos V-
VII. Los derivados de tetrahidropiraniilo (compuestos 15 hasta
30 20) y los derivados de 5⁺-desoxiribofuranosilo (compuestos 21
hasta 26) se pueden también preparar de una manera similar,

26 JUN 1975
26 JUN 1975

1 Ejemplos VIII y IX, respectivamente, tal como se indica en el
esquema I.

5 Los 5'-fosfatos se pueden preparar por vía de fosfo-
rilación de dos diferentes precursores, esquema II. El Ejemplo
X muestra la fosforilación de la 5(4) cianometil-1-beta-D-ribo-
furanosilimidazol-4-(5)-carboxamida y el Ejemplo XI la fosfo-
rilación de los compuestos 11 y 14. Los fosfatos 3'.5±-cíclic-
cos(compuestos 28 y 31) se preparan, Ejemplo XII, de los com-
10 puestos 27 y 29, respectivamente o bien el compuesto 31 se -
prepara del compuesto 28, como se muestra en el esquema II.

15 Los compuestos de la invención también pueden ser -
bloqueados como muestra el esquema II. El ejemplo XIII mues-
tra el bloqueo en la porción de azúcar (compuestos 32 y 33) -
el boqueo del aglicón (compuesto 34) o bloqueo de ambos, azú-
car y aglicón (compuesto 35).

20 La 3-desazoguanosina (compuesto 11) también se pue-
de preparar por conversión encimática de la 3-desazoguanina,
comose indica en el ejemplo XIV siguiente.

EJEMPLO I

4(5)-acetamido-2-imidazol-5(4)-carboxilato de metilo (Comp. 2)

25 Se agrega el dimetiléster de ácido 2-imidazol-5-car-
boxílico del ácido 4-acético (compuesto 1)¹ (20.4 g, 0.013 mo-
les) a 1800ml de metanol saturado, a 00, con amoníaco, y la -
solución ámbar resultante se agita por 16 horas a la tempera-
tura ambiente. La solución naranja brillante se evapora al va-

30

26 JUN 97

- 11 -

1 cío a sequedad, el residuo se tritura con 50 ml de metanol y
luego se recoge y se seca al aire para proporcionar 16.6 g.
(Compuesto 2) (88%), punto de fusión: 230-232°C (literatura,
punto de fusión: 242-244°C).

5 1) R.K. Robins et al, J. Org. Chem. 28, 3041 (1963).

EJEMPLO II

4(5)-cianometilimidazol-5(4)-carboxilato de metilo (Compuesto
3)

10 16.6 g, 0.097 moles del compuesto 2 se reflujan en
800 ml de oxiclорuro de fósforo por tres horas. Se remueve el
exceso de oxiclорuro de fósforo al vacío y el residuo se hidro
liza con 100 ml de hielo a 0°C. La solución se neutraliza a un
15 pH de 6, abajo de 15°C. Después de 16 horas, el precipitado se
filtra, se lava y se seca para proporcionar 12.4 g (compuesto
3) (77%), punto de fusión: 168-170°C. Una muestra analítica -
fundió a 170-171°C, $\lambda_{\text{máx}}^{\text{pH 1}}$ 222 nm, 10,700 $\lambda_{\text{máx}}^{\text{pH 11}}$ 251 nm, 10,600
20 rnm (DMSO-d₆) δ 3.89 (s, 3H, CH₃), 4.20 (s, 2H, CH₂) 7.90 (s, 1H,
H₂), 13.3 (ancho, 1H, NH).

Análisis. Calculado para C₇H₇O₂N₃: C, 50.91; H 4.27, N 25.45

Encontrado: C, 50.70, H 4.25; N 25.35

EJEMPLO III

25 4(5)-cianometilimidazol-5(4)-carboxamida (Compuesto 4)

Se calentó el Compuesto 3 (5.0 g, 0.03 moles) con -
200 ml de amoníaco líquido por 48 horas. Se evaporó el exceso
de amoníaco, el residuo se tomó en aproximadamente 20 ml de -

30



1 agua, se filtró y se secó al aire para proporcionar 2.85 g. -
(62.5%) del compuesto 4, punto de fusión: 225-228°C. Una mues-
tra analítica fundió a 230-232°C.

Análisis: Calculado para $C_6H_6N_4O$: C, 48.00; H, 4.03; N, 37.32

5 Encontrado: C, 48.14; H, 3.97; N, 37.51.

EJEMPLO IV

6-aminoimidazo(4,5-c)piridin-4-ona (3-desazaquanina) (compuesto
5)

10 Método A. 1.5 g. (0.01 mol) del Compuesto 4 se reflujó
en 15 ml de Na_2CO_3 al 10%, durante 4 horas, se neutralizó -
a un pH de 6 con ácido clorhídrico concentrado y luego se dejó
reposar a 40°C por 16 horas. Se recogió el sólido resultante. -
15 se lavó y se secó para suministrar 750 mg (50%) del compuesto
4, punto de fusión: 300°C.

Análisis calculado para $C_6H_6ON_4$: C, 48.00; H 4.03; N, 37.32.

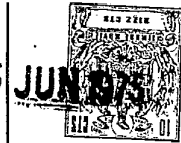
encontrado: C, 47.99, H 4,10; N, 37.19.

20 Método B. Se calentó el compuesto 3 (5.0 g, 0.0203 -
mol) en 200 ml de amoníaco líquido a 100°C por 96 horas. El -
amoníaco se evaporó y el residuo se disolvió en 60 ml de H_2O ,
se recogió y se secó para proporcionar 2.85 g (56%) del com-
puesto 4, punto de fusión: 300°C. Las constantes físicas fueron
25 idénticas a las del producto suministrado por el Método A.

Método C. Una solución de 0.50 g (3 m mol) del Com-
puesto 3 y 0.50 g de NH_4Cl en 20 ml de metanol, dentro de la -
cual se había burbujeado NH_3 por 2 minutos a la temperatura am

30

26



- 13 -

1 biente, se selló y se calentó en un baño de aceite a 150°C por
16 horas. El contenido se evaporó, se tomó en 20 ml de H₂O ca
liente y se filtró. El análisis mostró que el producto era la
3-desazaguanina, con rendimiento de 33%.

5

EJEMPLO V

5-cianometil-1-(beta-D-2',3',5'-tri-O-acetil O benzoil ribofu
ranosil)-imidazol-4-carboxilato de metilo (Compuesto 9) y 4--
cianometil-1-beta-D-2'.3'-5'-tri-O-acetil o benzoil-ribofura-
nosil)-imidazol-5-carboxilato de metilo (Compuesto 12).

10

Método A. El 4(5)-cianometilimidazol-4(5)-carboxila
to de metilo (Compuesto 3) (1.86 g, 11 moles) se mezcló comple
tamente con el 1,2,3,5-O-tetracetilribosa (Compuesto 7a) -
15 (4.77 g., 15 moles), y la mezcla se fundió en un baño de acei
te a 170°C por 7-8 minutos, Se agregó ácido cloroacético (240
mg), y se aplicó vacío mientras la temperatura del baño que -
elevaba rápidamente a 190°C. El tiempo total después de la adi
ción catalítica fué de 25 minutos.

20

El producto se extrajo con benceno, se filtró y se -
lavó con Na₂CO₃ en solución saturada y luego con H₂O. El bence
no se secó, se filtró y evaporó. La goma residual se cromatogra
fió sobre una columna de ácido silícico usando CHCl₃ con con--
25 centraciones aumentadas de MeOH. El producto que contenía frac
ciones se reunió, se evaporó y cristalizó de MeOH para dar el
Compuesto 12a (1.7 g) $\lambda_{\text{mas}}^{\text{pH 7y 11}}$ 242 mu, punto de fusión 92-93°C
rnm (en CDCl₃) δ 6.45 (1,3, H₁J_{H1}, H₂ = 2.5 Hz) Análisis para -
30 C₁₈H₂₁N₃O₉, calculado: C, 51.06; H, 5.00; N, 9.93. Encontrado:

1 C, 51.23; H 5,03; N, 9.90. El otro isómero (Compuesto 9a) se
aisló con un rendimiento menor del 10%.

5 Se aplicó el mismo procedimiento de fusión usando
2,3,5-tri-O-benzoil-1-O-acetilribofuranosa (Compuesto 7b) y
también dió una mezcla de dos posibles isómeros (Compuestos
9b y 12b) como se determina por el espectro de rnm, con un
rendimiento total de 47%.

10 Método B. El Compuesto 3 (1.65 g. 10 mmoles) se re-
flujó por 18 horas con hexametildisilizano (25 ml) y $(\text{NH}_4)_2$
 SO_4 (50 mg), se removió el exceso de hexametildisilizano y -
el producto (Compuesto 6) se disolvió en dicloroetano (200 ml)
Se agregó tetraacetilribosa (Compuesto 7a) (3.18 g, 10 mmoles)
15 seguido por SnCl_4 (0.08 ml) y la mezcla de reacción se agitó
a la temperatura ambiente por 6 horas. En seguida se agregó
una solución saturada de Na_2CO_3 y se continuó agitando por me-
dia hora. La fase orgánica se lavó con una solución de Na_2CO_3
20 con H_2O y se secó, se filtró y evaporó. La goma residual se
purificó como en el Método A para obtener los compuestos 9a
y 12a con un rendimiento de 57%. La relación de los compues-
tos 9a y 12a fué de 2:1, como se determinó por la absorción
ultravioleta.

25 Cuando se repitió el procedimiento usando 2,3,5- -
tri-O-benzoil-1-O-acetilribofuranosa (Compuesto 7b), la mez-
cla isomérica de los productos 9b y 12b se obtuvieron, con -
un rendimiento total de 60%, como una espuma blanca. La rela

30



1 ción de los compuestos 9b a 12b fué de 5:1.

5 Método C. Se disolvió el compuesto 6 (10 mmoles) en CH_3CN (100 ml) y se agregó Bromuro de 2,3,5-tri-O-acetilribofuranosilo (10 mmoles) disuelto en CH_3CN (25 ml), y se agitó la mezcla a la temperatura ambiente por 3 días, en seguida se agregó MeOH (10 ml) y la mezcla se evaporó bajo vacío. La goma resultante se purificó como en el Método A dando un rendimiento de 55% de los compuestos 9a y 12a (con una relación de 1:8).

10 Se repitió el procedimiento usando el bromuro de 2,3,5-tri-O-benzoil-ribofuranosilo (Compuesto 8b) para obtener los compuestos 9b y 12b.

15 Método D. El compuesto 3 (25.0 mmoles) se reflujo bajo condiciones anhidras por 12 horas, con hexametildisilazano (300 ml) y sulfato de amonio (0.5 g). Se removió el exceso de hexametildisilazano por destilación. El aceite residual se disolvió en 1,2-dicloroetano seco (800 ml) luego se agregó a la solución el 1-O-acetil-2,3,5-tri-O-benzoil-beta-D-ribofuranosa (76.5 g) y cloruro estannico (25.4). El análisis indicó la conversión casi completa del nucleósido después de 15 min. La mezcla de reacción se agitó por 4-24 horas y luego se vació en una solución de bicarbonato de sodio al 5% (3 litros). La mezcla se filtró a través de celite, se extrajo con cloroformo (3 x 800 ml) y se combinaron los extractos y se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron bajo presión reducida (500) a una

30



26 JUN 1974

- 16 -

1 espuma de color claro (92 g. 100%) del compuesto 9b. Una mues-
tra analítica se obtuvo al pasar 1 g disuelto en benceno - -
acetato de etilo (1:1) a través de una columna de gel de síli-
ce (10 g) para dar una espuma blanca; rnm (DMSO-d₆; δ 3.85 -
5 (s, 3, CH₃), 4.52 (s, 2, CH₂), 6.6 (d, 1, J=5 Hz, H₁), 8.38 -
(s, 1, C₂H).

