

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES

11

21

22

NUMERO	474.232
FECHA DE PRESENTACION	16-10-1978

A1

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
127147/77	21-10-1977	Japón

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION

"UN METODO PARA PRODUCIR 2,6-DIAMINONEBULARINAS"

71 SOLICITANTE (S)

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. (Case No.F-2360 A)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka, Japón

72 INVENTOR (ES)

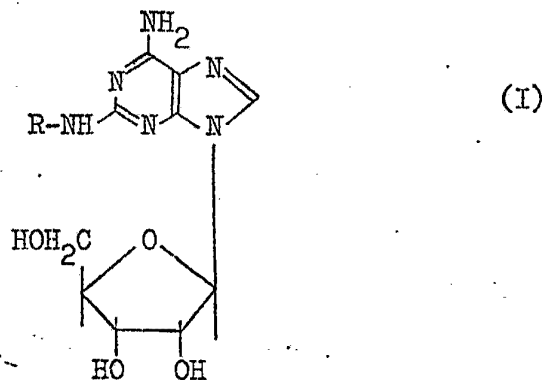
Ryuji Marumoto, Shunsuke Shima y Yoshiyasu Furukawa

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.-70.136)

1 La presente invención se refiere a un método nue
vo y mejorado para producir 2,6-diaminonebularinas. Más
particularmente, la presente invención se refiere a un mé-
todo comercialmente utilizable para producir 2,6-diaminone
5 bularinas sustituidas en N², de la fórmula

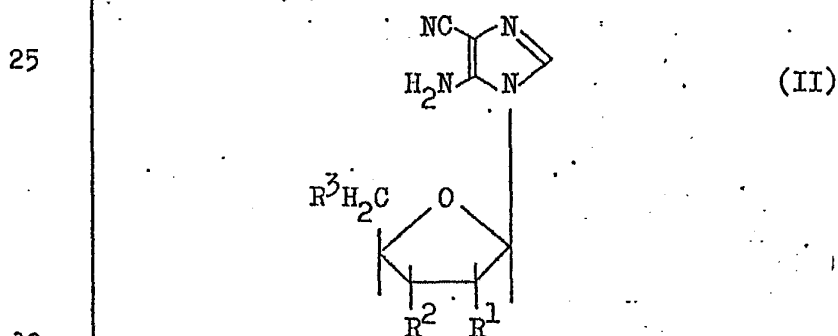


10
15 en la que R es un grupo fenilo o ciclohexilo que puede es-
tar sustituido con halógeno, alcoholo inferior o alcoxi in-
ferior y sales de las mismas.

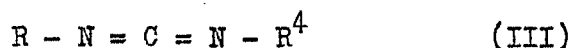
Los compuestos (I) arriba mencionados y sus sa-
les exhiben actividades excelentes como vasodilatadores co-
ronarios e inhibidores de la agregación de las plaquetas
20 y, como tales, son valiosos como vasodilatadores corona-
rios, inhibidores de la agregación plaquetaria, y simila-
res. (Como referencia puede citarse la patente de los EE.
UU. 3.936.439, expedida el 3 de febrero de 1976). Los pro-
cedimientos conocidos hasta ahora para la producción de
25 los compuestos (I) arriba mencionados son el procedimiento
que comprende hacer reaccionar una 2-halogenoadenosina con
una amina de la fórmula R-NH₂ en la que R tiene el mismo
significado que se ha definido anteriormente en esta memo-
ria, y el procedimiento que comprende las etapas de hacer
30

1 reaccionar una 2-halogenoinosina con la amina arriba men-
cionada, para preparar una amino-inosina sustituida en la
posición 2, reemplazar el grupo hidroxilo de la posición
5 6 de aquélla con un grupo reactivo (por ejemplo halógeno,
mercapto o alcoholmercapto) y someter el mismo a amonólisis
(puede citarse como referencia la patente de los EE.
UU. arriba mencionada). Sin embargo, estos procedimientos
conocidos requieren invariablemente al menos seis etapas
de reacción a partir del material inicial 5-amino-1- β -D-
10 -ribofuranosilimidazol-4-carboxamida (a la que se hace re-
ferencia de aquí en adelante como AICAr, por razones de
brevedad), la cual es un producto de fermentación, para
llegar al compuesto final (I), y dan el compuesto (I) úni-
camente con rendimientos insatisfactorios. Además, estos
15 procedimientos tienen la desventaja de implicar el uso de
compuestos intermedios que no son fáciles de manipular.

En la situación arriba mencionada de la técnica,
los autores de la presente invención realizaron extensas
investigaciones para desarrollar un método más aprovecha-
20 ble industrialmente para la producción del compuesto (I),
y han encontrado inesperadamente que el compuesto (I) pue-
de producirse con un rendimiento satisfactorio haciendo re-
accionar un compuesto de la fórmula



1 - en el que R^1 , R^2 y R^3 , independientemente unos de otros,
son un grupo hidroxilo que puede estar protegido, que es
fácil de manipular y puede prepararse con rendimiento sa-
tisfactorio por la vía de 2 ó 3 etapas a partir de AICAR,
5 con un compuesto de la fórmula



en la que R tiene el mismo significado que se ha definido
arriba y R^4 es hidrógeno o el mismo grupo que R, y si es
necesario, someter el compuesto resultante a un tratamien-
to para la separación de grupos protectores en sus grupos
10 hidroxilo. Este descubrimiento fue seguido por ulteriores
investigaciones que han culminado en el establecimiento de
la presente invención.

