

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.

476809

ES	476809	A1
FECHA DE PRESENTACION		
12 Enero de 1.979		

PATENTE DE INVENCION

40 PRIORIDADES:		
41 NUMERO	42 FECHA	43 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE IODOMETILDERIVADOS DE PENTA HETEROCICLOS AROMATICOS CON ACTIVIDAD CITOSTATICA"		
71 SOLICITANTE (S)		
Consejo Superior Investigaciones Científicas		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Serrano, 117 - Madrid-6		
72 INVENTOR (ES)		
Federico Gómez de las Heras Martín-Maestro, María Teresa García López y Gregorio Alonso Cortiguera		
73 TITULAR (ES)		
Consejo Superior Investigaciones Científicas		
74 REPRESENTANTE		
D. Javier Trueba Gutiérrez		

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de iodometilderivados de pentaheterociclos aromáticos con actividad citostática. Las patentes españolas 460.433, 475.496 y 472.156 se refieren a distintos procedimientos para la preparación de derivados de halometil-1,2,3-triazoles y de halometilpirazoles. Concretamente, la patente española 460.433 se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados N-glicosílicos de γ -triazol, caracterizado porque un halometilacetileno reacciona con una azida de glicosilo para dar los derivados N-glicosílicos de γ -triazol mencionados. Por otra parte, la patente española número 475.496 se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de agentes alquilantes derivados de halometil-1,2,3-triazoles, caracterizado por la cicloadición 1,3-dipolar de una azida orgánica a un hidroximetilacetileno para dar un hidroximetil-1,2,3-triazol, que en una segunda etapa reacciona con un agente halogenante para dar un halometil-1,2,3-triazol. Por último, la patente española 472.156 se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados N-glicosílicos de halometil pirazoles que consiste en la síntesis de halometilpirazoles y su posterior glicosidación para dar los glicosil-halometil pirazoles - mencionados. Las mencionadas patentes pertenecen al mismo solicitante.

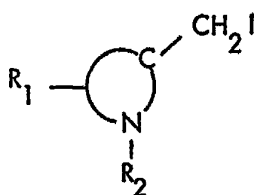
Muchos de los compuestos descritos en las patentes anteriores poseen - importantes actividades citostáticas "in vitro" frente a cultivos de células HeLa y KB, presentando valores de las dosis de inhibición 50 (DI_{50}) inferiores a $6 \mu\text{g/ml}$. De forma análoga, la actividad antitumoral "in vivo" frente a distintos sistemas tumorales, tales como P-388 (leucemia linfocítica) o "ECA" (carcinoma ascítico de Ehrlich) también es importante, alcanzándose valores de la relación T/C (indicativo del porcentaje supervivencia) del orden de 125 a 195%.

De todos los derivados alquilantes preparados en las patentes anteriores, los iodometiltriazoles han sido los productos de mayores actividades citostáticas, tanto "in vivo", como "in vitro". Posiblemente, esto se debe a su mayor capacidad alquilante. Por ello es necesario la aportación de nuevos procedimientos sintéticos generales que permitan la preparación de nuevos iodometilderivados de heterociclos, que no puedan ser obtenidos por los procedimientos descritos en las patentes españolas 460.433, 475.496 y 472.156 o que permitan una preparación más sencilla, con mejores rendimientos o en grandes cantidades, de derivados iodometílicos de heterociclos para su evaluación y,

en su caso, desarrollo como agentes anticancerosos.

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de iodometilderivados de pentaheterociclos aromáticos con actividad citostática, caracterizados por la fórmula general I

5



10

en donde  representa un anillo pentaheterocíclico aromático, simple o

condensado. Los anillos pentaheterocíclicos aromáticos simples incluyen pirrol, pirazol, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol y otros pentaheterocíclicos con dos o más heteroátomos seleccionados de N, O y S; los anillos pentaheterocíclicos aromáticos condensados pueden estarlo con un sistema aromático carbocíclico como benceno, naftaleno o antraceno, con un sistema carbocíclico insaturado o saturado, con un sistema heterocíclico aromático o con un sistema heterocíclico insaturado o saturado; R₁, que va unido a un átomo de carbono de dicho anillo pentaheterocíclico aromático simple o condensado representa uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por: hidrógeno, un grupo alquilo, arilo, aralquilo, hidroxialquilo, -