Análisis calculado para C₃₃H₂₇N₃O₉: C, 65.02; H 4.46; N 6.89;

Encontrado: C, 65.19; H 4.46; N 6.63.

10 Método E. Se mezcló el 5(4)-cianometilimidazol-4(5)-
carboxilato de metilo (Compuesto 3) (1.65 g, 10 mmol) con 1,
2,3,5-tetra-O-acetilribofuranosa (3.18 g, 10 mmol) y se calen-
tó a 170º hasta la fusión (aproximadamente 1 minuto). Se agre-
15 gó el bis-(p-nitrofenil)fosfato (20 mg) y se calentó a 170- -
175º bajo vacío elevado y se continuó por 25 minutos. El resi-
duo se disolvió el cloroformo, se extrajo con NaHCO₃ al 5%, se
secó sobre MgSO₄ y se colocó en una columna de gel de sílice
20 (120 g empacada en CHCl₃). La elución con EtOAc proporcionó -
los siguientes cuatro nucleósidos puros:

4-cianometil-1-(2,3,5-tri-O-acetil-beta-D-ribofuranosil)imi-
dazol-5-carboxilato de metilo (Compuesto 12a) como agujas blan-

25 cas (2.0 g, 47%); punto de fusión 92-93º (EtOH); λ_{máx.}^{pH 7 y 11}
242 m/μ; rnm (DMSO-d₆): δ 2.13 (s, 9, acetilo CH₃), 3.87 (s, 3,
éster CH₃), 4.19 (s, 2, CH₂), 6.48 (d, J_{H₁-H₂} = 3Hz, H₁'), -
8.33 (s, 1, C₂H).

Análisis calculado para C₁₈H₂₁N₃O₉: C, 51.06; H 5.00; N 9.93

30 Encontrado: C, 51.23; H 5.23; N 9.90



1 4-cianometil-1-(2,3,5-tri-O-acetil-alfa-D-ribofuranosil)imi-
dazol-5-carboxilato de metilo (Compuesto 12c) como un jarabe
 (0.5 g, 11,8%); $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH 1}}$ 238 m μ (ξ 9,800); $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH 7 y 11}}$ 247 -
 5 (11,550); $\text{rmn (DMSO-}d_6\text{)}$: δ 2.13 (s, 9, acetil CH_3), 3.86 (s, 3,
 éster CH_3), 4.19 (s, 2, CH_2), 6.48 (d, $J_{\text{H}_1-\text{H}_2}$, = 5 Hz, 1, H_1),
 8.18 (s, 1, C_2H).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_9$: C. 51.06; H 5.00; N 9.93
 Encontrado: C, 51,32; H 4.98; N 9.84.

10 5-cianometil-1-(2,3,5-tri-O-acetil-beta-D-ribofuranosil)-imi-
dazol-4-carboxilato de metilo (Compuesto 9a) como un jarabe -
 (0.8 g. 19%); este material fué idéntico al isómero simple pre-
 parado por el procedimiento del cloruro estánnico.

15 5-cianometil-1-(2,3,5-tri-O-acetil-alfa-D-ribofuranosil)-imida-
zol-4-carboxilato de metilo (Compuesto 9c) como un jarabe -
 (0.2 g, 4.7%); $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH 1}}$ 226 (10,100); $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH 7}}$ 236 (10,500) $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH 11}}$
 238 (10,900); $\text{rmn (DMSO-}d_6\text{)}$: δ 1.93, 2.04 y 2.13 (singletes, -
 20 cada uno 3 protones, acetilo CH_3), 3.84 (s, 3, éster CH_3), -
 4.35 (s, 2, CH_2) 6.49 (d, 1, $J_{\text{H}_1-\text{H}_2}$, = 6 Hz, 1, H_1), 8.03 -
 (s, 1, C_2H).

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_9$: C, 51.06; H, 5.00; N, 9.93
 Encontrado: C, 51.28; H, 4.78; N, 9.71

25 EJEMPLO VI

5-cianometil-1-beta-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida
 (Compuesto 10)

El compuesto 9a o 9b (0.046 mol) y amoníaco líquido

30

26 JUN 1975

1 (150 ml) se calientan en una bomba con un baño de vapor du-
rante 3 horas. El amoníaco se evapora a la temperatura am-
biente y las últimas trazas de NH₃ se remueven al vacío. El
residuo se purifica sobre gel de sílice (25 g) en columna -
5 con elución con cloroformo-metanol (4:1). Las fracciones con
teniendo el compuesto 10 se juntan y se evaporan hasta que -
comienza la cristalización. El rendimiento fué de 10.5 g -
25 (81%) del compuesto 10. Punto de fusión 90-91º. (alfa)_D = -
10 -46.9º (c 1.04, agua); espectro infrarrojo en cm⁻¹ (KBr): -
2250 (w) (C=N), 1666 (s) (C=O); λ^{PH 1}_{máx.} 217 nm (ξ 8.750) 231(sh)
(8,190); λ^{PH 7}_{máx.} 219 (sh) (8,190), 232 (8.760); λ^{PH 11}_{máx.} 234 -
15 (8,750); rnm (DMSO-d₆): ∫ 4.52 (s,3, CH₂), 5.71 d,1,J=6 Hz,
H₁), 7.33 y 7.52 (s,1, NH), 8.12 (s,1, C₂H).

Análisis. Calculado para C₁₁H₁₄N₄O₅: C, 46.81; H 5.00, N 19.85

Encontrado: C, 46.61; H 5.28; N 19.49

EJEMPLO VII

20 6-amino-1-(beta-D-ribofuranosil)imidazo(4,5-c)piridina-4-ona
Compuesto 11) (3-desazoguanosina) y 6-amino-3-(beta-D-ribofu
ranosil)imidazo(4,5-c)piridin-4-ona (compuesto 14).

25 Método A. El compuesto 12a (846 mg. 2 mmoles) se -
disolvió en MeOH anhidro (200 ml) y la solución se saturó con
amoníaco a 4º. La mezcla de reacción se agitó a la temperatu
ra ambiente en un frasco herméticamente cerrado, por 2 días.
Luego se evaporó cuidadosamente bajo vacío y se coevaporó -
con EtOH/MeOH para remover las últimas trazas de amoníaco. -
30 El residuo se extrajo con CHCl₃ (4 x 20 ml) y el sólido se -

26 JUN 1975

1 recristalizó de H₂O para dar 310 mg (55%) del compuesto 14. -
Punto de fusión: 247-250°, $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH 1}}$ 278 y 320, $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH 7}}$ 259 y 325
y $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH 11}}$ 322.
5 Análisis. Calculado para C₁₁H₁₄N₄O₅: C 46.81; H 5.00; N 19.85
Encontrado: C 47.03; H 4,06; N 19.84.
Se obtuvo un producto idéntico, con un rendimiento
de 52%, cuando el compuesto 12b se sometió a condiciones de -
reacción similares. El compuesto 14 también fué obtenido por
10 calentar ya sea el compuesto 12a o 12b en amoníaco. líquido -
a 110-120° durante 10-12- horas en una bomba de acero.
Similarmente, el compuesto 9a o 9b se convierten en
el compuesto 11, con 45-50% de rendimiento, usando MeOH/amo--
15 níaco a la temperatura ambiente o bien amoníaco líquido a 110
120°. El producto se aisló por TLC (placas F de celulosa, de-
sarrollo en CH₃CN:H₂O 7/3 v/v), y tenía una absorción ultravio-
leta $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH 1}}$ 284 y 314 (sh), $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH 7}}$ 270 y 305 (sh) $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH 11}}$ 268 y -
20 296 (sh). Punto de fusión 264°C.
Análisis. Calculado para C₁₁H₁₄N₄O₅: C 46.81; H 5.00; N 19.85
Encontrado: C 46.68; H 5.12; N 19.61.
Método B: La 6-aminoimidazo(4,5,c)piridina-4-ona/3-
25 desazaguanina) (Compuesto 5)/ (150 mg, 1 mmol) se calentó ba-
jo reflujo en la presencia de hexametildisilazano (10 ml) y -
(NH₄)₂SO₄ (aprox. 10 mg) por 18 horas. Se removi6 el exceso -
de hexametildisilazano bajo vacío y el residuo se tomó en -
30 CH₃CN (50 ml.). El compuesto 8 (340 mg. 1 mmol) también se di



1 solvió en CH_3CN (10 ml) y se agregó a la mezcla de reacción y
se agitó por 3 días bajo condiciones anhidras. Se agregó al -
complejo de MeOH (5 ml) y luego se agitó la mezcla por lo mi-
5 nutos. Se evaporó y se redisolvió en MeOH que fué saturado con
amoníaco y se dejó a ala temperatura ambiente durante la no--
che. El análisis (Tlc) reveló un número de productos que en -
la absorción ultravioleta dos de ellos correspondían al compues-
to 11 y compuesto 14.

10 Método C. Una mezcla del compuesto 10 (4.64 g, 20 -
mmol), una solución de carbonato de sodio al 5% (50 ml) y eta-
nol (25 ml) se reflujoó con agitación por 0.5 horas. La solu-
ción se filtró, se enfrió y se dejó cristalizar. Los crista--
15 les se filtraron, se lavaron y se secaron para proporcionar -
4.0g de agujas. El licar madre proporcionó una cantidad adicio-
nal de 0.8 g para rendir en total 4.8 g (85%); punto de fu-
sión: 255-257 Ω , descomposición; α_D^{25} -59.3 (c 0.97) 1N NaOH);
absorción ultravioleta: $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH}}$ 284 nm (ϵ 13,650), 309 (sh) -
20 (6,5700); $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH } 7}$ 270 (10,120), 298 (8,140); $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH } 11}$ 272 (10,120)
295 (sh) (8,140); rnm (DMSO- d_6): 5.51 (d, 1, J=6 Hz, H_1), -
5.52 (s, 1, c_7H), 5.68 (s, 2, NH_2), 7.95 (s,1, C_2H), 10.5 (s,
1, NH).

25 EJEMPLO VIII

4-cianometil-1-(tetrahidropiran-2-il)imidazol-5-carboxilato -
de metilo (Compuesto 18) y 5-cianometil-1-(tetrahidropiron-2-
il)-imidazol-4-carboxilato de metilo (Compuesto 15)

30



1 Una mezcla de 4(5)-cianometilimidazol-5(4) carboxilato de metilo (12.4 g, 75.2 mmol), dihidropirano recién destilado (15 ml), bis-(p-nitrofenil) fosfato (75 mg) y acetato de etilo seco (250 ml) se refluja por 10 horas. Se agrega dihidropirano (10 ml) y bis(p-nitrofenil) fosfato (25 mg adicional y el reflujo continúa por 5 horas. La solución se evapora al vacío hasta un jarabe el cual se purifica por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (500 g) y se eluye con cloroformo-acetato de etilo (1:1) para dar 11.1 g (59%) de 4-cianometil-1-(tetrahidropiran-2-il)-imidazol-5-carboxilato de metilo. La recrystalización de ligroína-éter, 30-60°C proporciona rosetas blancas, punto de fusión 82-83°C; IR en cm^{-1} (KBr):

15 1720 (s) (C=O), 2260 (m) (C=N); UV $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH 1}}$ 222 nm (ϵ 11,020), -
 $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH 5}}$ 242 nm (ϵ 12,100), $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH 11}}$ 242 nm (ϵ 12,100); rnm (DMSO- d_6)
 : δ 3.88 (s, 3, CH_3), 4.14 (s, 2 CH_2), 5.90 (m 1, H_2), 8.22 (s, 1, C_2H).

20 Análisis. Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$: C-57.82; H 6.07; N 16.86
 Encontrado: C-57.98; H 6.21; N 17.07.