Así, de acuerdo con el primer aspecto de la pre-
sente invención, esta invención proporciona un método para
15 producir el compuesto (I) con buen rendimiento, que com-
prende hacer reaccionar un compuesto (II) con un compuesto
(III) y, si es necesario someter el compuesto resultante a
un tratamiento para la separación de los grupos protecto-
res.
20

De acuerdo con el segundo aspecto, la presente
invención proporciona un método para producir el compuesto
(I) con buen rendimiento en 3 ó 4 etapas por la vía del
compuesto (II) a partir de AICAR. Otros objetos de la pre-
sente invención quedarán esclarecidos a partir de la des-
25 cripción y las reivindicaciones que se presentan más ade-
lante en esta memoria.

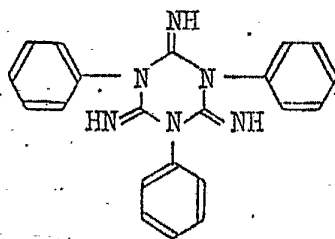
Con referencia a la fórmula (II), los grupos pro-
tectores sobre los hidroxilos protegidos para R^1 , R^2 y R^3
30 pueden ser, por ejemplo, grupos acilo derivados de ácidos

1 -carboxílicos que pueden ser alifáticos, aromáticos, hete-
rocíclicos, saturados o insaturados y que pueden ilustrar
se por los grupos acetilo, propionilo, caproílo, palmitoí
5 lo, benzoílo, toluoílo, furoílo, etc.; nitro; sulfonilo;
isopropilideno; alcoxiálcoholideno; y análogos. Entre es-
tos grupos protectores, se prefieren los grupos acilo de-
rivados de ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos
que contienen hasta 7 átomos de carbono y el grupo propio
10 nilo es el más deseable debido a las ventajas mencionadas
más adelante en esta memoria. Pueden estar protegidos la
totalidad de R^1 , R^2 y R^3 , o bien se protegen algunos de
ellos, por ejemplo R^2 y R^3 , o bien todos ellos, R^1 , R^2 y
 R^3 pueden ser hidroxilos no protegidos, siendo en el últi
15 mo caso el compuesto (II) 5-amino-1- β -D-ribofuranosil-4-
-cianoimidazol.

Haciendo referencia a la fórmula (III), R es un
grupo fenilo o ciclohexilo que puede estar sustituido con
halógeno, alcoholo inferior o alcoxi inferior. El halóge-
no puede ser por ejemplo cloro, bromo o yodo. El alcoholo
20 inferior puede ser un grupo alcoholo de cadena recta o ra-
mificado tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-bu-
tilo, terc.butilo o hexilo. Es particularmente deseable un
grupo alcoholo que contenga hasta 4 átomos de carbono. El
alcoxi inferior puede ser un grupo alcoxi de cadena recta
25 o ramificado tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi,
n-butoxi, terc.butoxi, hexoxi o similares. Son particular-
mente deseables los grupos alcoxi de hasta 4 átomos de
carbono. Los grupos fenilo y ciclohexilo pueden tener uno
o más de los sustituyentes arriba mencionados en posicio-
30 nes opcionales en los anillos respectivos.

1 R^4 en la fórmula (III), es, o bien hidrógeno o
el mismo grupo que R. Así, esta fórmula (III) abarca tan-
to cianamidas, las cuales pueden representarse también
por la fórmula tautómera RNHCN en la que R tiene el mismo
5 significado que se ha definido arriba, como carbodiimidias.
Tales cianamidas pueden obtenerse fácilmente, por ejemplo
por el procedimiento descrito en Berichte der Deutschen
Chemischen Gesellschaft 18, 3.217-3.234 (1885), o un pro-
cedimiento análogo al mismo, mientras que las carbodiimi-
10 das se pueden obtener también fácilmente, por ejemplo por
el procedimiento descrito en Journal of Organic Chemis-
try 32, 2.895 (1967) o un procedimiento análogo al mismo.

 El compuesto de la fórmula (III) en la que R es
fenilo insustituido y R^4 es hidrógeno, es decir la fenil-
15 cianamida, puede emplearse en la forma de su trímero, tal
como trifenilmelamina.



20 [Como referencia puede citarse Annalen der Chemie, 384,
350-351 (1911)], o la trifenilisolmelamina de Hofmann, que
es un compuesto molecular constituido por 2 moles de di-
25 cha trifenilmelamina y un mol de fenilcianamida [Como re-
ferencia puede citarse la bibliografía que acaba de men-
cionarse y el Berichte der Deutschen Chemischen Gesell-
schaft 18, 3.217-3.234 (1885) antes mencionado].

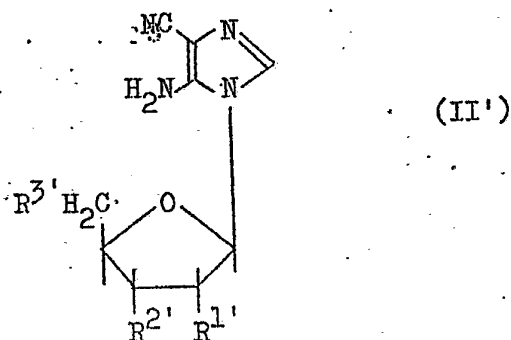
 En la reacción de un compuesto (II) con un com-
30 puesto (III) de acuerdo con esta invención, generalmente