15

haloalquilo, por ejemplo, clorometilo, bromometilo o iodometilo, ácido carboxílico o una función derivada del mismo como ester, amida, nitrilo, etc., nitro, amino, hidroxilo, un átomo de halógeno, una cetona o aldehído o derivado de los mismos, o un grupo alquilo o arilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado -

20

por ácido carboxílico o una función derivada del mismo, como ester, amida, nitrilo, - etc., nitro, amino, hidroxilo, halógeno, cetona o aldehído; R₂ representa hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o glicosilo. El término glicosilo ha de entenderse en un sentido amplio, tanto en lo que respecta al número de átomos de carbono que pueden contener, al número de sus grupos hidroxilo libres o protegidos, a la distribución de estos grupos a lo largo del esqueleto hidrocarbonado o a la presencia de otras funciones o ramificaciones en dicho esqueleto; en tal sentido y como ejemplos representativos, pero no únicos de estas posibilidades, pueden mencionarse los radicales glicosílicos correspondientes a las hexosas, pentosas y aminohexosas, También la expresión hidroxilo protegido ha de

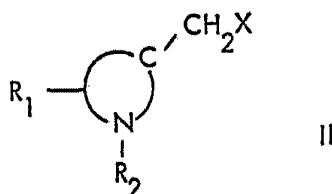
25

30

en su caso, desarrollo como agentes anticancerosos.

entenderse en un sentido amplio, que incluye los grupos protectores acilo y eter, habitualmente empleados en la química de azúcares y sobradamente conocidos por los especialistas.

El procedimiento a que se refiere la presente invención se caracteriza por la reacción de un compuesto de fórmula general II siguiente



en donde X es cloro o bromo y , R₁ y R₂ mantienen la significación men-

cionada, con un ioduro inorgánico en un disolvente inerte adecuado. La transformación consiste en un intercambio del halógeno X (Cl o Br) por yodo y produce rendimientos excelentes de los compuestos de fórmula general I.

15

Como ioduros inorgánicos pueden emplearse ioduro sódico, ioduro potásico o ioduro cálcico. Sin embargo, los más convenientes suelen ser ioduro sódico o ioduro potásico. En cuanto a los disolventes inertes pueden ser una cetona, un eter, un alcohol o incluso agua. Debido a la gran reactividad frente a nucleófilos y a sustancias con átomos de hidrógeno de tipo ácido, de los iodometilderivados de fórmula general I, es conveniente que el disolvente no tenga grupos NH, OH, SH que pueden reaccionar con el grupo -CH₂I de los compuestos de fórmula I. Por ello, aunque pueden utilizarse como disolventes en algunos casos alcoholes y agua, los disolventes preferidos son cetonas y eteres. El empleo de una cetona o eter determinado depende del compuesto de fórmula

20

25

30

general II empleado como producto de partida. Normalmente, la reacción de los compuestos de fórmula general II transcurre satisfactoriamente a temperaturas moderadas (<60°C), por lo que la acetona es el disolvente más recomendable. Cuando el compuesto de fórmula general II es poco reactivo conviene utilizar un disolvente de elevado punto de ebullición que permita el calentamiento a mayores temperaturas, tal como metil etil, cetona o acetilacetona, o 1,2-dimetoxietano o diglimes. Cuando el compuesto de fórmula general II es muy reactivo, la pareja ioduro inorgánico/disolvente, más conveniente es ioduro sódico/acetona, ya que el ioduro sódico es soluble en acetona, mientras que el cloruro sódico y bromuro sódico no lo son.

Los clorometil y bromometilderivados de fórmula general II utilizados como productos de partida, en el procedimiento de la presente invención, pueden obtenerse, entre otros, por los procedimientos descritos en las patentes españolas 460.433, 475.496 y 472.156.

5 Los compuestos de fórmula general I que pueden obtenerse utilizando el procedimiento a que se refiere esta invención, no aparecen descritos en la bibliografía científica previa y ofrecen una considerable potencialidad como agentes citostáticos. Como ilustración de este aspecto, puede mencionarse que sus efectos sobre células HeLa, cultivadas "in vitro", en medios adecuados, es claramente inhibidor, ya que en la mayo-
10 ría de los casos, las dosis de inhibición 50 (DI₅₀) se encuentran comprendidas entre 1 y 10 $\mu\text{g/ml}$.