5-cianometil-1-tetrahidropiran-2-il)imidazol-4-carboxamida -
 Compuesto 16)

25 El 5-cianometil-1-(tetrahidropiran-2-il)imidazol-4-carboxilato de metilo (0.60 g, 2.41 mmol) y amoníaco líquido (10 ml) se colocan en una bomba de acero (40 ml), la bomba se sumerge en tres cuartas partes en un baño de vapor y se calienta por 3 horas. En este momento, el análisis, tlc, (cloroformo, metanol, 9:1 gel de sílice) indicó la conversión completa

30



1 del material de partida a la carboxamida y trazas de 3-desaza
-9-(tetrahidropiran-2-il)guanina.

El amoníaco se dejó evaporar a la temperatura am- -
biente y el residuo se sometió al vacío durante la noche pa- -
5 ra remover las últimas trazas de amoníaco. El residuo café-
verdoso se recristalizó de metanol (carbón) para proporcionar
0.4 g (71%) del compuesto titular como agujas amarillo páli-
das, punto de fusión: 198-199°C, después de secar a 100°C por -
10 3 horas; IR, cm^{-1} (KBr): 1685 (s) (C=O), 2250 (w) (C=N), 3140
(s) y 3300 (s) (NH_2); RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 4.50 (s, 1, CH_2), 5.45 -
(m, H_2), 7.35 (s, 1, NH), 7.53 (s, 1, NH), 8.03 (s, 1, C_2H).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$: C 56.39; H 6.02; N 23.91

15 Encontrado: C 56.59; H 6.28; N.23.91

6-amino-1-(tetrahidropiran-2-il)imidazo(4,5-C)piridin-4-(5H)-
ona (Compuesto 17)

Una mezcla de 50 cianometil-1-(tetrahidropiran-2-il)
imidazol-4-carboxamida (702 mg, 3 mmol), una solución acuosa
20 de carbonato de sodio (5%, 6 ml) y etanol (10 ml) se refluja
por 20 minutos. La disolución completa se obtiene cuando co-
mienza el reflujo. El producto precipita al continuar el re-
flujo. La suspensión se enfría, se filtra y el residuo se la-
25 va muy bien con agua y etanol (690 mg, 97%). La recristaliza-
ción de un gran volumen de etanol-agua (1:1) proporciona agu-
jas blancas con punto de fusión de 268-269°C, con descomposi-
ción, después de secar a 100°C por 5 horas; UV $\lambda_{\text{máx}}^{\text{pH 1}}$ 285 nm

30



1 (ξ 13,450), 313 nm (sh) (6,950); λ_{máx.}^{pH 7} 270 nm (ξ 12,600), -
 300 nm (ξ 9.350); λ_{máx.}^{pH 11} 272 nm (ξ 12,400), 295 nm (ξ 9,130);
 RMN (DMSO-d₆-NaOd): δ 5.22 (m, 1, H₂), 5.58 (s, 1, C₆H), 7.68 -
 (s, 1, C₂H).

5 Análisis. Calculado para C₁₁H₁₄N₄O₂: C 56.39; H 6.02; N 23.91
 Encontrado: C 56.51; H 6.15; N 23.93

6-amino-3-(tetrahidropiran-2-il)imidazo(4,5-c)piridin-4-(5H)-ona
(Compuesto 20)

10 Una mezcla de 4-cianometil-1-tetrahidropiran-2-il)-
 imidazol-5-carboxilato de metilo (2.49 g., 10 mmol) y amoníaco
 líquido (20 ml) se coloca en una bomba de acero (40 ml) y se
 calienta a 100° (baño de aceite) por 5 horas. El amoníaco se
 15 deja evaporar a la temperatura ambiente y el residuo se somete
 al vacío durante la noche. La recristalización de metanol (car-
 bón) proporciona el compuesto titular (1.1 g, 47%) como peque-
 ñas agujas de color blanco, punto de fusión: 208°, descomposi-

20 ción después de secar a 100° por 2 horas; UV λ_{máx.}^{pH 1} 275 nm -
 (ξ 12.300), 317 nm (ξ 6.140); λ_{máx.}^{pH 7} 257 nm (ξ 6,800), 315 nm
 (ξ 7.680); λ_{máx.}^{pH 11} 257 nm (ξ 6,580), 315 nm (ξ 7,450); RMN -
 (CMSO-d₆): δ 5.38 (s, 2, NH₂), 5.58 (s, 1, C₇H), 6.05 (m, 1, H₂), -
 8.22 (s, 1, C₂H), 10.62 (s, 1, NH).

25 Análisis. Calculado para C₁₁H₁₄N₄O₂: C 56.39; H 6.02; N 23.91
 Encontrado: C 56.21; H 5.96; N 23.77.

EJEMPLO IX

5-cianometil-1-(5-desoxi-2,3-di-O-acetil-beta-D-ribofuranosil

1 imidazol-4-carboxilato de metilo (Compuesto 21)

5 El 5(4) cianometilimidazol-4-carboxilato de metilo -
(2.22 g, 13.4 mmol) se refluja bajo condiciones anhidras por
12 horas, con hexametildisilazano (25 ml) y sulfato de amonio
5 (50 mg). Se remueve el exceso de hexametildisilazano por des-
tilación bajo presión reducida, proporcionando el derivado de
trimetilsililo como un aceite café amarillento. Este se di- -
suelve en 1,2-dicloroetano (35 ml). Se agrega a la solución el
10 5-desoxi-1,2,3-tri-O-acetil-beta-D-ribofuranosa (3.4 g, 13.4
mmol) seguido por la adición de cloruro estánnico (2.25 ml, -
19.3 mmol). La solución se agita por 9 horas. Se agrega una -
solución de bicarbonato de sodio (7%, 100 ml) y se extrae dos
15 veces en cloroformo. La capa orgánica seca se evapora al va-
cío y el residuo se disuelve en cloroformo y se coloca sobre
una columna de gel de sílice (200 g, empacado en cloroformo).
La elución con acetato de etilo proporciona el nucleósido -
(2.2 g, 45%) como un jarabe incoloro; $UV \lambda_{\text{máx}}^{\text{pH 1}}$ 225 nm (ϵ 10,250)
20 $\lambda_{\text{máx}}^{\text{pH 7}}$ 235 nm (10,750), $\lambda_{\text{máx}}^{\text{pH 11}}$ 238 nm (ϵ 10,250); RMN (DMSO-
 d_6): δ 1.45 (d, 3, CH₃), 2.08, 2.13 (s, 3, COCH₃), 3.85 (s, 3, -
CO₂CH₃), 4.45 (s, 2, CH₂), 6.05 (d, 1, H₁), J = 5 Hz, 8.25 (s,
1, C₂H).

25 Análisis. Calculado para C₁₆H₁₉N₃O₇: C 52.60; H 5.24; N 11.50
Encontrado: C 52.40; H 5.31; N 11.26.

5-cianometil-1-(5-desoxi-beta-D-ribofuranosil)imidazol-4-car-
boxamida (Compuesto 22)

30

26 JUN 1978



- 25 -

1 Una mezcla de 5-cianometil-1(5-desoxi-2,3-di-O-ace-
til-beta-D-ribofuranosil)imidazol-4-carboxilato de metilo -
(2.20 g, 6.03 mmol) y amoníaco líquido (30 ml) se coloca en -
una bomba de acero (40 ml) y se calienta a 100° por 7 horas.
5 El amoníaco se deja evaporar y el residuo se somete al vacío
durante la noche para remover las últimas trazas. El residuo
se absorbe en gel de sílice (5 g) y se coloca en una columna
de gel de sílice (60 g, empacada en clorofcmo). La elución -
10 con cloroformo-metanol (4:1) proporciona el producto puro, la
recristalización de metanol proporciona cubos incoloros (1.42
g, 88%); punto de fusión de 173-174° después de secar a 100°
por 3 horas; $(X)_D^{25} = -47.80$ (C=1, H₂O); UV $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH 1}}$ 218 nm - -
15 (ϵ 10,000), $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH 7}}$ 233 nm (ϵ 10,200), $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH 11}}$ 234 nm (ϵ 9,730); -
RMN (DMSO-d₆): δ 1.35 (d, 3, CH₃), 5.66 (d, 1, H₁), J = 5 Hz, -
7.45 (d, 2, NH₂), 8.02 (s, 1, C₂H).

Análisis. Calculado para C₁₁H₁₄O₄N₄: C 49.62; H 5.30; N 21.04
Encontrado: C 49.44; H 5.20; N 20.92.

20 6-amino-1-(5-desoxi-beta-D-ribofuranosil)imidazol(4,5-c)piri-
din-4-(5H)-ona (Compuesto 23).

Una mezcla de 5-cianometil-1-(5-desoxi-beta-D-ribo-
furanosil)imidazol-4-carboxamida (1.1 g, 4.13 mmol), carbona-
25 to de sodio acuoso (al 5%, 7 ml) y etanol (6 ml) se agita ba-
jo reflujo por 0.75 horas, se trata con carbón y se filtra a
través de celite. Los cristales amarillo pálidos se filtran y
se lavan con agua y luego con etanol. Se secan a 100° por 5 ho

30



1 ras para proporcionar 0.9 g (82%) del producto; punto de fusión mayor de 310°C; $(\alpha)_D^{25} -65.6$ ($c=1$, 0.1 NaOH N) UV $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{PH 1}}$ -

284 nm (ϵ 13.000), 308 nm (sh) (ϵ 6.920); $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{PH 7}}$ 272 nm -

5 (ϵ 12,200) 299 nm (ϵ 9,150); $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{PH 11}}$ 272 nm (ϵ 12,200), 295 nm (sh) (ϵ 9.150); RMN (DMSO- d_6); δ 1.36 (d, 3, CH₃), J= 6 Hz, 5.52 (s, 1, C₇H), 5.55 (d, 1, H₁), J=5 Hz, 5.75 (ancho, 2, NH₂). 7.90 (s, 1, C₂H).

Análisis. Calculado para C₁₁H₁₄N₄O₄: C 49.62; H 5.30; N 21.04.

10 Encontrado: C 49.66; H 5.37; N 21.20.

4-cianometil-1-(2,3-di-O-acetil-5-desoxi-beta-D-ribofuranosil)imidazol-5-carboxilato de metilo (Compuesto 24) y 5-cianometil-1-(2,3-di-O-acetil-5-desoxi-beta-D-ribofuranosil)imidazol-4-

15 carboxilato de metilo (Compuesto 21)

El 5(4)-cianometilimidazol-4(5)-carboxilato de metilo (3.0 g, 18.2 mmol) se refluja bajo condiciones anhidras por 12 horas, con hexametildisilazano (50 ml) y sulfato de amonio (25 mg). Se remueve el exceso de hexametildisilazano por destilación bajo/reducida para proporcionar el derivado de trimetilsililo como un aceite café amarillento. El aceite se disuelve en 1,2-dicloroetano seco (100 ml). Se agrega a la solución el 5-desoxi-1,2,3-tri-O-acetil-D-ribofuranosa (4.73 g, 18.2 mmol)

20 y en seguida se agrega el cloruro estánnico (1.06 ml, 9.1 mmol) en una sola porción. La solución de reacción se agita por 48 horas y luego se vacía en una solución de bicarbonato de sodio al 7% (200 ml). La mezcla se filtra a través de celite, se extrae con cloroformo (3 x 50 ml) y se combinan los extractos, se

30



1 secan sobre $MgSO_4$ y se evaporan bajo presión reducida (500) -
hasta dar un aceite incoloro (6.6 g). La cromatografía en co--
lumna (250 g de gel de sílice empacada en cloroformo, eluido -
con acetato de etilo) proporciona como el primer isómero en -
5 la columna el 4-cianometil-1-(2,3-di-O-acetil-5-desoxi-beta-D
ribofuranosil)imidazol-5-carboxilato de metilo (3.2 g, 48%).
La recristalización de etanol proporciona agujas incoloras; -
punto de fusión de 123-1240 después de secar a 650 por 5 ho--
10 ras; UV $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH 1}}$ 234 nm (ϵ 8.430), $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH 7 y 11}}$ 242 nm (ϵ 11,000);
RMN ($DMSO-d_6$): δ 1.45 (d, 3, $C_5 \cdot CH_3$) $J = 6$ HZ, 2.12, 2.15 (s, 3,
 $COCH_3$), 3.85 (s, 3, CO_2CH_3), 4.2 (s, 2, CH_2), 6.39 (d, 1, H_{11}) $J=3$
Hz, 8.34 (s, 1, C_2H).