1 es ventajoso emplear al menos un equivalente molar, prefe-
riblemente aproximadamente 2 a 5 equivalentes molares,
del compuesto (III) con respecto al compuesto (II). Gene-
ralmente, esta reacción se conduce deseablemente en pre-
5 sencia de una base. Como ejemplos de la base pueden men-
cionarse amoníaco y aminas primarias a terciarias (con in-
clusión de aminas cíclicas; y, preferiblemente, que ten-
gan puntos de ebullición bajos; por ejemplo n-propilamina,
isopropilamina, n-butilamina, trietilamina, piridina, pi-
10 colina, 2,6-lutidina, etc.), alcóxidos de sodio y de pota-
sio (por ejemplo metóxido de sodio, etóxido de sodio, me-
toxietóxido de sodio, terc.butóxido de potasio, etc.),
siendo el amoníaco la base mas ventajosa. Normalmente,
una tal base se emplea preferiblemente en una proporción
15 de aproximadamente 10 a 100 equivalentes molares con rela-
ción al compuesto (II). Generalmente esta reacción se con-
duce preferiblemente en un disolvente. El disolvente pue-
de ser cualquier disolvente orgánico que no interfiera
con la reacción considerada. Así, por ejemplo, se pueden
20 emplear con ventaja alcanoles inferiores (por ejemplo me-
tanol, etanol, propanol, etc.), tetrahidrofurano, dioxano
o dimetilformamida, así como mezclas de éstos. Generalmen-
te, esta reacción transcurre satisfactoriamente a tempera-
turas elevadas, esto es, aproximadamente 100 a 200°C, y
25 se lleva a cabo ventajosamente en un reactor hermético a
los gases.

Los grupos protectores sobre los hidroxilos pro-
tegidos del compuesto (II) se separan normalmente por sí
mismos cuando el compuesto (II) sufre la reacción con el
compuesto (III), pero, si el compuesto resultante lleva

1 todavía los grupos protectores, tales grupos se pueden se
 parar fácilmente por técnicas conocidas per se, con lo
 que se obtiene el compuesto (I) buscado. Tales técnicas
 pueden ilustrarse por el tratamiento con una base (por
 5 ejemplo amoníaco acuoso o alcóxido de metal alcalino) en
 el caso de grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos,
 reducción catalítica en el caso de nitro, o tratamiento
 con un ácido (por ejemplo ácido fórmico, ácido acético o
 ácido clorhídrico) en el caso de grupos isopropilideno.

10 Como se ha mencionado arriba, la presente inven
 ción abarca además un método para producir el compuesto
 (I) con buen rendimiento a partir de AICAR en 3 ó 4 eta
 pas por la vía de un compuesto (II) que es fácil de mani
 pular. Así, pues, la invención proporciona un método para
 15 producir un compuesto (I), que comprende someter AICAR a
 una reacción para proteger sus grupos hidroxilo, someter
 el AICAR resultante protegido en los grupos hidroxilo a
 una reacción de deshidratación para dar un compuesto de
 la fórmula



30 en la que $R^{1'}$, $R^{2'}$ y $R^{3'}$, independientemente unos de
 otros, son un grupo hidroxilo protegido, hacer reaccionar

1 el compuesto (II') resultante con un compuesto (III), bien
sea después de un tratamiento previo para separación de
los grupos protectores o sin dicho tratamiento, y, si es
necesario, someter el compuesto resultante a un tratamien
5 to para la separación de los grupos protectores.

En este procedimiento, la etapa de someter AICAR
a la reacción para proteger sus grupos hidroxilo puede con
ducirse haciendo reaccionar AICAR con un derivado reactivo
de un ácido carboxílico o ácido sulfónico, ácido nítrico,
10 una cetona, un aldehído, un ortoéster o similar que corres
ponde a los grupos protectores sobre los hidroxilos prote
gidos, $R^{1'}$, $R^{2'}$ y $R^{3'}$. Estos grupos protectores son los
mismos grupos que los grupos protectores mencionados ante
riormente en esta memoria en relación con R^1 , R^2 y R^3 . Los
15 ácidos carboxílicos empleables en esta etapa pueden ser
alifáticos, aromáticos, heterocíclicos, saturados o insatu
rados, y así, incluyen ácido acético, ácido propiónico,
ácido acrílico, ácido butírico, ácido caproico, ácido pal
mítico, ácido benzoico, ácido tolúico, ácido furónico, y
20 similares. Entre estos ácidos carboxílicos, se prefieren
los ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos que contie
nen hasta 7 átomos de carbono. Un tal ácido carboxílico se
emplea normalmente en la forma de un derivado reactivo con
respecto a su función carboxilo, tal como el haluro, por
25 ejemplo cloruro o bromuro, o anhídrido de ácido. Con res
pecto a AICAR, un tal derivado reactivo de ácido carboxíli
co se emplea deseablemente en una proporción de al menos
aproximadamente 3 equivalentes molares y, preferiblemente,
aproximadamente 5 a 15 equivalentes molares. Generalmente,
30 la reacción entre AICAR y dicho derivado de ácido carboxí-

1 lico reactivo se conduce preferiblemente en un disolvente.
Este disolvente puede ser de cualquier tipo, con la única
condición de que no interfiera con la reacción considera-
da. Por ejemplo, se pueden emplear con ventaja benceno,
5 disolventes hidrocarburoados halogenados tales como cloro-
formo, bases orgánicas tales como piridina, y disolventes
ácidos tales como los propios ácidos carboxílicos antes
mencionados. Si bien la reacción transcurre generalmente
con bastante rapidez a la temperatura ambiente, la misma
10 puede conducirse a temperaturas elevadas o reducidas con
objeto de controlar la velocidad de reacción.

La reacción de AICAr con ácido nítrico, por ejem-
plo ácido nítrico fumante, se conduce a una temperatura
comprendida entre -30°C y $+20^{\circ}\text{C}$, preferiblemente dentro
15 del intervalo de 0°C a 20°C . Es deseable emplear un gran
exceso de ácido nítrico fumante.