Tal como el especialista conoce, de acuerdo con la normativa del National Cancer Institute de los Estados Unidos sobre desarrollo e investigación científica de fármacos, universalmente aceptada, los valores anteriores de actividad antitumoral
15 "in vitro", hace que los compuestos que pueden prepararse mediante el procedimiento de la presente invención, sean excelentes candidatos a nuevos fármacos para el tratamiento y control de situaciones cancerosas.

Por último, la amplia gama de posibles variaciones en los sustituyentes R₁ y R₂, así como el tipo de pentaheterociclo aromático que ofrece el procedimiento a
20 que se refiere esta invención, introduce un aliciente más, en cuanto a un aprovechamiento médico de los productos, por lo que tiene de positivo en una modulación de propiedades físico-químicas reguladoras de la solubilidad, absorción, penetración celular o distribución en tejidos.

Los ejemplos siguientes, que ilustran el procedimiento a que se refiere
25 esta invención, no deben considerarse limitativos de la misma.

Ejemplos

Ejemplo 1



A una disolución de 1,88 g. (0,010 moles) de 3(5)-etoxicarbonil-5(3)-clorometilpirazol
30 (II, X = Cl, R₁ = CO₂Et, R₂ = H), obtenido según el procedimiento descrito en la etapa 1a. de la patente española de invención núm. 472.156 (p.f. = 68-70°C de ciclohexano), en 20 ml. de acetona anhidra, se le añaden 2,25 g. (0,015 moles) de yoduro sódico. La mezcla se calienta a reflujo hasta la aparición de un precipitado blanco de clo-

ruro sódico (aproximadamente, 2 minutos). Una vez fría la mezcla de reacción, se filtra el precipitado y el filtrado se evapora a vacío a sequedad. El sólido amarillo obtenido como residuo se trata con 5 ml. de una disolución saturada de tiosulfato sódico y a continuación se extrae con 20 ml. de acetato de etilo. El extracto orgánico se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Por evaporación del acetato de etilo se obtiene un sólido amarillo que se recristaliza de ciclohexano, p.f. 106-107°C.

5

Análisis

Calculado para $C_7H_9N_2O_2I$ C, 30,00%; H, 3,21%; N, 10,00%

Encontrado C, 30,15%; H, 3,24%; N, 9,92%

10

Actividad citostática frente a células HeLa:

$DI_{50} > 100 \mu g/ml$

Ejemplo 2

3(5)-Iodometilpirazol-5(3)-carboxamida (I, $R_1 = CONH_2$, $R_2 = H$)

15

A una disolución de 1,59g. (0,010 moles) de 3(5)-clorometil-pirazol-5(3)-carboxamida (II, $X = Cl$, $R_1 = CONH_2$, $R_2 = H$), obtenido según el procedimiento descrito en la etapa Ia. de la patente española de invención núm. 472.156 (p.f. 157-158°C, de ciclohexano), en 20 ml. de acetona anhidra, se le añaden 2,25g. (0,015 moles) de ioduro sódico. La mezcla se calienta a reflujo hasta que aparece un precipitado blanco de cloruro sódico (2 a 3 minutos). Una vez fría la mezcla de reacción se separa el cloruro sódico por filtración y el filtrado se evapora a vacío hasta sequedad. El residuo sólido así obtenido se trata con 5 ml. de disolución de tiosulfato sódico y a continuación se extrae dos veces con 20 ml. de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico. Se evapora a vacío el acetato de etilo y el residuo sólido que así se obtiene se cristaliza de metanol, p.f. 152-153°C.

20

25

Análisis

Calculado para $C_5H_6N_3OI$ C, 23,90%; H, 2,39%; N, 16,73%

Encontrado C, 24,01%; H, 2,49%; N, 17,00%

Actividad citostática frente a células HeLa:

30

$DI_{50} > 100 \mu g/ml$.

Ejemplo 3

5-Etoxicarbonil-1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosil)-3-iodometilpirazol (I, $R_1 = CO_2 Et$, $R_2 = 2,3,4,6$ -tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosilo)

Se disuelven en 10 ml. de acetona anhidra 0,225 g (0,0015 moles) de yoduro sódico y 0,518 g. (0,001 mol) de 5-etoxicarbonil-1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosil)-3-clorometilpirazol (II, X = Cl, R₁ = CO₂Et, R₂ = 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosilo), obtenido, según el procedimiento de glicosidación descrito en la patente española de invención núm. 472.156 en forma de sirupe.