15 Análisis. Calculado para $C_{16}H_{19}N_3O_7$: C 52.60; H 5.24; N 11.50.
Encontrado: C 52.32; H 5.37; N 11.29.

La elución adicional de la columna con acetato de -
etilo proporciona el 5-cianometil-1-(2,3-di-O-acetil-5-desoxi
beta-D-ribofuranosil)imidazol-4-carboxilato de metilo (1.7 g,
20 26%. Este material fué idéntico al preparado anteriormente -
(Ejemplo III).

6-amino-3-(5-desoxi-beta-D-ribofuranosil)imidazo(4.5-c)piridin
4(5H)-ona (Compuesto 26)

25 Una mezcla de 4-cianometil-1-(2,3-di-O-acetil-5-de-
soxi-beta-D-ribofuranosil)imidazol-5-carboxilato de metilo -
(2.6 g, 7.13 mmol) y amoníaco líquido (25 ml) se calienta en
una bomba de acero (40 ml) por 2.5 horas a 1000. El amoníaco
30 se deja evaporar a la temperatura ambiente y las últimas tra-

1 zas se remueven por aplicación de vacío durante la noche. El
 residuo café verdoso se recristaliza de agua (carbón) para pro
 5 porcionar 1.3 g (68%) del nucleósido como microcristales amari
 llo claros; punto de fusión mayor de 200 \circ ; (α)_D²⁵ + 29.3 (c =
 1.06, agua); UV λ _{máx.}^{PH 1} 277 nm (ϵ 11,700), 3.17 nm (ϵ 5,980); -
 10 λ _{máx.}^{PH 7} 258 nm (ϵ 6,500), 317 nm (ϵ 7,530); λ _{máx.}^{PH} 258 nm -
 (ϵ 6,500), 317 nm (ϵ 7.280); RMN (DMSO- d_6): δ 1.35 (d, 3, C₅, -
 CH₃) J= 6Hz), 5.38 (s, 2, NH₂), 5.5 (s, 1, C₇H), 6.24 (d, 1, H₁) -
 J=4Hz, 10.62 (ancho, 1, NH).

Análisis. Calculado para C₁₁H₁₄N₄O₄: C 49.62; H 5.30; N 21.04
 Encontrado: C 49.42; H 5.28, N 20.86.

EJEMPLO X

15 5-cianometil-1-beta-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida-5'-
FOSFATO (Compuesto 27)

A una solución de cloruro de fosforilo (4.9 g, 32 .-
 mmol) y trimetilfosfato (40 ml) (enfriada a 0 \circ con un baño de
 20 hielo) se agrega, con agitación, el compuesto 22 en polvo -
 (2.26 g, 8 mmol). La suspensión se agita a 0 \circ (protegiendo de
 la humedad) por 4 horas. La completa disolución se obtiene den
 tro de 0.5 horas. El análisis Tlc (alícuota hidrolizada con -
 agua, gel de sílice, acetonitrilo-cloruro de amonio 0.2M; 3:1)
 25 indica una conversión completa y limpia del nucleósido en el
 nucleótido. La solución beige clara se agrega en gotas an un -
 frasco de agitación vigorosa de éter anhidro (400 ml). El -
 éter se decanta y se agrega éter adicional (250 ml) al jarabe
 30 residual. Después de agitar por 10 minutos, el éter se decan-



26

- 29 -

1 ta. Este procedimiento se repite una vez más con éter adicio-
nal (250 ml). El jarabe residual se disuelve en hielo picado -
(aprox. 50 g) y la solución luego se extrae con cloroformo -
5 (2 x 50 ml). La solución acuosa se deja reposar durante la no-
che a la temperatura ambiente, y luego se ajusta el pH en 8 -
con una solución de hidróxido de sodio 1N y se coloca en una
columna de Bio-Rad AG-1x8 (forma de formato, malla 50-100, -
50 ml). La columna se lava primero con agua (250 ml) y luego con
10 un gradiente de ácido fórmico 0.2M a 0.5M (1 litro cada vez).
El producto aparece después de que 1 litro del gradiente ha -
pasado la columna. El producto contiene fracciones que se re-
cogen y evaporan bajo presión reducida hasta un pequeño volu-
15 men. La adición de etanol (100 ml) proporciona el fosfato de
seado como un polvo blanco (1.61 g, 53%) después de lavar su-
cesivamente con etanol y éter y secar a 100°C por 5 horas; pun-
to de fusión mayor de 160°C; $(d)_{25}^{25} -27.5$ (c = 1.06, 0.1 NaOH N)
20 $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH 1}}$ 213 nm (ϵ 10,100); $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH 7}}$ 235 (8,750); $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH 11}}$ 238 (7,410)
RMN (DMSO- d_6): δ 5.72 (d, 1, J=4 Hz, H₁) 8.8 (s, 1, C₂H).

Análisis. Calculado para C₁₁H₁₅N₄O₈P.H₂O:
C 34.74; H 4.50; N 14.73.
Encontrado: C 35.21; H 4.39; N 14.98.

25 6-amino-1-beta-D-ribofuranosilimidazol(4,5-c)piridin-4-(5H)-
ona-5'-fosfato (3-desaza-5'-ácido quasílico, Compuesto 29)

Una solución del compuesto 27 (1.09 g, 3 mmol) y -
agua (50 ml) se ajusta a un pH de 10.0 con carbonato de sodio
30 al 10% y se refluja por 40 minutos. La solución amarillo cla-



1 ra se ajusta a un pH de 6.5 con Dowex 50 (H⁺) y se coloca en
una columna de Bio-Rad-AG-1x8 (forma de formato, malla de 50-
100, 40 ml). La columna se lava primero con agua (250 ml) y -
5 luego con un gradiente de ácido fórmico 0.2M a 0.5M (1 litro
cada uno). Este producto aparece después que ha pasado 1 li-
tro de gradiente por la columna. Se combinan las fracciones -
que contienen al producto y se evaporan a un pequeño volumen.
La adición de etanol (150 ml) precipita un polvo café claro, -
10 el cual se filtra y se lava sucesivamente con etanol y éter -
para proporcionar 0,49 g (45%) del compuesto 29. Punto de fu-
sión mayor de 180^o con descomposición, después de secar a 100^o
por 12 horas; $(\chi)_D^{25} -11.4$ (C=1.06, agua); $\lambda_{\text{max.}}^{\text{pH } 1} 287 \text{ nm}$ (8,400)
15 306 (sh) (4,9030); $\lambda_{\text{max.}}^{\text{pH } 7} 272 \text{ (8,400), } 303 \text{ (6,380)}$; $\lambda_{\text{max.}}^{\text{pH } 11} 272 -$
 $(8,130), 303 \text{ (6,090)}$; RMN (D₂O): 5.89 (d, 1, J=4 Hz H₁), 9.00
(1, s, C₂H).

Análisis Calculado para C₁₁H₁₅N₄O₈P: C 36.47; H 4.17; N 15.47.

Encontrado: C 36.22; H 4.29; N 15.21

EJEMPLO XI

6-amino-1-beta-D-ribofuranosilimidazo(4,5-c)piridin-4-(5H)-ona
5'-fosfato (3-desaza-5'-ácido guanílico, (Compuesto 29))

25 A una solución de cloruro de fosforilo (2.82 g, -
18.44 mol) y trimetilfosfato (11.5 ml) (enfriado a 0^o en un -
baño de hielo) se agrega el compuesto 11 en polvo (1.3 g, 4.61
mmol). La suspensión se agita por 10 horas a 0^o (protegiendo-
la de la humedad). La solución ambar se agrega en gotas a un
30 frasco para agitación vigorosa de éter anhidro (250 ml). El -



1 éter se decanta y se agrega éter adicional (150 ml) al precipitado de color beige. Después de agitar por 0.5 horas, el éter se decanta y se repite el procedimiento una vez más con éter adicional (150 ml). El precipitado se filtra, se lava con éter y luego se disuelve en agua de hielo (aprox. 30 g). La solución acuosa se deja reposar a la temperatura ambiente durante la noche, se ajusta el pH en 8 con NaOH 1N, y se coloca sobre una columna de Bio-Rad AG 1x8 (forma de formato, malla de 50-100, 15 ml). Después de lavar con agua (150 ml), la columna se eluye con un gradiente de ácido fórmico 0.2M a 0.5M (500 ml cada uno, 15 ml de fracciones son recogidas). Las fracciones 20-75 se combinan y se reducen a un pequeño volumen al vacío. La adición de etanol (150 ml) precipita el compuesto 29 el cual se filtra, se lava con etanol y éter y se seca bajo alto vacío, a 100°C, por 12 horas (0.5 g, 30%). El material fué idéntico al compuesto 29 preparado en el Ejemplo X.

20 6-amino-3-beta-D-ribofuranosilimidazo(4,5-c)piridin-4(5H)-ona 5'-fosfato Compuesto 30)

Una mezcla de 6-amino-3-beta-D-ribofuranosilimidazo(4,5-c)-piridin-4-(5H)-ona en polvo (564 mg, 2 mmol), cloruro de fosforilo (612 g, 4 mmol) y trimetilfosfato (10 ml) se agita a 0°C por 3 horas. El análisis (alícuota hidrolizada con agua, gel de sílice, isopropanol/hidróxido de amonio al 28%/agua, 7:1:2) indica una conversión completa y limpia del nucleosido al nucleótido. La solución de color beige claro, fría,



1 se agrega en gotas a un frasco de agitación vigorosa con éter
anhidro frío (250 ml). Después de agitar por 10 minutos, el -
éter se decanta. Este procedimiento se repitió una vez más -
con éter adicional (125 ml). El precipitado blanco se filtró,
5 se lavó con éter y luego se disolvió en agua de hielo /50 g). La
solución acuosa se ajusta a un pH de aprox. 8.5 con hidróxido
de sodio 1N y se colocó en una columna de Bio-Rad AG 1x8 (for
ma de formato, malla de 50-100, 20 ml). Después de lavar con
10 agua (500 ml). La columna se eluye con un gradiente de agua -
(300 ml) a ácido fórmico 1.0M (300 ml). Se combinan las frac
ciones conteniendo el producto y se evaporan al vacío. La cris
talización de etanol-agua proporciona el fosfato como crista
15 les blancos (400 mg de dos cosechas, 55%); punto de fusión ma
yor de >200° después de secar a 100° por 5 horas; $(n_D^{25} + 92.2$
 $(c=1, H_2O)$; UV: $\lambda_{m\acute{a}x.}^{pH 1}$ 277 nm (ϵ 10,720), 316 nm (ϵ 5,370);
 $\lambda_{m\acute{a}x.}^{pH 7}$ 258 nm (ϵ 5,722), 316 nm (ϵ 6,700); $\lambda_{m\acute{a}x.}^{pH 11}$ 258 nm (ϵ 5,722 (
20 316 nm (ϵ 6.700) Rf (gel de sílice, isopropanol/hidróxido de
amonio/agua, 7:1:2) = 0.20; Rf (gel de sílice, acetonitrilo/
cloruro de amonio 0.2M, 3:1) = 0.24.