La reacción de AICAr con un derivado reactivo de
ácido sulfónico, tal como un cloruro de sulfonilo (por
ejemplo cloruro de metanosulfonilo o cloruro de toluensul-
20 fonilo), se conduce preferiblemente en un disolvente orgá-
nico, por ejemplo piridina, utilizando normalmente de 3 a
10 equivalentes molares de cloruro de sulfonilo con respec-
to a AICAr. Deseablemente, esta reacción se lleva a cabo a
temperaturas comprendidas en el intervalo de 10°C a 30°C .

25 La reacción de AICAr con dicho aldehído, cetona
u ortoéster se conduce permitiendo que un gran exceso, pre-
feriblemente aproximadamente 10 a 100 equivalentes mola-
res, de dicho aldehído, cetona u ortoéster actúe sobre
AICAr, preferiblemente en presencia de un catalizador áci-
do tal como un ácido mineral (por ejemplo ácido sulfúrico,
30

1 - ácido clorhídrico o ácido fosfórico), un ácido de Lewis
(por ejemplo cloruro de zinc o cloruro de aluminio) o áci-
do toluensulfónico. Si es necesario, esta reacción puede
5 conducirse en un disolvente orgánico que no interfiera con
la reacción, siendo ejemplos del disolvente N,N-dimetilfor-
mamida, dimetilacetamida, dioxano y éteres. Deseablemente,
la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida
dentro del intervalo de aproximadamente 0°C a 30°C.

Entre el AICAr protegido en hidroxilo así obteni-
10 ble, se prefieren las 5-amino-1-(2,3,5-tri-O-(acilo deriva-
do de ácido carboxílico)-β-D-ribofuranosil)imidazol-4-car-
boxamidas. Especialmente, la 5-amino-1-(2,3,5-tri-O-propio-
nil-β-D-ribofuranosil)imidazol-4-carboxamida, que es un
15 compuesto nuevo, puede obtenerse fácilmente como cristales
que tienen un punto de fusión relativamente alto, siendo
así particularmente valiosa para los fines de la presente
invención.

De acuerdo con el procedimiento de la presente
invención, el AICAr protegido en hidroxilo arriba indicado
20 se somete a una reacción de deshidratación para dar el com-
puesto (II'). Esta reacción de deshidratación puede condu-
cirse por cualquier procedimiento opcional, con la única
condición de que el grupo carboxamido de la posición 4 del
AICAr protegido en hidroxilo pueda transformarse de este
25 modo en un grupo carbonitrilo. Así, por ejemplo, es venta-
joso permitir que un agente de deshidratación actúe sobre
el AICAr protegido en hidroxilo en presencia de una base
orgánica. Como ejemplos de dicho agente de deshidratación
pueden mencionarse compuestos halogenados de fósforo (por
30 ejemplo oxiclорuro de fósforo, tricloruro de fósforo, pen-

1 -tacloruro de fósforo, etc.) y cloruros de ácido (por ejem-
plo cloruro de acetilo, cloruro de benzoílo, cloruro de
tionilo, cloruro de p-toluensulfonilo, cloruro de metano-
sulfonilo, cloruro de carbobenzoxi, etc.). Un tal agente
5 de deshidratación se emplea deseablemente en una propor-
ción de al menos un equivalente molar, preferiblemente
aproximadamente 1,2 a 2 equivalentes molares, con respecto
al AICAr protegido en hidroxilo. Como ejemplos de dicha ba-
se orgánica se pueden mencionar trimetilamina, trietilami-
10 na, tri-n-butilamina, picolina, colidina, e,6-lutidina y
piridina. Una tal base orgánica se emplea deseablemente en
una proporción de al menos un equivalente molar, preferi-
blemente aproximadamente 5 a 10 equivalentes molares, con
respecto al AICAr protegido en hidroxilo. Generalmente es-
15 ta reacción se conduce deseablemente en presencia de un di-
solvente. Ejemplos preferidos de tal disolvente son cloro-
formo, diclorometano, tetrahidrofurano y dioxano. Si bien
la reacción transcurre con bastante rapidez a la temperatu-
ra ambiente, la reacción puede conducirse a una temperatu-
20 ra elevada o reducida comprendida dentro del intervalo de
aproximadamente 0°C a 50°C con objeto de controlar la velo-
cidad de reacción.

El compuesto resultante (II'), bien sea después
de someterse al tratamiento de desprotección mencionado an-
25 teriormente en esta memoria en relación con los hidroxilos
protegidos R¹, R² y R³ o sin un tal tratamiento previo, se
somete a la reacción con el compuesto (III) mencionado
arriba. En relación con esto, debe indicarse que la fórmu-
la (II) mencionada anteriormente en esta memoria incluye
30 tanto el compuesto (II') per se como el producto desprote-

1 gido del compuesto (II'). En el caso de que el producto re-
sultante de la reacción entre el compuesto (II) y el com-
puesto (III) lleve todavía grupos protectores, se somete ul-
teriormente al tratamiento de desprotección arriba menciona-
5 do, después de lo cual se obtiene el compuesto (I) buscado.
Desde un punto de vista práctico, es ventajoso someter el
compuesto (II') al tratamiento de desprotección para dar
5-amino 1- β -D-ribofuranosil-4-cianoimidazol, y hacer reac-
cionar después el 5-amino-1- β -D-ribofuranosil-4-cianoimida-
10 zol resultante con el compuesto (III).

La 2,6-diaminonebularina sustituida en N² (I) así
producida puede separarse fácilmente de la mezcla de reac-
ción por procedimientos conocidos per se. Por ejemplo, des-
pués que el exceso de reactivo y de disolvente se separan
15 por destilación, el residuo se lava con un alcohol inferior
o similar y se recristaliza en agua, un alcohol inferior o
una mezcla de ellos, con lo que puede obtenerse el compues-
to (I) en forma pura. Este compuesto (I) puede aislarse tam-
bién como una sal de adición de ácido fisiológicamente acep-
20 table, esto es, una sal de ácido inorgánico (por ejemplo
clorhidrato o sulfato) o una sal de ácido orgánico (por
ejemplo acetato, citrato o tartrato) por procedimientos co-
nocidos per se.

