

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
 Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO	12 A1
	13 79618	
	14 FECHA DE PRESENTACION	
	15 16-4-79	

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

**PATENTE DE INVENCION:**

16 PRIORIDADES:	17 FECHA	18 PAIS
19 NUMERO		
841.098	11-10-77	EE.UU.

20 FECHA DE PUBLICIDAD	21 CLASIFICACION INTERNACIONAL	22 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	23 075 235/02, 243/04 A61K 31/395, 31/415	24 No 472.478

25 TITULO DE LA INVENCION
26 "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 6,7-DIHIDRO-3- $\beta$ -3,5-DI-O-(p-ACIL)- $\alpha$ , $\beta$ -D-ERITRO-PENTOFURANOSIL-IMIDAZO[4,5-d]1,3,7-DIAZEPIN-8(3H)-ONA"

27 SOLICITANTE (ES)	28
29 WARNER-LAMBERT COMPANY	30 PD-1594 Div. I

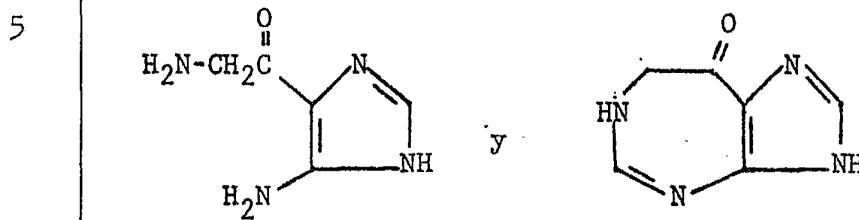
31 DOMICILIO DEL SOLICITANTE
32 Morris Plains, Nueva Jersey, Estados Unidos de América

33 INVENTOR (ES)
34 David Clarkston Baker y Sterling Randolph Putt

35 TITULAR (ES)

36 REPRESENTANTE	37
38 D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ	39 (P.- 71.619)

La presente invención se refiere a nuevos imidazoles. Más particularmente, la invención se refiere a nuevos imidazoles de las fórmulas



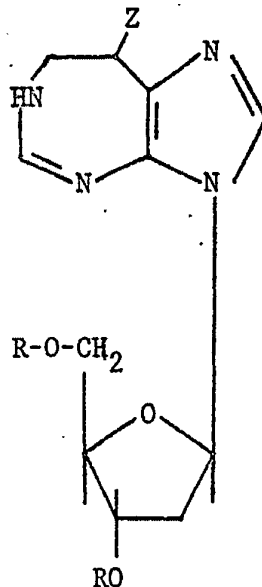
10

y sales de adición de los mismos. Los compuestos preferidos son los nuevos imidazoles en la forma de sus sales de adición de ácido, dado que las bases libres tienen un nivel bajo de estabilidad en las condiciones ordinarias.

15

La invención se refiere también a derivados de furanosa de 6,7-dihidroimidazo-[4,5-d] [1,3] diazepinas que tienen la fórmula

20



25

30

y sales de adición de ácido de los mismos en las que Z es

27.08.8

$\sim$  OH u =O, y R es hidrógeno o acilo.

Adicionalmente, la invención se refiere a métodos para producir estos nuevos compuestos de imidazol y un método que emplea estos nuevos compuestos de imidazol en la preparación de (R)-3-(2-desoxi- $\beta$ -D-eritropentofuranosil)-3,6,7,8-tetrahidroimidazo[4,5-d][1,3]diazepin-8-ol (pentostatina).

De acuerdo con la invención, pueden producirse sales de adición de ácido de 6,7-dihidroimidazo[4,5-d][1,3]diazepin-8(3H)-ona haciendo reaccionar una disal de adición de ácido de 2-amino-1-(5-amino-1H-imidazol-4-il)etanona con un compuesto capaz de donar un grupo formilo, tal como (alcoholo inferior-O)<sub>3</sub>CH, (acil-O)(HN=)CH.HX, (alcoholo inferior-O)(HN=)CH.HX, (NH<sub>2</sub>)(HN=)CH.HX, etc, donde X es un anión.

Los reactivos de formilación preferidos son ortoformiato de metilo o de etilo, siendo X cloruro.