EJEMPLO= XII

25 5-cianometil-1-beta-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida-fos
fato 3",5'-cíclico (Compuesto 28)

A una mezcla de 5-cianometil-1-beta-D-ribofuranosil
imidazol-4-carboxamida-5'-fosfato (1.5 g, 4.15 mmol), 4-morfo
lin-N,N'-díciclohexilcarboxamidina (1.22 g, 4.15 mmol) y piri
30 dina seca (100 ml) se evapora al vacío. El jarabe residual se



- 33 -

1 coevapora varias veces con piridina seca adicional (75 ml ca-
da vez). El jarabe se disuelve en piridina seca (150 ml) y se
agrega en gotas (por un período de 1 hora) a través de un con-
5 densador de reflujo, dentro de una solución anhidra de diciclo-
hexilcarbodiimida (4.28 g, 20.75 mmol) en piridina seca (300
ml). La solución se refluja 2 horas más y se agrega agua -
(50 ml). Después de 8 horas, la solución se evapora al vacío
y se agrega agua (50 ml) y éter (50 ml) al residuo. La capa -
10 acuosa se separa, se extrae con 2x100 ml de éter, se ajusta -
a un pH de aprox. 8 con hidróxido de amonio concentrado y se
coloca sobre Bio-Rad AG 1x8 (malla de 50-100) en columna de -
formato (40 ml). La columna se lava primero con agua (500 ml),
15 luego con un gradiente de ácido fórmico 0.75M a 1.50M (1 li-
tro cada uno). El producto aparece después de que 1 litro de
gradiente ha pasado por la columna. Las fracciones contien-
do el producto se combinan y se evaporan al vacío hasta un pe-
queño volumen. La adición de etanol proporciona el fosfato cí-
20 clico deseado como un polvo de color beige (500 mg) 35% des-
pués de lavar sucesivamente con etano y éter y secar a 100°
por 5 horas; punto de fusión mayor de 180°; UV: $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH 1}}$ 215 nm
 $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH 7}}$ 234 nm $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH 11}}$ 237 nm; Rf (gel de sílice, isopropanol/
25 hidróxido de amonio/agua, 7:1:2) = 0.57, Rf (gel de sílice, -
acetoniitrilo/cloruro de amonio 0.2M, 3:1) = 0.56.

6-amino-1-beta-D-ribofuranosilimidazo(4,5-C)piridin-4-(5H)-ona
fosfato 3',5'-cíclico (Compuesto 31)

30



1 Método A. Una solución de 5-cianometil-1-beta-D-ri-
bofuranosilimidazol-4-carboxamida-fosfato 3',5'-cíclico (Com-
puesto 28) (344 mg, 1 mmol) y agua (25 ml) se ajusta a un pH
de 10.0 con carbonato de sodio al 10% y se refluja por 40 mi-
5 nutos. La solución amarilla se ajusta a un pH de 6.5 con Do--
wex 50 (H⁺) y se coloca sobre una columna de Bio-Rad AG 1x8 -
(forma de formato, malla de 50-100, 25 ml). La columna se la-
va primero con agua (250 ml) y luego con un gradiente de áci-
do fórmico 0.75M (1 litro) a 1.5M (1 litro). Las fracciones -
10 conteniendo el producto se combinan y se evaporan al vacío -
hasta un pequeño volumen. La adición de etanol precipita el -
fosfato cíclico al cual se filtra, se lava con etanol y éter
y se seca al vacío a 100° por 12 horas (150 mg, 44%); punto -
15 de fusión mayor de 200° con descomposición; UV $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH 1}}$ 285 nm,
306 nm; $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH 7}}$ 271 nm, 302 nm; $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH 11}}$ 271 nm, 303 nm; Rf -
(gel de sílice, isopropanol/hidróxido de amonio/agua, 7:1:2)
= 0.44; Rf (gel de sílice, acetonitrilo/cloruro de amonio -
20 0.2M 3:1) = 0.41.

Método B. Una mezcla de 6-amino-1-beta-D-ribofurano
silimidazo(4,5-c)-piridin-4-(5H)-ona-fosfato (Compuesto 29) -
(1.04 mg, 3.0 mmol), 4-morfolino-N,N'-diciclohexilcarboxamidi-
25 na (8.79 g, 3 mmol) y dimetilformamida seca (150 ml) se evapo-
ra al vacío. El jarabe residual se eoevapura varias veces con
dimetilformamida adicional (50 ml cada vez). El jarabe se di-
suelve en dimetilformamida seca (150 ml) y se agrega en gotas
30



1 (por un período de 1 hora), a través de un condensador de re-
flujo, dentro de una solución anhídrica refluente de diciclohexil-
xilcarbodiimida (3.09 g, 15 mmol) y piridina seca (250 ml), La
solución se refluja 2 horas más y se agrega agua. Después de -
5 8 horas, la solución se evapora al vacío y se agrega agua -
(50 ml) y éter (50 ml) al residuo. La capa acuosa se separa,
se extrae con éter, se ajusta a un pH de 8 con hidróxido de -
amonio concentrado y se coloca sobre una columna de formato -
10 (35 ml) de Bio-Rad AG 1x8 (malla de 50-100). La columna se la
va primero con agua (500 ml) y luego con un gradiente de áci-
do fórmico 0.75M (1 litro) a 1.5M (1 litro). Las fracciones -
conteniendo el producto se combinan y evaporan al vacío hasta
15 una pequeño volumen. La adición de etanol precipita el fosfato
cíclico (412 mg, 40%). Este material fué idéntico al del fos-
fato cíclico preparado en el Método A.

EJEMPLO XIII

20 5-cianometil-1-(2,3-O-isopropiliden-beta-D-ribofuranosil)imi-
dazol-4-carboxamida (Compuesto 32)

Una solución de 5-cianometil-1-beta-D-ribofuranosil
imidazol-4-carboxamida (Compuesto 10) (1.41 g, 5 mmol), aceto-
na seca (20 ml) y 2,2-dimetoxipropano (10 ml) se enfría en un
25 baño de hielo y se agita conforme se agrega ácido perclórico -
_70%, 200 mg). El baño de hielo se remueve y se agita la reac-
ción a la temperatura ambiente por 3 horas. La solución naran-
ja rojiza se ajusta a un pH de aprox. 7 con hidróxido de pota-
30

1 sio acuoso al 10% y se evapora al vacío hasta dar un jarabe
que se disuelve en cloroformo, se filtra y se coloca sobre -
una columna de gel de sílice (45 g). La elución con cloroformo-
5 metanol (20:1) proporciona el derivado de isopropilideno
(1.35 g, 84%) como una espuma blanca; RMN (DMSO- d_6): 1.39, -
1.58 (s,3,CH₃), 4.48 (s,2,CH₂), 6.00 (d,1,H₁), J=2Hz, 7.35,
7.53 (s,1,NH), 8.14 (s,1,C₂H).

Análisis. Calculado para C₁₄H₁₆N₄O₅: C 57.17; H 5.63; N 17.38
10 Encontrado: C 57.31; H 5.78; N 17.49.

5-cianometil-1-(2,3-5-tri-O-acetil-beta-D-ribofuranosil)imidazol-4-carboxamida (Compuesto 33)

15 Uns suspensión de 5-cianometil-1-beta-D-ribofuranosil-imidazol-4-carboxamida (1.41 g, 5 mmol), anhídrido acético (15 ml) y p-dimetilaminopiridina (20 mg) se agita a la temperatura ambiente por 8 horas. El análisis Tlc (gel de sílice, CHCl₃-MeOH, 4:1) indicó tres productos. Se agregó p-dimetilaminopiridina (20 mg) y anhídrido acético (5 ml) y se continuó
20 agitando a la temperatura ambiente por 36 horas. La solución se evaporó al vacío hasta una jarabe el cual se disolvió en cloroformo y se colocó sobre una columna de gel de sílice (60 g). La elución con cloroformo-metanol (20:1) proporcionó el
25 triacetato (2,0 g, 95%) como una espuma blanca; RMN (DMSO- d_6) 2.08, 2.10, 2.16 (s,3,COCH₃), 4.40 (s,2,CH₂), 6.13 (d,1,H₁), J=5Hz, 7.39, 7.58 (s,2,NH), 8.19 (s,1,C₂H).

Análisis. Calculado para C₁₇H₂₀N₄O₈: C 50.00; H 4.94; N 13.72
30 Encontrado: C 49.91; H 5.22; N 13.36.



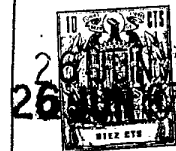
1 6-(N,N-dimetilaminometilenamino)-1-beta-D-ribofuranosilimida-
zo(4,5-c)piridin-4-(5H)ona (Compuesto 34)

Una suspensión de 3-desazaguanosina (Compuesto 11) (564 mg, 2 mmol),
5 dimetilformamida dimetilacetal (1.19 g, 10 mmol), y dimetil--
formamida (10 ml) se calentó con agitación a 80°C por 6 horas.
La solución roja profunda se evaporó al vacío hasta un jarabe
delgado y se agregó etanol, en seguida éter hasta que se obtu-
vo el punto de enturbiamiento. El enfriamiento durante la no-
10 che a 0°C proporcionó 450 mg de microcristales café (lavados
con etanol). Una segunda cosecha produjo 200 mg de microcris-
tales con la misma pureza. El rendimiento total del derivado
de dimetilformamida de 3-desazaguanosina fué de 650 mg (96%).

15 Una muestra analítica se obtuvo al disolver una por-
ción en dimetilformamida caliente y se agregó éter a la solu-
ción enfriada hasta obtenerse el punto de enturbiamiento. El
enfriamiento a 0°C durante la noche proporcionó el compuesto -
titular como microcristales amarillos; punto de fusión: 243-
20 245°C con descomposición (después de secar a 100°C por 5 horas)
 $(d)_D^{25} -78.90$ (c, 1, DMF); UV $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH 1}}$ 275 nm (sh) (ϵ 13,100), 290
nm (ϵ 14,100); $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH 7}}$ 230 nm (ϵ 14,100), 312 nm (ϵ 18,650) pH 11
233 nm (ϵ 13,450), 312 nm (18,650); RMN (DMSO- d_6): δ 2.98 (s,
25 3, CH₃), 3.08 (s, 3, CH₃), 5.70 (d, 1, H₁), J=6hz, 6.15 (s, 1, C₇H)
8.05 (s, 1), 8.11 (s, 1), 10.7 (ancho, 1, NH).

Análisis. Calculado para C₁₄H₁₉N₅O₅: C 49.84; H 5.68; N 20.76

Encontrado: C 49.74; H 5.72; N 20.73.



1 6-acetamido-1-(2,3,5-tri-O-acetil-beta-D-ribofuranosil)imidazo
(4,5-C(piridin-4-(5H)-ona (Compuesto 35))

5 Una mezcla de 3-desazoguanosina (Compuesto 11) (1.4g
4.97 μmol), anhídrido acético (13 ml) y piridina seca (20 ml) se
agitó a la temperatura ambiente por 3.5 horas. La solución se
evaporó al vacío y el residuo se coevaporó con 3 porciones de
agua. La recristalización del residuo de etanol proporcionó agu
jas color geige (1,5 g, 67%); punto de fusión: 241-242°C des--
10 pués de secar a 100°C por 5 horas; UV $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH 1}}$ 277 nm (ϵ 12,700),
297 nm (ϵ 13,400) $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH 7}}$ 268 nm (ϵ 13.200), 299 nm (ϵ 12,300),
 $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{pH 11}}$ 223 nm (ϵ 13, 700), 285 nm (10,800); RMN (DMSO- d_6): -
15 δ 1.15 (s,9,COCH₃), 6.19 (d,1,H₁), J=5Hz, 6.58 (s,1,C₇H), 8.25
(s,1,C₂H), 10.70 (ancho,1,NH) 11.5 (ancho,1,NH).