El ejemplo de referencia y los ejemplos que siguen
25 se dan simplemente con intención de ilustrar las realizacio-
nes actualmente preferidas de la presente invención y no de
restringir el alcance de esta invención.

A todo lo largo de la descripción que antecede
así como en el ejemplo de referencia, los ejemplos y reivin-
dicaciones que siguen, los símbolos "g", "kg", "ml", "l",
30
06118

1 "g", "N" y "M" hacen referencia respectivamente a "gramo(s)", "kilogramo(s)", "mililitro(s)", "litro(s)", "grados centígrados", "Normal(es)" y "concentración molar".


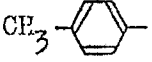
Ejemplo de referencia

5 En 100 ml de agua se disolvieron 20,8 g de clorhidrato de p-bromoanilina y, después de la adición de 11 g de tiocianato de potasio, la solución se calentó en un baño de agua hirviente durante 2 horas.

10 Los cristales que se separaron al enfriar se recuperaron por filtración, se lavaron y se secaron para obtener 9 g de p-bromofeniltiourea. Este producto se disolvió en 150 ml de hidróxido de potasio acuoso al 10% y, después de la adición de 30 g de acetato de plomo, la solución se agitó a la temperatura ambiente durante 15 minutos y, posteriormente, se calentó en un baño de agua a 80°C durante 15 minutos. El sulfuro de plomo precipitado se separó por filtración y el filtrado se neutralizó con ácido acético en caliente. Por enfriamiento, se separaron 5 g de p-bromofenilcianamida en forma de cristales que fundían a 112-113°C.

20 Las cianamidas sustituidas en N que se describen abajo en la tabla 1 se sintetizaron de la misma manera que arriba.

TABLA 1

R - N H C N	
R	Punto de fusión (°C), espectro de absorción en el infrarrojo
	38
	69

...(continúa)

1

5

10

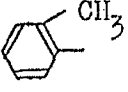
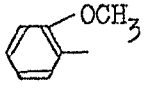
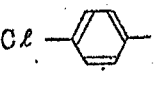
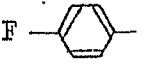

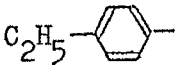
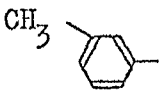
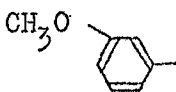
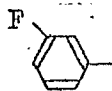
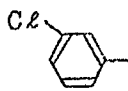
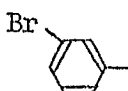
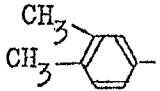
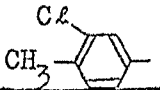
15

20

25

30

06118

R - N H C N	
R	Punto de fusión (°C), es pectro de absorción en el infrarrojo
	75 - 76
	77 - 78
	105 - 106
	83 - 84
	84 - 85
	Aceite, 2220cm ⁻¹ (-CN)
	Aceite, 2230cm ⁻¹ (-CN)
	Aceite, 2220cm ⁻¹ (-CN)
	57
	82 - 84
	86 - 87
	75 - 76
	105 - 106

... (continúa)

1

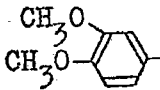
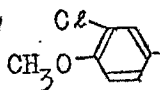
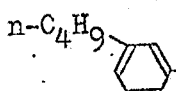
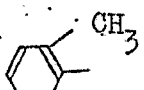
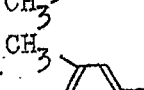
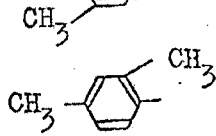
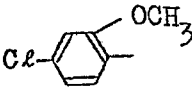
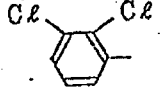
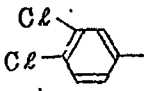
5

10

15

20

25

R - N H C N	
R	Punto de fusión (°C), es- pectro de absorción en el infrarrojo.
	107 - 109
	66 - 68
	Aceite, 2230cm ⁻¹ (-CN)
	105 - 106
	121 - 122
	106 - 108
	142 - 143
	150 - 151
	139

EJEMPLO 1

(1) En una mezcla de 350 ml de piridina y 400 ml de anhídrido propiónico, se agitaron 258 g de 5-amino-1- β -D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad a presión reducida y el jarabe residual se mezcló

1 con 2,5 litros de agua y se trituró. Los cristales resultan
 tes se lavaron y secaron. Por el procedimiento anterior se
 obtuvieron 355 g de 5-amino-1-(2,3,5-tri-O-propionil- β -D-
 5 -ribofuranosil)imidazol-4-carboxamida en forma de cristales
 que fundían a 115-116°C. Una porción de este producto se re
 cristalizó en etanol-éter dietílico, con lo que se obtuvie
 ron agujas incoloras que fundían a 117-118°C.