La reacción se lleva a cabo generalmente en un alcohol alifático inferior, preferiblemente etanol, aunque pueden utilizarse también otros disolventes tales como sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida ó N,N-dimetilacetamida o mezclas de los disolventes arriba citados. Si bien el tiempo y la temperatura pueden variarse, generalmente se emplea un intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 150°C durante aproximadamente treinta minutos a aproximadamente seis horas, preferiblemente 75°C a 85°C durante una a dos horas. Si bien la relación entre los reactivos no es crítica, generalmente se prefiere un exceso del agente de formilación. El producto se aísla en la forma de su sal de adición de ácido, pero

puede convertirse en su base libre relativamente inestable por la adición de una base, tal como hidróxido de sodio metanólico.

5 El término "alcohilo inferior" tiene por objeto designar un grupo alcohilo de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, butilo e isopentilo.

El término "sal de adición de ácido" tiene por objeto designar una sal tal como el clorhidrato, sulfato, acetato, benzoato, citrato, bromhidrato, nitrato, etc.

10 El término "acil" tiene por objeto designar R-C- , donde R es un radical orgánico relativamente inerte, preferiblemente un radical orgánico que tenga hasta 12 átomos de carbono.

15 Asimismo, de acuerdo con la invención, se pueden preparar di-sales de adición de ácido de 2-amino-(5-amino-1H-imidazol-4-il)etanona por reducción catalítica de una di-sal de adición de ácido, preferiblemente el diclorhidrato, de 2-amino-1-(5-amino-1-(arilmetil)-1H-imidazol-4-il)etanona. El término "arilo" tiene por objeto  
20 designar cualquier grupo aromático que facilita la escisión reductora del enlace  $\text{CH}_2\text{-N}$  adyacente, preferiblemente fenilo. Los catalizadores son generalmente metales nobles tales como Pd, Pt ó Rh u óxidos de los mismos. Además, el catalizador puede estar soportado sobre un material soporte tal como carbono, siendo el sistema catalítico preferido Pd sobre carbono. Puede hacerse borbotear  
25 hidrógeno a través del medio de reacción, o bien la reacción se puede llevar a cabo en una atmósfera de hidrógeno a presiones de hasta aproximadamente 4 atmósferas. Se emplean generalmente disolventes polares tales como agua,  
30

alcoholes alifáticos inferiores, ácidos alcohil-carboxílicos inferiores o mezclas de los anteriores. Un sistema disolvente preferido utiliza agua-metanol-ácido acético. Si bien el tiempo y la temperatura no son críticos, la reacción se conduce generalmente a una temperatura comprendida dentro de un intervalo de aproximadamente 15°C a 35°C hasta que cesa la absorción de hidrógeno. El producto se aísla en la forma de una sal de adición de ácido (usualmente dos moles de ácido por mol de compuesto de imidazol). Si bien se prefieren las sales de adición de ácido, especialmente las di-sales de ácido, puede prepararse la base libre inestable por la adición de una base.

El diclorhidrato de 2-amino-1- $\beta$ -amino-1-(arilmetil)-1H-imidazol-4-il $\gamma$ -etanona se prepara por reducción de una 2-nitro-1- $\beta$ -nitro-1-(arilmetil)-1H-imidazol-4-il $\gamma$ -etanona utilizando cloruro estannoso dihidratado en ácido clorhídrico concentrado.

Las 2-nitro-1- $\beta$ -nitro-1-(arilmetil)-1H-imidazol-4-il $\gamma$ -etanonas se preparan copulando primeramente un ácido 5-nitro-1-(arilmetil)-1H-imidazol-4-carboxílico con 1,1'-carbonil-diimidazol y haciendo reaccionar este producto con el anión del nitrometano.

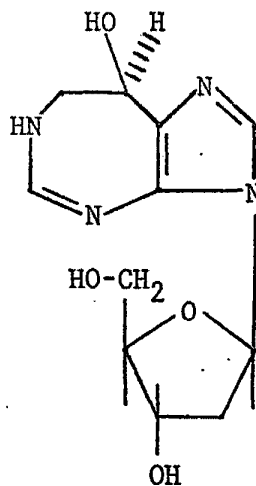
Los ácidos 5-nitro-1-(arilmetil)-1H-imidazol-4-carboxílicos se preparan por tratamiento de (E)-5-nitro-4-(2-fenileténil)-1-(arilmetil)-1H-imidazoles inicialmente con ozono seguido por ácido perfórmico.