Análisis. Calculado para C₁₉H₂₂N₄O₉: C 50.66; H 4.92; N 12.44,

Encontrado: C 50.62; H 5.07; N 12,34

EJEMPLO XIV

Preparación enzimática de 3-desazoguanosina (Compuesto 11)

20 La muestra de incubación conteniendo, dentro de un -
volumen final de 1.0 ml. un tapón LM tris HCl (pH de 7.5), 0.5
ml. sal de ribosa-1-fosfato-diciclohexilamonio, una solución -
acuosa 10 nM de 3-desazaguanina (125 ml), una solución acuosa
25 1 nM (0.125 ml) (compuesto 5), 0.03 ml de suspensión enzimáti"
ca (fosforilasa nucleosídica de Sigma Chemical Co., St. Louis
Mo). y agua destilada (0.22 ml).

30 La muestra se incubó a 25°C. El espectro UV se re--
gistró sobre un espectrofotómetro Cary 14, escalonado cada 5 mi



1 nutos para seguir el cambio de absorción. Después de 20 minu-
tos, no se detectó ningún cambio. La λ_{max_1} (pH 7.5) se elevó
desde 262 nm a 270 nm y con un aumento en el coeficiente de -
extinción, la λ_{max_2} a 298 nm (pH 7.5) se convierte en un espal
5 dón. La tasa más elevada de conversión del nucleósido se en-
contró cuando la concentración de la 3-desazaguanina (Compues
to 5) era 1×10^{-4} M, la concentración de ribosa-1-fosfato era $3 \times$
 10^{-4} a 1×10^{-3} y la concentración del nucleósido de fosforila
10 sa era de 60-90 μ g/ml en la mezcla de reacción.

La confirmación adicional que el producto así obte-
nido es la 3-desazaguanosina (Compuesto 11) se hace por medio
de lo siguiente. La 3-desazaguanina (Compuesto 5) (4.5 mg, 0.05
15 nmoles) se disuelve en un tampón 0.5M Tris-HCl pH = 7.5 (300 ml).
La sal de ribosa-1-fosfato-diciclohexilamonio (42.8 mg, 0.1 -
nmoles) y el nucleósido de fosforilasa 6 mg, 24 unidades (μ g);
se agrega, y la reacción se agita a 25°C por 2 horas. El pH -
de la solución se ajusta a 4.5 con HCl y luego se pasa a través
20 de una columna de carbón 1x3 cm (malla 100-200). La columna se
lava con H₂O (200 ml), y el producto se eluye con etanol-H₂O-
NH₄OH conc. (45:45:10) (300 ml). El eluyente se evapora a seque
dad al vacío, dejando un material verde claro, amorfo.

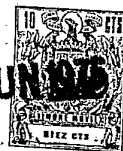
25 Rendimiento: 8.1 mg (95%), el cual se probó ser idén
tico con la 3-desazoguanosina sintética (Compuesto 11) por me
dio del espectro ultravioleta y el tlc.

En general, la 3-desazaguanina (Compuesto 5) se pue
30



1 de convertir enzimáticamente en la 3-desazaguanosina (Compues
to 11) por reacción con la enzima de fosforilasa nucleósídica
a un pH entre 5 y 9, preferiblemente de 7 a 8, con una concen
tración de enzima de 0.05 a 0.5 mg/ml, preferiblemente de -
5 0.05 a 0.1 mg/ml y a una temperatura entre 0 y 50°C, con pre-
ferencia entre 25 a 35°C, aproximadamente. Se han obtenido sa
tisfactorios resultados cuando la 3-desazaguanina está presen
te en una concentración mayor que 5×10^{-5} M, preferiblemente
10 1×10^{-4} M, y el ribosa-1-fosfato está presente en una concen-
tración de alrededor de 3×10^{-4} a 1×10^{-3} M. generalmente -
por 0.1 a 2 horas, preferiblemente de 0.5 a 1 horas se requie
ren para la reacción. La fuente de la enzima puede ser animal,
15 de tejidos o bacterias. La principal fuente bacteriana es el
E. coli y la levadura, mientras que existen una variedad de -
fuentes animales, incluyendo bazo de res, hígado de res, hígado
de becerro, timo de becerro, cerebro de mono, hígado de ca
ballo, bazo de becerro, eritrocitos humanos, piel de pescado
20 y músculos de pescado. La enzima puede ser una proteína puri-
ficada o puede estar presente en una actividad metabolizante
bacteriana o células de hongos. Estando presente en una acti-
vidad metabolizante bacteriana o células de hongos se espera
25 que el proceso de fermentación usando estas células o mutan-
tes de ellas pueda llevar a cabo la producción de la 3-desaza-
guanosina de la 3-desazaguanina.

30



1

EJEMPLO XV

En este ejemplo, los compuestos 4, 5, 10, 11, 20, -
23 y 29 se probaron para determinar su eficacia antiviral in
vivo usando el método de inhibición del efecto citopatogéni-
5 co inducido por virus (CPE) de Sidwell y colaboradores (Applied
801
Microbiology 22:797/1971). En breve el procedimiento CPE in--
cluye la suspensión del agente antiviral en un medio de culti
vo celular consistente de vitaminas, aminoácidos, suero, tam--
10 pón, penicilina, estreptomycin y un colorante indicador en -
agua. El virus suspendido en el medio de cultivo celular se -
agrega a una capa única establecida de células KB o RK-13, y
luego se agrega un volumen igual de agente antiviral en 15 " "
15 min. Las células tratadas infectadas se examinan por el micros
copio. Los controles para cada experimento incluyen células -
de control y medio de cultivo celular; virus de control (célu
las y medio de cultivo de virus y controles de toxicidad (ce
lulas y agentes químicos y medio de cultivo celular).

20

La tasa de virus (TV) en el sistema de Sidwell, des
crito en Applied Microbiology, se usó para evaluar el grado -
de significancia de la inhibición de CPE. Una tasa de virus -
mayor de 0.5 indica una actividad antiviral significativa y me
25 nor de 0.5. indica una leve actividad antibiral.

25

Los resultados de las pruebas in vivo se muestran -
en las Tablas I y II.

30

- T A B L A - I -

Actividad anti virus DNS de 6-amino-imidazo(4,5-c), piridin-4-(5H)ona y compuesto relacionados

Comp.	Nombre del Compuesto	TASA DE VIRUS							
		AV/3	HSV/1	HSV/2	VV	HCMV	MCMV	PRV	MV
5	6-amino-imidazo(4,5-c)piridin-4(5H)ona	1.1 ^x (7) [†]	1.3(18)		1.2(4)	0.3(1)	0.6(1)	0.3(1)	0.9(1)
11	6-amino-1-beta-D-ribofuranosilimidazo(4,5-c)piridin-4(5H)ona	0.8(4)	0.9(13)		0.6(7)	0.5(1)	-	0.3(1)	1.0(1)
29	6-amino-1-beta-ribofuranosilimidazo(4,5-c)piridin-4-(5H)ona 5'-fosfato	0.9(3)	1.0(2)		0.7(2)				
4	4(5)-cianometilimidazo-5(4)carboxamida	0.8(2)	0.9(6)						
10	5-cianometil-1-beta-D-ribofuranosilimidazo-4-carboxamida	0.6(3)	1.3(1)						
27	5-cianometil-1-beta-D-ribofuranosilimidazo-4-carboxamida-5'-fosfato	0.8(2)	0.5(2)		0.3(2)				
20	6-amino-3(tetrahidropiran-2-il)imidazo(4,5-c)piridin-4(5H)ona	0.8(1)							
23	6-amino(5'-desoxi-beta-D-ribofuranosil)imidazo(4,5-c)piridin-4(5H)ona	0.9(2)							

x tasa de virus --- † indica NO de pruebas-- Identificación de virus: AV/3: adonovirus, tipo 3; HSV/1: herpes simplex, tipo 1; HSV/2; herpes simplex, tipo 2; VV: vacuna; HCMV: acitomegalovirus humanos; MCMV: citomegalovirus murine; PRV virus pseudorabies; HV: virus myroma.



30 25 20 15 10 5 1

- T A B L A - II -

Actividad antiviral RMA de 6-amino-imidazo(4,5-c)piridin-4-(5H)ona y compuestos relacionados

TASA DE VIRUS

Comp.	Nombre del Compuesto	PIV/3	PIV/1	RV/1A	RV/2	RV/8	RV/13	RV/30	RV/56	IV/A	VSV
5	6-amino-imidazo(4,5-c)piridin-4(5H)ona	1.0 ^x (9) ⁺	1.0(1)	0.3(3)	1.3(3)	1.3(3)	1.2(10)	0.3(3)	1.1(3)	0.5(7)	1.3(1)
11	6-amino-1-beta-D-ribofuranosilimidazo(4,5-c)piridin-4(5H)ona	0.6(6)	0.6(1)	0.1(2)	1.2(2)	1.2(2)	1.0(11)	-	0.7(2)	0.1(5)	1.1(1)
29	6-amino-1-beta-D-ribofuranosilimidazo(4,5-c)piridin-4(5H)ona-5'-fosfato	0.8(3)	0.3(1)						0.9(3)		
4	4(5) cianometilimidazol-5-(4)-carboxamida	0.5(4)							0.6(4) ^x		

x tasa de virus

+ indica el número de pruebas

Identificación de virus: PIV/3: Parainfluenza virus, tipo 3; PIV/1: para influenza virus, tipo 1; RV/1a: rhinovirus, tipo 1A; RV/2: rhinovirus, tipo 2; RV/8: rhinovirus, tipo 8; RV/13: rhinovirus, tipo 13; RV/30: rhinovirus, tipo 30; RV/56 rhinovirus tipo 56; IV/A₀: influenza virus, tipo A₀; VSV vesicular etomatitis virus





1 Los compuestos 5 y 11 también se probaron para citotox
xicidad y se comparó con la 1-beta-ribofuranosil-1,2,4-tria--
zol-3-carboxamida. Los resultados se muestran en la Tabla III.

- T A B L A - III -

5 Citotoxicidad de la 3-desazaguanina y la 3-desazaguanosina com
parada con la 1-beta-D-ribofuranosil-1,2,4-triazol-3-carboxami
da

	<u>Com. 5</u>	<u>Com. 11</u>	<u>1-beta-D-ribofura- nosil-1,2,4-tria-- zol-3-carboxamida</u>
10 Citotoxicidad - celulas KB	1.0	1.0	3.2
Citotoxicidad - células RK-13	1.0		10.0
Citotoxicidad - células de em-- brión de pollo	3.2		3.2