La disolución resultante se hierve a reflujo hasta la formación de un precipitado de cloruro sódico (2 a 3 minutos). La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y el precipitado se separa por filtración. El filtrado se evapora a sequedad, el residuo se trata con 3 ml. de disolución saturada de tiosulfato sódico y se extrae con 10 ml. de acetato de etilo. El extracto orgánico se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Por evaporación a sequedad del acetato de etilo se obtiene un sólido que se cristaliza de acetato de etilo-éter de petróleo, p.f. 131-132°C.

Análisis

Calculado para C₂₁H₂₇N₂O₁₁I C 41,31%; H 4,42%; N 4,59%
Encontrado C 41,24%; H 4,49%; N 4,46%

Actividad citostática frente a células HeLa

DI₅₀ = 4 μ g/ml.

Ejemplo 4

5-Etoxicarbonil-1-(2,3,5-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)-3-iodometilpirazol (I, R₁ = CO₂Et, R₂ = 2,3,5-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosilo).

Se disuelven en 10 ml. de acetona anhidra, 0,225g. (0,0015 moles) de yoduro sódico y 0,446 g. (0,001 mol) de 5-etoxicarbonil-1-(2,3,5-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)-3-clorometilpirazol (II, X = Cl, R₁ = CO₂Et, R₂ = 2,3,5-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosilo), sirupe obtenido según el procedimiento de glicosidación descrito en la patente española de invención núm. 472.156. La disolución se calienta a reflujo hasta la formación de un precipitado de cloruro sódico (2 a 3 minutos). Una vez fría la mezcla de reacción se separa el cloruro sódico por filtración y el filtrado se evapora a vacío hasta sequedad. El residuo que se obtiene se trata con 3 ml. de disolución de tiosulfato sódico y a continuación con 10 ml. de acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad obteniéndose un residuo siruposo, cromatográficamente homogéneo, que aunque no pudo cristalizarse se identificó en base a sus datos analíticos y espectroscópicos.

Análisis

Calculado para $C_{18}H_{23}N_2O_9$ C 40,14%; H 4,28%; N 5,20%; I 23,56%

Encontrado C 40,40%; H 4,50%; N 5,37%; I 23,44%

Actividad citostática frente a células HeLa:

5 $DI_{50} = 6 \mu\text{g/ml.}$

Ejemplo 5

1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosil)-3-iodometilpirazol-5-carboxamida (I, $R_1 = \text{CONH}_2$, $R_2 = 2,3,4,6$ -tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosilo)

10 A una disolución de 0,48 g. (0,001 mol) de 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosil)-3-clorometilpirazol-5-carboxamida (II, $X = \text{Cl}$, $R_1 = \text{CONH}_2$, $R_2 = 2,3,4,6$ -tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosilo), obtenido según el procedimiento descrito en la patente española de invención núm. 472.156 (p.f. = 221-223°C, de acetato de etilo), en 10 ml. de acetona anhidra, se le añaden 0,225 g. (0,0015 moles) de ioduro sódico y se calienta a reflujo hasta la precipitación de cloruro sódico (2 a 3 minutos). La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, el cloruro sódico formado se separa por filtración y el filtrado se evapora a sequedad. El residuo así obtenido se trata con 3 ml. de tiosulfato sódico y a continuación se extrae dos veces con 10 ml. de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan a sequedad para conducir a un sólido que se recristaliza de acetato de etilo-éter de petróleo, p.f. = 205-207°C.

15

20

Análisis

Calculado para $C_{19}H_{24}N_3O_{10}$ C 39,25%; H 4,16%; N 7,22%

Encontrado C 39,65%; H 4,27%; N 6,95%

Actividad citostática frente a células HeLa:

25 $DI_{50} = 2 \mu\text{g/ml.}$

Ejemplo 6

1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)-3-iodometilpirazol-5-carboxamida (I, $R_1 = \text{CONH}_2$, $R_2 = 2,3,5$ -tri-O-acetil- β -D-ribofuranosilo)

30 Se disuelven en 10 ml. de acetona anhidra 0,225 g (0,0015 moles) de ioduro sódico y 0,417 g. (0,001 mol) de 1-(2,3,5-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)-3-clorometilpirazol-5-carboxamida (II, $X = \text{Cl}$, $R_1 = \text{CONH}_2$, $R_2 = 2,3,5$ -tri-O-acetil- β -D-ribofuranosilo), sirupe obtenido según el procedimiento descrito en la patente española de inven-

ción núm. 472.156. La disolución se calienta a reflujo hasta la precipitación de cloruro
sódico (2 a 3 minutos). Una vez fría la mezcla de reacción se separa el cloruro sódico
por filtración y el filtrado se evapora a sequedad. El residuo sólido así obtenido se trata
con 3 ml. de disolución de tiosulfato sódico y a continuación se extrae dos veces con -
5 10 ml. de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavan con agua y se secan sobre
sulfato sódico. Por evaporación del acetato de etilo se obtiene un sólido amarillo que se
recristaliza de acetato de etilo-ciclohexano, p.f. = 122-124°C.