Análisis elemental: C(%) H(%) N(%)

Calculado para $C_{18}H_{26}N_4O_8$: 50,70 6,15 13,14

10 Encontrado: 50,60 6,10 13,21

(2) En una mezcla de 1,12 litros de cloroformo y 278 ml de
 trietilamina se disolvieron 170,4 g de 5-amino-1-(2,3,5-
 -tri-O-propionil- β -D-ribofuranosil)imidazol-4-carboxamida
 y, con agitación y enfriamiento con hielo, se añadió una so
 15 lución de 39,6 ml de oxiclورو de fósforo en 360 ml de clo
 roformo gota a gota durante un período de 3 horas, mante
 niéndose la temperatura interna no más alta que 10°C a todo
 lo largo del período. Después que se hubo completado la adi
 ción gota a gota, la mezola se agitó adicionalmente durante
 20 1,5 horas, al final de cuyo plazo se vertió en 400 ml de
 agua helada. La capa de cloroformo se tomó y se lavó con
 400 ml de agua dos veces, 400 ml de HCl 1N dos veces, y fi
 nalmente 200 ml de una solución acuosa saturada de cloruro
 25 de sodio. La solución se secó sobre sulfato de sodio anhi
 dro y se concentró a sequedad. Por el procedimiento ante
 rior se obtuvieron 149 g de 5-amino-4-ciano-1-(2,3,5-tri-O-
 -propionil- β -D-ribofuranosil)imidazol como un residuo siru
 poso. Espectro de resonancia magnética nuclear ($CDCl_3$), δ
 (Hz):

30

06118

1,17 (9H, 3Me), 2,46(6H, 3-CH₂-), 4,50(3H, H4',

1 5'), 5,20(2H, NH₂), 5,30-5,90(3H, H 1', 2', 3'),
7,40(1H, H₂).

5 El jarabe anterior se disolvió en una mezcla de
280 ml de metanol y 280 ml de amoníaco acuoso al 25% y la
solución se dejó en reposo a la temperatura ambiente duran-
te 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y
el residuo se lavó con una pequeña cantidad de metanol. Por
el procedimiento anterior se obtuvieron 63 g de 5-amino-1-
β-D-ribofuranosil-4-cianoimidazol en forma de agujas de co-
10 lor amarillo pálido que fundían a 206-208°C.

(3) En 1,5 litros de amoníaco metanólico al 20%, se calenta-
ron 100 g de 5-amino-1-β-D-ribofuranosil-4-cianoimidazol y
110 g de fenilcianamida a 180°C durante 5 horas en un auto-
clave. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el
15 residuo se lavó con 500 ml de etanol y se recristalizó en
10 litros de agua. Por el procedimiento anterior se obtuvie-
ron 34 g de N²-fenil-2,6-diaminonebularina en forma de agu-
jas pardas. Este producto se recristalizó en etanol al 20%
y, después, en agua hirviente para obtener agujas incoloras
20 que fundían a 247-248°C.

Análisis elemental:	C(%)	H(%)	N(%)
Calculado para C ₁₆ H ₁₈ N ₆ O ₄ :	53,62	5,06	23,45
Encontrado:	53,45	4,99	23,24

EJEMPLO 2

25 De una manera similar a la del ejemplo 1 (3), se
hicieron reaccionar 4 g de 5-amino-4-ciano-1-(2,3,5-tri-O-
-propionil-β-D-ribofuranosil)imidazol, 4 g de fenilcianami-
da y 50 ml de amoníaco metanólico al 20% y se trataron para
obtener 0,8 g de N²-fenil-2,6-diaminonebularina.

EJEMPLO 3

De una manera similar a la del ejemplo 1 (3), se hicieron reaccionar 3,6 g de 5-amino-4-ciano-1-(2,3,5-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil)imidazol, 5 g de di-(p-clorofenil)carbodiimida y 40 ml de amoníaco metanólico al 20% y se trataron para obtener 0,3 g de N²-(p-clorofenil)-2,6-diamino nebularina en forma de cristales que fundían a 165-167°C.

Análisis elemental:	C(%)	H(%)	N(%)
Calculado para C ₁₆ H ₁₇ O ₄ N ₆ Cl.H ₂ O	46,77	4,66	20,46
Encontrado:	47,08	4,27	20,62

EJEMPLO 4

En 40 ml de piridina se suspendieron 26 g de 5-amino-1-β-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida y 110 g de anhídrido benzoico y la suspensión se agitó a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se lavó con 300 ml de éter dietílico y se disolvió en una mezcla de 200 ml de cloroformo y 50 ml de trietilamina. Mientras que la solución se agitaba bajo enfriamiento con hielo, se añadieron gota a gota 80 ml de una solución que contenía 8 ml de oxicloloruro de fósforo en cloroformo, a lo largo de un período de una hora.

Una vez que se hubo completado la adición gota a gota, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente bajo enfriamiento con hielo durante otras 2 horas, al final de cuyo plazo se vertió en 100 ml de agua helada. Se tomó la capa clorofórmica, se lavó con 100 ml de agua dos veces, 100 ml de HCl 1N dos veces y 50 ml de cloruro de sodio acuoso saturado dos veces, y se concentró a sequedad. Se añadió éter dietílico al residuo y se dejó la mezcla en reposo. Por el procedimiento anterior se obtuvieron 33 g de crista-

1 les de 5-amino-4-ciano-1-(2,3,5-tri-O-benzoil- β -D-ribofuranosil)imidazol. Una porción del producto anterior se recristalizó en etanol para obtener cristales que fundían a 148-150°C.

5 Espectro de absorción en infrarrojo (KBr): 2.230 cm^{-1} (-CN).

Una mezcla de 27 g de los cristales arriba indicados, 12 g de fenilcianamida y 100 ml de amoníaco metanólico al 20% se calentó a 180°C durante 3 horas en un autoclave. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, el residuo se disolvió en 300 ml de etóxido de sodio 1M, y la solución se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se concentró después y se añadieron 1 litro de agua helada y 600 ml de acetato de etilo. Bajo agitación, la mezcla se llevó a pH 2 con HCl 1N y la capa de agua se tomó, se neutralizó y se dejó en reposo en frío. Por el procedimiento arriba indicado, se obtuvieron 5,3 g de N²-fenil-2,6-diaminonebularina en forma de cristales.