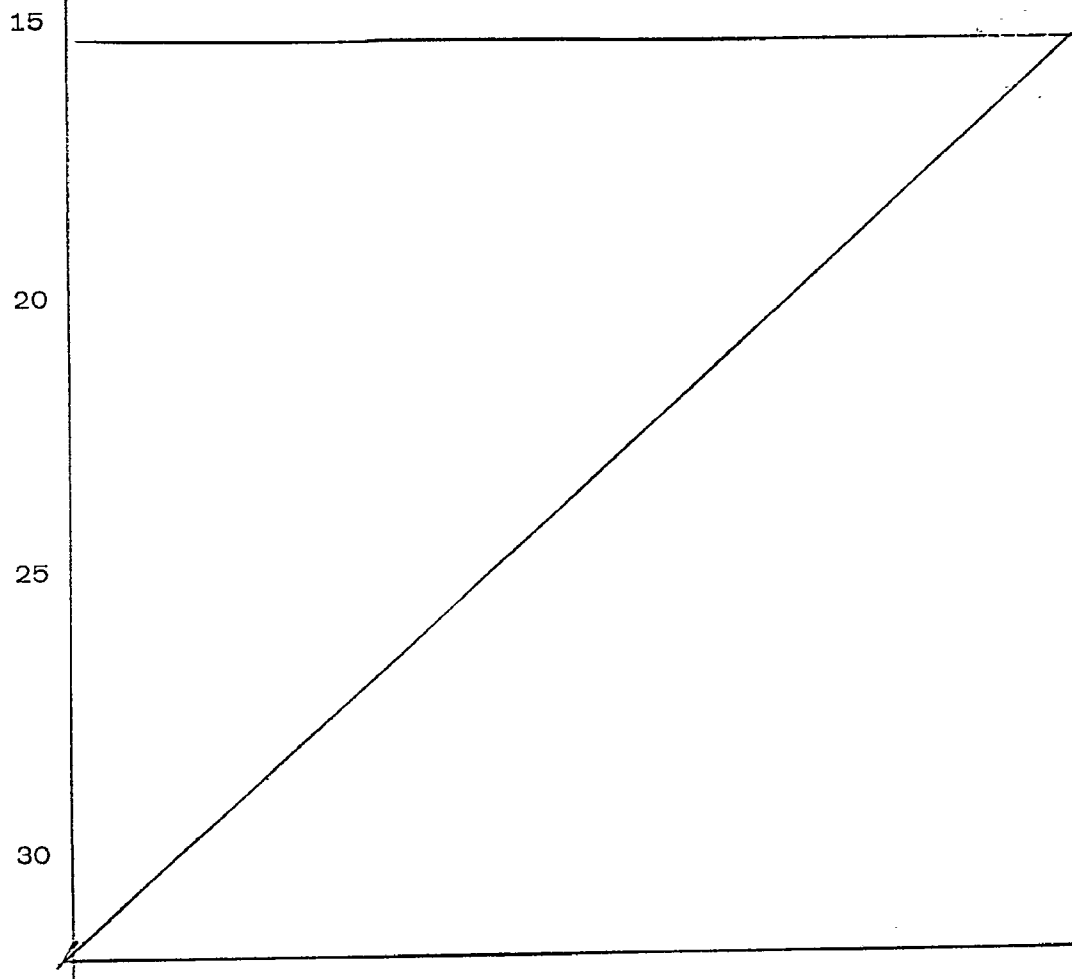
15 x C-itotoxicidad expresada como aquella que no causa visibles
cambios en las células al examinarse microscópicamente des--
pués de 72 horas de estar expuestas al compuesto a 37°C. cé-
lulas KB: adenocarcinoma humano nasofaríngeo; RK-13: pasaje
20 continuo del riñón de conejo . Células de embrión de pollo: -
células primarias derivadas de embriones de pollo picados de
9 días de edad.

EJEMPLO XVI

25 También se probó la 3-desazoguanina en su efectivivi-
dad contra los virus de influenza A₂ en un experimento animal.
En este estudio, se anestesiaron levemente ratones de la cepa
Webster tipo Suizo, hembras de 16-17 g, y se infectaron in- -
30 tranasalmente con una dosis letal de 75% (DL₇₅) de la cepa Ja

26 JUN 1970

1 pan 305 de virus de influenza A₂. Quince minutos antes de ex-
ponerlos a los virus, los ratones se trataron intraperitoneal
mente con la 3-desazoguanina o l-beta-D-ribofuranosil-1,2,4-
5 triazol-3-carboxamida, usando varias dosis de cada uno suspen-
didas en solución salina fisiológica estéril. Los ratones de
control de virus se pretrataron con solución salina únicamen-
te, y los animales del control de toxicidad se trataron con -
dosis pertinentes de cada droga, pero sólo con infección simu-
10 lada. Los animales se observaron por un período de 21 días, -
registrando las muertes ocurridas diariamente. Los resultados
de este estudio se resumen en la Tabla IV, indicando los efec-
tos contra el virus de influenza de ambos compuestos.



80 20 15 10 5 1

- T A B L A - IV -

EFFECTO DE UNA INYECCION INTRAPERITONEAL SIMPLE DE 3-DESAZAGUANINA O 1-BETA-D-RIBOFURANOSIL-1,2,4-TRIAZOL-3-CARBOKAMIDA SOBRE LAS INFECCIONES DE LA VIRUS DE INFLUENZA A₂, EN RATONES

Druga	Dosis (mg/kg)	Control de Toxicidad supervivientes/total	Supervivientes/total	Aumento de su pervivencia p	Tiempo de su pervivencia medio ^c (días)	Aumento del tiempo de su pervivencia ^d
3-desazaguanina (Compuesto 5)	400	0/5	1/10	-	9.3	0.05
	200	3/5	2/10	-	9.7	0.05
	100	5/5	5/10	0.1	9.0	0.05
1-beta-D-ribofuranosil-1,2,4-triazol-3-carboxamida	800	5/5	1/10	-	9.0	0.05
	400	5/5	2/10	-	11.4	0.01
	200	5/5	4/10	0.2	9.3	0.05
Solución salina	-	-	4/20	-	7.8	-

a supervivientes al día 21

b probabilidad (análisis de chi cuadrado)

c animales que murieron en o antes del día 21

d probabilidad (prueba t)



26 JUN 1955



1

EJEMPLO XVII

5

10

15

20

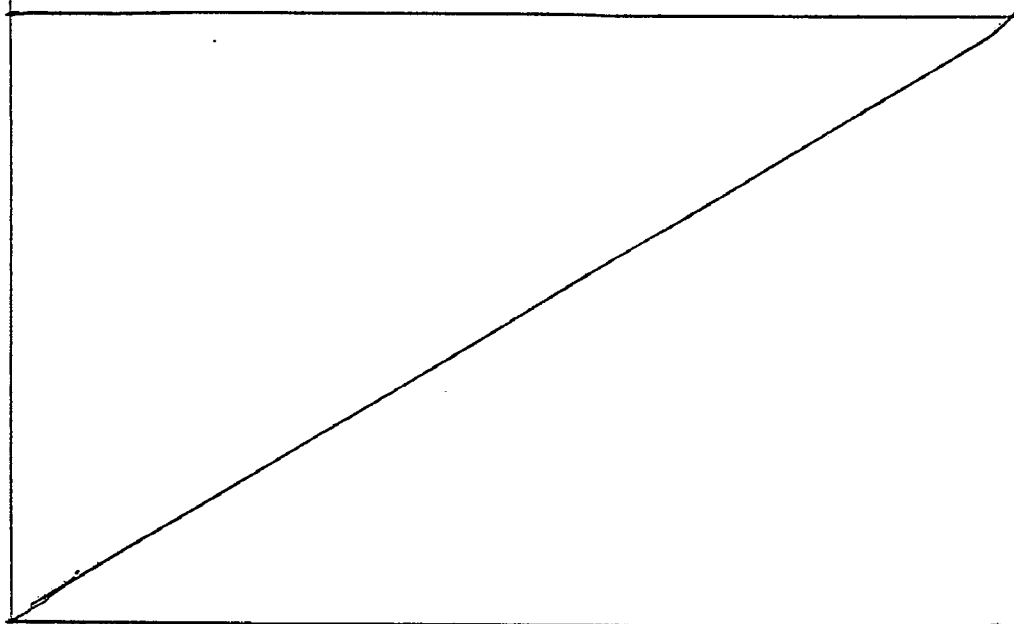
25

30

En este ejemplo se probó el compuesto 5 en su actividad contra tumores en ratones. El compuesto 5 se encontró ser citotóxico a células Hela y L1210 en cultivos de tejidos.

Una concentración de 10^{-5} M del compuesto 5 causó inhibición del 50% de la incorporación de 3 H-timidina y 3 H-uridina en las fracciones insolubles en ácido de las células L1210 en el cultivo celular. La Tabla V muestra que en el sistema de leucemia L1210, el compuesto 5 (DL_{10} , 500 mg/kg) a una dosis (inyecciones i.p.) de 20 mg/kg (qd, 1-9), 40 mg/kg (qd, 1-9) y 80 mg/kg (qd, 1-9), el aumento del tiempo de vida de los ratones hembras BDF₁ fué de 32, 43 y 63 por ciento, respectivamente. Se incluyó la Ara-C (citoxina arabinosido) como el normal.

El compuesto 5 a una dosis (inyección intraperitoneal) de 40 mg/kg (qd, 1-7) también proporcionó una inhibición de 75 y 93% del crecimiento de implantes subcutáneos de adenocarcinoma 755 en ratones hembras C 57 Blk/6.





- 48 - JUN 1975

1
5
10
15
20
25
30

- T A B L A - V -

ACTIVIDAD DEL COMPUESTO 5

CONTRA LEUKEMIA L1210 EN RATONES HEMBRAS BDF,

Tratamiento (i.p.)	Supervivientes en promedio (días)	peso (g)	T/C
Control, salina	8.2	+ 2.2	-
Compuesto 5			
20 mg/kg, qd(1-9)	10.83	+ 2.0	1.32 (0/6)
40 mg/kg, qd(1-9)	12.00	+ 0.4	1.43 (1/6)
80 mg/kg, qd(1-9)	13.33	+ 1.7	1.63 (0/6)
Ara C			
40 mg/kg, qd (1-9)	17.33	- 0.2	2.11 (0/6)

Todos los animales se inocularon (i.p.) con células leucémicas en una cantidad de 10^5 . El tratamiento se comenzó 24 horas después del trasplante. Los números entre paréntesis indican la supervivencia después del día 21.

Se apreciará de los Ejemplos XV y XVI que la 3-desazoguanina (Compuesto 5) y la 3-desazoguanosina (Compuesto 11) han mostrado un amplio espectro de actividad antiviral y que son particularmente efectivos contra los virus de las enfermedades respiratorias. En vista de la estructura similar de la 3-desazoguanina y la 3-desazoguanosina y la solubilidad aumentada usual de las sales de los compuestos de piridina activos, las sales de adición con ácidos también se espera que exhiban tal actividad antiviral.

26 JUN 1975



- 49 -

1 Los compuestos 5 y 14 también han demostrado una
actividad antibacterial in vitro contra E. Coli (gram-negati-
vo) y estafilococos aureus (gram positivos), y el compuesto
23 muestra una actividad contra estafilococos aureus (gram-
5 positivos).

Los compuestos de esta invención también poseen
otras propiedades medicinales. Se deberá apreciar también que
se pudieron dar aquí ejemplos de experimentos adicionales de
los compuestos de esta invención, tanto en la preparación co-
10 mo actividad, pero no fué posible debido a la brevedad de la
descripción, desde luego los expertos en la materia podrán
apreciar fácilmente y entender el alcance completo de la in-
vención por medio de las revelaciones aquí contenidas.

15

 N O T A

La presente patente de invención, comprende las
siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para la preparación de 3-desaza-
20 zaguana y sus derivados, caracterizado porque para preparar
6-amino-imidazo (4,5-c) pirimidin-4(5)-ona, (3-desazaguana)
comprende las fases de hacer reaccionar el 4(5)-acetamido-2-
imidazol-5(4)-carboxilato de metilo, bajo condiciones de re-
flujo, con un agente deshidratante para proporcionar el 4(5)-
25 cianometil imidazol-5(4)-carboxilato de metilo, calentar di-
cho compuesto de cianometilo a una temperatura de 100 a 150º
C, aproximadamente, en la presencia de amoníaco líquido, pa-
ra proporcionar la 4(5)-cianometilimidazol-5(4)-carboxamida,
y refluja subsecuentemente dicha cianometil-carboxamida, en
30



1 la presencia de un carbonato de metal alcalino suministrar la 3-desazoguanina.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el cianometil-carboxilato se trata con NH_4Cl en un alcohol alifático y en la presencia de amoníaco, a una temperatura de 100 a 150°C, aproximadamente para suministrar la 3-desazoguanina.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque para preparar la 6-amino-1-beta-D-ribofuranosilimidazo(4,5-c) piridin-4(5)-ona o sea la 3-desazaguanosina, la 3-desazoguanina se hace reaccionar con la enzima de Nucleósido-Fosforilasa, en la presencia de ribosa-1-fosfato, a un pH de 5 a 9, aproximadamente, y a una temperatura de 0 a 50°C, aproximadamente.

4.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque la enzima está presente con una concentración de 0.05 a 0.5 mg/ml, aproximadamente.

5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque la enzima está presente con una concentración de 0.05 a 0.1 mg/ml, aproximadamente.