Análisis

Calculado para $C_{16}H_{20}N_3O_8$ C 37,72%; H 3,92%; N 8,25%
10 Encontrado C 37,71%; H 3,97%; N 8,25%

Actividad citostática frente a células HeLa:

$DI_{50} = 1,5 \mu\text{g/ml.}$

Ejemplo 7

15 1-(2,3,5-Tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)-5-iodometilpirazol-3-carbo-
xamida (I, $R_1 = \text{CONH}_2$, $R_2 = 2,3,5\text{-tri-O-acetil-}\beta\text{-D-ribofuranosilo}$).

Se disuelven en 10 ml. de acetona anhidra 0,225 g. (0,0015 moles) de yoduro sódico y
0,417 g. (0,001 mol) de 1-(2,3,5-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)-5-clorometilpirazol
-3-carboxamida (II, X=Cl, $R_1 = \text{CONH}_2$, $R_2 = 2,3,5\text{-tri-O-acetil-}\beta\text{-D-ribofuranosilo}$),
obtenido según el procedimiento descrito en la patente española de invención número
20 472.156 (p.f. = 153-154°C, de acetato de etilo-éter de petróleo). La disolución se ca-
lienta a reflujo hasta la precipitación de cloruro sódico (2 a 3 minutos). Una vez fría la
mezcla de reacción se separa el cloruro sódico por filtración y el filtrado se evapora a
sequedad. El residuo sólido así obtenido se trata con 3 ml. de disolución de tiosulfato -
sódico y a continuación se extrae dos veces con 10 ml. de acetato de etilo. Los extrac-
25 tos orgánicos se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico. Por evaporación del ace-
tato de etilo se obtiene un sólido amarillo que se cristaliza de acetato de etilo-éter de
petróleo, p.f. = 184-186°C.

Análisis

Calculado para $C_{16}H_{20}N_3O_8$ C 37,72%; H 3,92%; N 8,25%
30 Encontrado C 37,93%; H 4,11%; N 8,29%

Actividad citostática frente a células HeLa:

$DI_{50} = 2 \mu\text{g/ml.}$

Ejemplo 8

4-Iodometil-1-(2,3,5-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)-1,2,3-triazol
(I, $R_1 = H$; $R_2 = 2,3,5$ -tri-O-acetil- β -D-ribofuranosilo).

5 Se disuelven, en 6 ml. de acetona anhidra, 0,37 g. (0,001 mol) de 4-clorometil-1-(2,3,5-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)-1,2,3-triazol (II, $X = Cl$, $R_1 = H$, $R_2 = 2,3,5$ -tri-O-acetil- β -D-ribofuranosilo), sirupe obtenido por cicloadición de azida de 2,3,5-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosilo a cloruro de propargilo, según el procedimiento descrito en la patente española núm. 460.433, o bien por cicloadición de la citada azida a alcohol propargílico seguido de tratamiento con un reactivo clorante, según el procedimiento descrito en la patente española núm. 475.496. A continuación se añaden 0,225 g. (0,0015 moles) de yoduro sódico y se calienta a reflujo hasta que precipite cloruro sódico (2 a 3 minutos). Una vez fría la mezcla de reacción se filtra el cloruro sódico formado y se elimina el disolvente del filtrado a presión reducida. Así se obtiene un sirupe -

10 amarillo que se disuelve en acetato de etilo y se trata con tiosulfato sódico hasta la decoloración. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora el acetato de etilo. El sirupe así obtenido se cromatografía sobre placas preparativas de gel de sílice desarrollando el cromatograma con una mezcla de acetato de etilo-hexano 2:1. Por extracción de la banda mayoritaria, visible a la luz ultravioleta de 254 nm, con acetato de etilo se obtiene un sirupe amarillo que se identificó como el producto enunciado en el epígrafe.