EJEMPLO 5

20 En 100 ml de amoníaco metanólico al 20%, se calentaron 5 g de 5-amino-1- β -D-ribofuranosil-4-cianoimidazol y 10 g de dicitclohexilcarbodiimida a 180°C durante 5 horas en un autoclave. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en 100 ml de metanol caliente y se dejó enfriar en reposo. El precipitado cristalino se recristalizó en agua hirviente para obtener 1,5 g de N²-ciclohexil-2,6-diaminonebularina en forma de agujas incoloras que fundían a 148-150°C.

EJEMPLO 6

30 En 20 ml de amoníaco metanólico al 20%, 1 g de

1 5-amino-1- β -D-ribofuranosil-4-cianoimidazol y 2 ml de dife
nilcarbodiimida se calentaron a 180°C durante 5 horas en un
autoclave. La mezcla de reacción se purificó como en el
ejemplo 1 para obtener 0,15 g de N²-fenil-2,6-diaminonebula
5 rina como agujas incoloras que fundía a 247-248°C.

EJEMPLO 7

De una manera similar a la del ejemplo 1 (3), 4 g
de 5-amino-1- β -D-ribofuranosil-4-cianoimidazol, 4,4 g de
trifenilmelamina (punto de fusión: 210°C) y 60 ml de amoníaco
10 co metanólico al 20% se hicieron reaccionar y se trataron
para obtener 1,4 g de N²-fenil-2,6-diaminonebularina como
agujas incoloras.

EJEMPLO 8

De una manera similar a la del ejemplo 1 (3), 2 g
15 de 5-amino-1- β -D-ribofuranosil-4-cianoimidazol, 2,3 g de
trifenilisomelamina (un compuesto molecular constituido por
2 moles de trifenilmelamina y 1 mol de fenilcianamida; pun-
to de fusión: 185°C) y 30 ml de amoníaco metanólico al 20%
se hicieron reaccionar y se trataron para obtener 0,65 g de
20 N²-fenil-2,6-diaminonebularina como agujas incoloras.

EJEMPLO 9

En 150 ml de amoníaco metanólico al 20%, se calen
taron 10 g de 5-amino-1- β -D-ribofuranosil-4-cianoimidazol
y 11 g de fenilcianamida a 180°C durante 5 horas en un auto
25 clave. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el
residuo se lavó con 500 ml de etanol y se recristalizó en 1
litro de agua. Por el procedimiento anterior se obtuvieron
3,4 g de agujas pardas. Este producto cristalino se suspen-
dió en 50 ml de etanol al 50%, se calentó la suspensión a
60°C y se añadieron 11 ml de HCl 1N, con lo que se disolvie

1 ron los cristales. Esta solución se concentró a aproximada-
 mente 30 ml y se dejó enfriar en reposo. Los cristales re-
 sultantes se recrystalizaron en 50 ml de etanol al 50%, con
 lo que se obtuvieron 2,5 g de clorhidrato de N²-fenil-2,6-
 5 -diamino-nebularina en forma de agujas incoloras que fun-
 dían a 200-205°C (descomposición).

Análisis elemental: C(%) H(%) N(%) Cl(%)

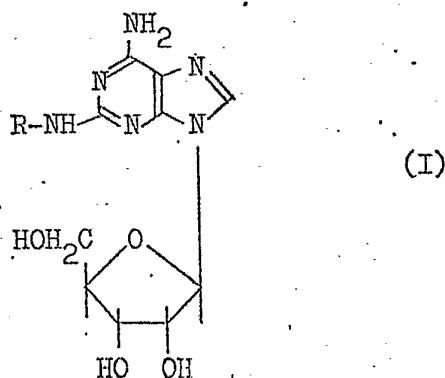
Calculado para

C₁₆H₁₈N₆O₄.HCl.H₂O: 46,55 5,13 20,34 8,60

10 Encontrado: 46,42 5,09 20,42 9,05

EJEMPLOS 10 a 32

Las cianamidas sustituidas en N descritas en la
 tabla 1 del ejemplo de referencia se hicieron reaccionar de
 maneras similares a las de los ejemplos 1(3), 2 ó 4 para ob-
 15 tener las 2,6-diaminonebularinas sustituidas en N² (I) da-
 das en la tabla 2.



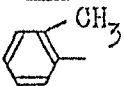
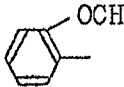
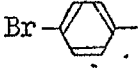
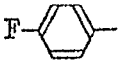

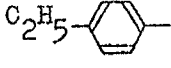
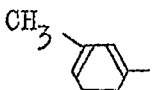
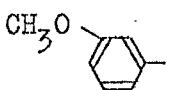
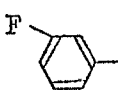
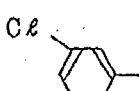
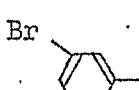
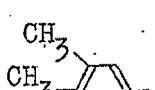
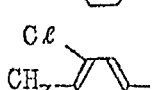
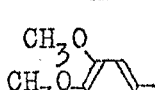
25

TABLA 2

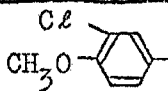
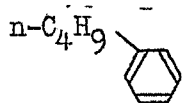
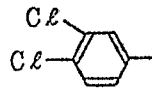
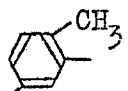
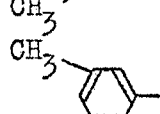
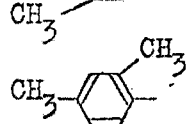
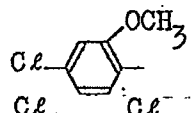
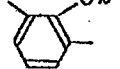
30

Ejemplo	R	Fórmula molecular	Punto de fusión (°C)
10		C ₁₇ H ₂₀ O ₄ N ₆ .1/3H ₂ O	193-195