6.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque la 3-desazoguanina está presente con una concentración de al menos $5 \times 10^{-5}\text{M}$ y el citado ribosa-1-fosfato está presente con una concentración de 3×10^{-4} a $1 \times 10^{-3}\text{M}$, aproximadamente.

7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque el pH se encuentra entre 7 y 8, aproximadamente, y la temperatura entre 25 y 35°C, aproximadamente.

30

26 JUN 1975



- 51 -

1 8.- Procedimiento según las reivindicaciones
precedentes, caracterizado porque para preparar la 6-amino
-1-(Z)-imidazo(4,5-c)piridin-4-ona o la 6-amino-3-(Z)-imida-
5 zo(4,5-c) piridin-4-ona, en donde Z representa beta-D-ribo-
furanosilo o 5-desoxi-beta-D-ribofuranosilo, la 3-desazagua-
nina es sililada por reacción con el hexametildisilano,
bajo condiciones de reflujo, y la 3-desazaguanina sililada
así producida se hace reaccionar adicionalmente con un halu-
10 ro de (ribofuranosilo o 5-desoxi-ribofuranosilo) con el gru-
po amino protegido, C₁ a C₈, en la presencia de un solvente
no hidroxilado.

9.- Procedimiento según la reivindicación 8,
caracterizado porque la etapa de silación se lleva a cabo
en la presencia de sulfato de amonio como catalizador.

15 10.- Procedimiento según la reivindicación 8,
caracterizado porque el solvente no hidroxilado es acetoni-
trilo y dicha etapa de reacción adicional se lleva a cabo
a una temperatura entre 20 y 25°C, aproximadamente.

20 11.- Procedimiento según las reivindicaciones
precedentes, caracterizado porque para preparar la 6-amino-
1-(Z)-imidazo(4,5-C-)piridin-4-ona y la 6-amino-3-(Z)-imida-
zo(4,5-c)-piridin-4-ona, en donde Z representa beta-D-ribo-
furanosilo o bien 5-desoxi-beta-D-ribofuranosilo, comprende:

25 un primer paso de reacción en donde el 4(5)-cia-
nometilimidazol-5-(4)carboxilato de metilo se hace reaccio-
nar con una (ribofuranosa- o 5-desoxiribofuranosa - protegi-
da, en la presencia de un catalizador ácido, a una tempera-
tura de 160 a 200°C, aproximadamente, para formar el 4-meto-
30 xicarbonil-1-(Z-protégida)-imidazol-5-acetonitrilo y el 5-

26 JUN 1975



- 52 -

1 metoxycarbonil-1(Z-protégida)-imidazol-4-acetonitrilo; y un
segundo paso de reacción en donde los productos del primer
paso de reacción se hacen reaccionar con amoníaco, a una
temperatura de 20 a 150°C, aproximadamente.

5 12.- Procedimiento según la reivindicación 11,
caracterizado porque cuando el catalizador ácido es ácido
cloroacético o bis(paranitrofenil)fosfato la temperatura es
de 160 a 190°C aproximadamente.

10 13.- Procedimiento según la reivindicación 11,
caracterizado porque el amoníaco se encuentra presente como
amoníaco líquido o amoníaco disuelto en un alcohol alifáti-
co.

15 14.- Procedimiento según las reivindicaciones
precedentes, caracterizado porque para preparar 6-amino-1-
(Z)-imidazo(4,5-c)piridin-4-ona y 6-amino-3-(z)imidazo(4,5-
c)-piridin-4-ona, en donde Z representa beta-D-ribofuranosi-
lo, 5-desoxi-beta-D-ribofuranosilo o tetrahidropirani-
lo, comprende:

20 un primer paso de reacción en donde se hace
reaccionar el 4(5)-cianometilimidazol-5(4)-carboxilato de
metilo con hexametildisilizano, a temperatura de reflujo,
para formar un producto sililado;

25 un segundo paso de reacción en donde el produc-
to sililado se hace reaccionar con acilo C₁ a C₉ (ribofura-
nosa o 5-desoxi-ribofuranosa) protegida o bien con dihidro-
pirano, en la presencia de un catalizador ácido Lewis y un
solvente no hidroxilado, a una temperatura entre 20°C y la
temperatura de reflujo, para formar el 5-cianometil-1-(Z)-
imidazol-4-carboxilato de metilo y 4-cianometil-1-(Z)imida-
30

26 JUN 1975

1

5

10

15

20

25

30

zol-5-carboxilato de metilo; y

un tercer paso de reacción en donde se hacen reaccionar los productos del segundo paso de reacción con amoníaco y son aislados, o bien

un cuarto paso de reacción en donde los productos del tercer paso de reacción se hacen reaccionar con una base débil.

15.- Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque el catalizador ácido Lewis es cloruro estánnico, el solvente es 1,2-dicloroetano y la temperatura se encuentra entre 20 y 25°C, aproximadamente.

16.- Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque el primer paso de reacción se lleva a cabo en la presencia de sulfato de amonio como catalizador.

17.- Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque el amoníaco está presente como amoníaco líquido o bien amoníaco disuelto en un alcohol alifático.

18.- Procedimiento según la reivindicación 14, caracterizado porque la base débil es el carbonato de sodio.

19.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque para preparar el 6-amino-1-(Z)imidazo(4,5-c)piridin-4-ona y 6-amino-3-(Z)-imidazo(4,5-c)-piridin-4-ona, en donde Z representa beta-D-ribofuranosilo o 5-desoxi-beta-D-ribofuranosilo, comprende:

un primer paso de reacción en donde el 4(5)-cianometilimidazol-5(4)-carboxilato de metilo se hace reaccionar con hexametildisilizano, a temperatura de reflujo, para formar un producto sililado;

un segundo paso de reacción en donde el produc-



1 to sililado así formado, se hace reaccionar con acilo C₁-C₈-
(ribofuranosilo o 5-desoxiribofuranosilo)-haluro protegido,
en la presencia de un solvente no hidroxilado, a una tempe-
ratura entre 20^u°C y la temperatura de reflujo, para formar el
5 4-cianometil-1-(Z)-imidazol-5-carboxilato de metilo y el 5-
cianometil-1-(Z)-imidazol-4-carboxilato de metilo; y

un tercer paso de reacción en donde los produc-
tos del segundo paso de reacción se hacen reaccionar con amo-
niaco a una temperatura de 20 a 150°C, aproximadamente, y
10 luego son aislados, o

un cuarto paso de reacción en donde los produc-
tos del tercer paso de reacción se hacen reaccionar con una
base débil.

20.- Procedimiento según la reivindicación 19,
15 caracterizado porque el primer paso de reacción se lleva a
cabo en la presencia de sulfato de amonio como catalizador.

21.- Procedimiento según la reivindicación 19,
caracterizado porque el solvente en el segundo paso de reac-
ción es acetonitrilo y la temperatura se encuentra entre 20
20 y 25°C, aproximadamente.

22.- Procedimiento según la reivindicación 19,
caracterizado porque el amoníaco se encuentra presente como
amoníaco líquido o bien amoníaco disuelto en un alcohol
alifático.

23.- Procedimiento según la reivindicación 19,
25 caracterizado porque la base débil es el carbonato de sodio.

24.- Procedimiento según las reivindicaciones
precedentes, caracterizado porque para preparar el 6-amino-1-

26 JUN 1970



1 beta-D-ribofuranosilimidazo(4,5-c)piridin-4-(5H)-ona 5'-fosfato, 6-amino-3-beta-D-ribofuranosilimidazo(4,5-c)piridin-4(5H)-ona-5'-fosfato y 5(4)-cianometil-1-beta-D-ribofuranosilimidazol-4(5)-carboxamida-5'-fosfato, comprende:

5 un primer paso de reacción en donde el 6-amino-1-beta-D-ribofuranosilimidazo(4,5-c)piridin-4(5H)-ona, 6-amino-3-beta-D-ribofuranosilimidazo(4,5-c)piridin-4(5H)-ona o 5(4)-cianometil-1-beta-D-ribofuranosilimidazol-4(5)-carboxamida, se protegen de la humedad y se hacen reaccionar con
10 cloruro de fosforilo en trimetilfosfato a una temperatura entre -20 a 30°C.

un segundo paso de reacción en donde el producto del primer paso es hidrolizado para formar el 6-amino-1-beta-D-ribofuranosilimidazo(4,5-c)piridin-4(5H)-ona-5'-fosfato, 6-amino-3-beta-D-ribofuranosilimidazo(4,5-c)piridin-4(5H)-ona 5'-fosfato o 5(4)cianometil-1-beta-D-ribofuranosilimidazol-4(5)-carboxamida-5'-fosfato, los cuales son aislados o
15 bien

un tercer paso en donde el 5(4)-cianometil-1-beta-D-ribofuranosilimidazol-4(5)-carboxamida-5'-fosfato se trata con una base débil para formar el 6-amino-1-beta-D-ribofuranosilimidazo(4,5-c)piridin-5(5H)-ona-5'-fosfato o el 6-amino-1-beta-D-ribofuranosilimidazo(4,5-c)piridin-4(5H)-ona-5'-fosfato o el 6-amino-3-beta-D-ribofuranosilimidazo(4,5-c)piridin-4(5H)-ona-5'-fosfato.
20
25

25.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque para preparar el 6-amino-1-beta-D-ribofuranosilimidazo(4,5-c)piridin-4(5H)-ona fosfato 3'-5'-cíclico, el 6-amino-3-beta-D-ribofuranosilimidazo(4,5-c)
30

26 JUN 1975



- 56 -

1 piridin-4(5H)-ona-fosfato 3'-5' -cíclico o el 5(4)-cianometil
-1-beta-D-ribofuranosilimidazo-4(5)-carboxamida-fosfato 3' -
5' -cíclico, comprende:

5 un primer paso de reacción en donde el 6-amino-1-
beta-D-ribofuranosilimidazo(4,5-c)piridin-4(5H)-ona-5' -fosfa
to, el 6-amino-3-beta-D-ribofuranosilimidazo(4,5-c)piridin-4
(5H)-ona-5' -fosfato o el 5(4)-cianometil-1-beta-D-ribofura-
nosilimidazo-4(5)-carboxamida-5' -fosfato, "se convierten en
la sal de 5' -fosfato;

10 un segundo paso de reacción en donde el producto del
primer paso de reacción se trata con diciclohexilcarbodiimi-
da en piridina, a una temperatura desde la ambiente a la de
reflujo, para formar el 6-amino-1-beta-D-ribofuranosilimidazo
(4,5-c)piridin-4(5H)-ona-fosfato 3'-5'-cíclico, el 6-amino-
15 3-beta-D-ribofuranosilimidazo (4,5-c)piridin-4(5H)-ona-fosfa
to 3'-5' -cíclico o el 5(4)-cianometil-1-beta-D-ribofuranosi-
limidazo-4(5)-carboxamida-fosfato 3' -5' -cíclico, que son -
aislados o bien

20 un tercer paso en donde el 5(4)-cianometil-1-beta-
D-ribofuranosilimidazol-4(5)-carboxamida-fosfato 3' -5' -
cíclico se trata con una base débil para formar el 6-amino-
1-beta-D-ribofuranosilimidazo (4,5-c)piridin-4(5H)-ona-fosfa
to 3' -5' -cíclico o el 6-amino-3-beta-D-ribofuranosilimida-
zo (4,5-c)piridin-4(5H)-ona fosfato 3' 5' -cíclico.

25 26.- Procedimiento para la preparación de 3-desaza
guanina y sus derivados.

Según se describe y reivindica en la presente memo-
ria descriptiva.

30



26 JUN 1975

- 57 -

1

Consta la presente memoria de cincuenta y siete hojas
foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 26 de Junio de 1975.

5

CARLOS ROEB
P. P.

Fdo.: Pedro ~~...~~

10

15

20

25

30