15

20

Análisis

Calculado para $C_{14}H_{18}N_3O_7I$ C 35,98%; H 3,88%; N 8,99%

Encontrado C 36,74%; H 4,17%; N 8,69%

Actividad citostática frente a células HeLa:

25 $DI_{50} = 3,5 \mu g/ml.$

Ejemplo 9

4-Iodometil-1-(2,3,5-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)-1,2,3-triazol
(I, $R_1 = H$, $R_2 = 2,3,5$ -tri-O-acetil- β -D-ribofuranosilo)

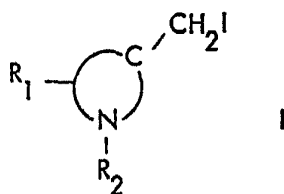
30 Se disuelven, en 6 ml. de acetona anhidra, 0,10 g. (0,00024 moles) de 4-bromometil-1-(2,3,5-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosil)-1,2,3-triazol (II, $X = Br$, $R_1 = H$, $R_2 = 2,3,5$ -tri-O-acetil- β -D-ribofuranosilo), sirupe obtenido por cicloadición de azida a 2,3,5-tri-O-acetil- β -D-ribofuranosilo a bromuro de propargilo, según el procedimiento descrito en la patente española núm. 460.433, o bien mediante cicloadición de la citada


azida a alcohol propargilico seguido de tratamiento con un reactivo bromante, según el procedimiento descrito en la patente española núm. 475.496. A continuación se añaden 0,054 g (0,00036 moles) de ioduro sódico y se calienta la disolución a reflujo hasta que aparece un precipitado blanco de bromuro sódico (2 a 3 minutos), que una vez fría la mezcla de reacción, se separa. Para aislar y purificar el producto enunciado en el epígrafe se sigue el procedimiento descrito en el ejemplo anterior para la preparación del mismo producto.

REIVINDICACIONES

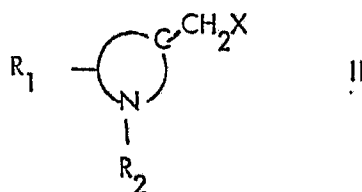
Se reivindica como de nueva y propia invención la propiedad y explotación exclusiva de:

1) "NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE IODOMETILDERIVADOS DE PENTAHETEROCICLOS AROMATICOS CON ACTIVIDAD CITOSTATICA" de fórmula general I




en donde  representa un anillo pentaheterocíclico, aromático simple o condensado,

R_1 que va unido a un átomo de carbono de dicho anillo pentaheterocíclico aromático simple o condensado representa uno o más sustituyentes seleccionados del grupo formado por hidrógeno, un grupo alquilo, arilo, aralquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, por ejemplo, clorometilo, bromometilo o iodometilo, ácido carboxílico o una función derivada del mismo, como ester, amida, nitrilo, etc., nitro, amina, hidroxilo, un átomo de halógeno, una cetona o aldehído o derivado de los mismos, un grupo alquilo o arilo sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo formado por ácido carboxílico o una función derivada del mismo, como ester, amida, nitrilo, etc., nitro, amino, hidroxilo, halógeno, cetona o aldehído, R_2 representa hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo o glicosilo; caracterizado por la reacción de un compuesto de fórmula general II.



5

en donde X es cloro o bromo y , R₁ y R₂ mantienen la significación antes men-

cionada, con un yoduro inorgánico en un disolvente inerte adecuado.

10

2) Nuevo procedimiento, según reivindicación 1, caracterizado porque los pentaheterociclos aromáticos de fórmula general I y II son pirazoles y 1,2,3-triazoles.

3) Nuevo procedimiento, según reivindicación 1, caracterizado porque el yoduro inorgánico es yoduro sódico y el disolvente inerte adecuado es acetona.

4) Nuevo procedimiento, según reivindicación 1, caracterizado porque el sustituyente R₂ es hidrógeno o un resto glicosilo protegido.

15

5) Nuevo procedimiento según las reivindicaciones 1 y 4 caracterizado porque el resto glicosilo protegido es 2,3,4-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosilo o 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosilo.

20

6) "NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE IODOMETILDERIVADOS DE PENTAHETEROCICLOS AROMATICOS CON ACTIVIDAD CITOTATICA", tal y como se describe en el cuerpo de esta memoria y reivindicaciones que consta de doce páginas escritas por una sola cara.

Madrid, 12 Enero de 1.979.