(continúa)

Ejemplo	R	Fórmula molecular	Punto de fusión (°C)
11		$C_{17}H_{20}O_4N_6$	146-148
12		$C_{17}H_{20}O_5N_6 \cdot H_2O$	130-132
13		$C_{16}H_{17}O_4N_6Br \cdot H_2O$	160-161
14		$C_{16}H_{17}O_4N_6F$	227
15		$C_{16}H_{17}O_4N_6F \cdot 1/2H_2O$	134-136
16		$C_{18}H_{22}O_4N_6$	167-169
17		$C_{17}H_{20}O_4N_6$	231-232
18		$C_{17}H_{20}O_5N_6$	133-135
19		$C_{16}H_{17}O_4N_6F$	262-264 descom- posición
20		$C_{16}H_{17}O_4N_6Cl$	254-255 descom- posición
21		$C_{16}H_{17}O_4N_6Br$	245-247
22		$C_{18}H_{22}O_4N_6$	193-195
23		$C_{17}H_{19}O_4N_6Cl$	250-251
24		$C_{18}H_{22}O_6N_6 \cdot 1/2H_2O$	205-207

(continúa)

Ejemplo	R	Fórmula molecular	Punto de fusión (°C)
25		$C_{17}H_{29}O_5N_6Cl.H_2O$	180-182
26		$C_{20}H_{26}O_4N_6$	173
27		$C_{16}H_{16}O_4N_6Cl_2$	247-248
28		$C_{18}H_{22}O_4N_6$	178-179
29		$C_{18}H_{22}O_4N_6 \cdot 1/2H_2O$	195-197
30		$C_{18}H_{22}O_4N_6 \cdot 1/4H_2O$	150
31		$C_{17}H_{19}O_5N_6Cl.H_2O$	245-247
32		$C_{16}H_{16}O_4N_6Cl_2$	238-240

EJEMPLO 33

En 9,6 litros de metanol se disolvieron 800 g de 5-amino-1-β-D-ribofuranosil-4-cianoimidazol y 1 kg de fenilcianamida, y después de la adición de 2,4 litros de amoníaco líquido, se calentó la solución a 150°C (como temperatura interior), bajo agitación durante 5 horas en un autoclave de 20 litros de capacidad. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se lavó con 4 litros de etanol y se recristalizó en 80 litros de agua para obtener 360 g de N²-fenil-2,6-diaminonebularina como agujas pardas.

1

REIVINDICACIONES

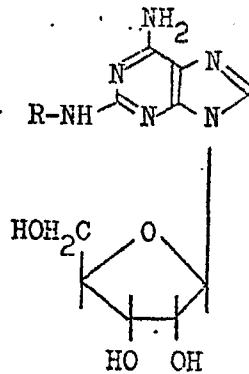
5

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

10

1ª.- Un método para producir 2,6-diaminonebulari-
nas de la fórmula

15



20

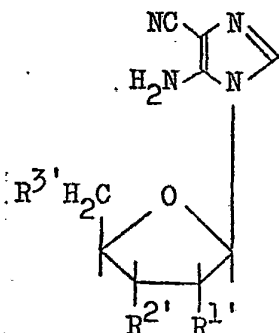
en la que R es un grupo fenilo o ciclohexilo que puede estar sustituido con halógeno, alcoholo inferior o alcoxi inferior, o su sal de adición de ácido, que comprende someter 5-amino-1- β -D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida a una reacción para proteger sus grupos hidroxilo, someter el compuesto resultante protegido en hidroxilo a una reacción de deshidratación para dar un compuesto de la fórmula

25

30

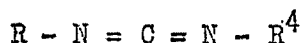
1

5



10

en la que $R^{1'}$, $R^{2'}$ y $R^{3'}$, independientemente unos de otros, son un grupo hidroxilo protegido, hacer reaccionar el último compuesto mencionado con un compuesto de la fórmula



15

en la que R tiene el mismo significado que se ha definido arriba y R^4 es hidrógeno o el mismo grupo que R, bien sea después de un tratamiento previo para separación de los grupos protectores o sin tal tratamiento, y, si es necesario, someter el compuesto resultante a un tratamiento para separación de los grupos protectores.

20

2ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que R es un grupo fenilo insustituido.

25

3ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que los grupos hidroxilo de 5-amino-1- β -D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida se protegen por medio de un grupo acilo derivado de un ácido carboxílico antes de la reacción de deshidratación.

4ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 3ª, en el que el acilo derivado de ácido carboxílico es propionilo.

30

5ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que se hace reaccionar 5-amino-1- β -D-ribofurano-

1 silimidazol-4-carboxamida con un derivado reactivo de ácido
propiónico, la 5-amino-1-(2,3,5-tri-O-propionil- β -D-ribofu
ranosil)imidazol-4-carboxamida resultante se somete a la re
acción de deshidratación, el 5-amino-4-ciano-1-(2,3,5-tri-
5 -O-propionil- β -D-ribofuranosil)imidazol resultante se some
te a un tratamiento para separación de los grupos propioni-
lo para dar 5-amino-1- β -D-ribofuranosil-4-cianoimidazol,
el último compuesto mencionado se hace reaccionar con fenil
cianamida, con lo que se produce N²-fenil-2,6-diaminonebula-
10 rina.

6a.- Un método para producir 2,6-diaminonebulari-
nas.

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

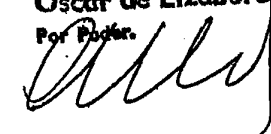
15 Esta Memoria consta de VEINTISEIS hojas escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid, 02 MAY 1979

P.A.

20

Oscar de Elizaburu
Por Poder.



25

30
27049