Los (E)-5-nitro-4-(2-fenileténil)-1-(arilmetil)-1H-imidazoles se preparan por tratamiento de (E)-5-nitro-4-(2-fenileténil)-1H-imidazol (Ber. 56, 683 (1923)) con un bromuro o yoduro de arilmétilo en presencia de carbonato

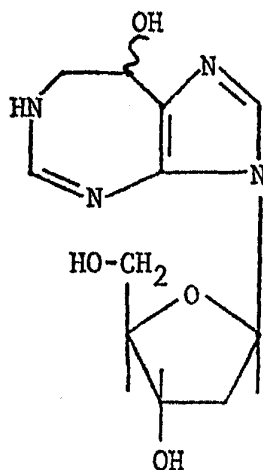
de potasio anhidro.

Esta invención se refiere también a un método para convertir los compuestos de esta invención en el potente inhibidor de las desaminasas (R)-3-(2-desoxi- $\beta$ -D-eritro-pentofuranosil)-3,6,7,8-tetrahidroimidazo[4,5-d][1,3]diazepin-8-ol (pentostatina), que es la materia que constituye el objeto de la Patente de los Estados Unidos Nº 3.923.785, que se incorpora aquí como anterioridad. Este inhibidor de las desaminasas potencia la actividad del conocido agente antiviral, 9-( $\beta$ -D-arabinofuranosil)adenina.

Así, de acuerdo con la invención, el (R)-3-(2-desoxi- $\beta$ -D-eritro-pentofuranosil)-3,6,7,8-tetrahidroimidazo[4,5-d][1,3]diazepin-8-ol, que tiene la estructura

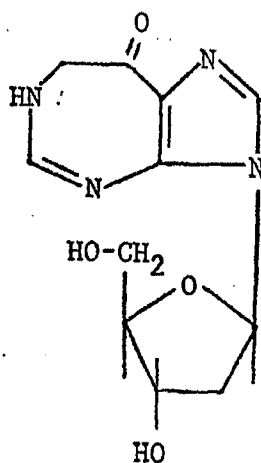


se separa de mezclas de dos isómeros que tienen la fórmula siguiente



10  
15  
utilizando un procedimiento cromatográfico de fase invertida. Una columna de un derivado de gel de sílice, en la que dicho derivado es un resto lipófilo, preferiblemente el derivado de octadecilsililo, se eluye con un disolvente polar tal como agua, metanol, etanol o mezclas de los mismos, preferiblemente 95:5 agua-metanol.

La mezcla de isómeros puede obtenerse por reducción de un compuesto de la invención que tiene la fórmula



30  
que tiene el nombre de 3-(2-desoxi- $\beta$ -D-eritro-pentofuranosil)-3,6,7,8-tetrahidroimidazo[4,5-d][1,3]diazepin-8-ona, o una sal de adición de ácido del mismo. La reducción

puede conseguirse preferiblemente utilizando un hidruro de boro, tal como borohidruro de sodio, borohidruro de potasio, borohidruro de litio, y borohidruro de tetra(alcohol inferior)amonio.

5                   Adicionalmente, la reducción puede llevarse a cabo empleando diborano y sus derivados, tales como hexil-borano, 9-borobiciclononano, etc, derivados de metal alcalino de trialcohol inferior-boranos, tales como tri-sec-butilborano de litio o de potasio, o hidruros de aluminio, tales como hidruro de aluminio y litio, alano, di-alcohol inferior-alano, e hidruro de bis(2-metoxieto xi)aluminio y sodio.

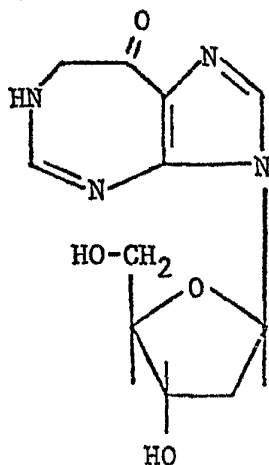
10                   El empleo de los reactivos arriba indicados para efectuar la reducción se ilustra en las referencias:  
15 H.O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2ª edición, Benjamin (Menlo Park, Calif.); 1972, págs. 45-130 y C.A. Buehler y D.E. Pearson, "Survey of Organic Syntheses", Wiley-Interscience (Nueva York), 1970, págs. 195-212, que se incorporan aquí como anterioridad.

20                   Adicionalmente, la cetona puede reducirse utilizando un catalizador en presencia de hidrógeno molecular. Los catalizadores de elección podrían ser rutenio, platino, óxido de platino, paladio, cromito de cobre, ciertos complejos de metales de transición, etc.  
25 Los catalizadores pueden encontrarse sobre soportes estándar, tales como carbono.

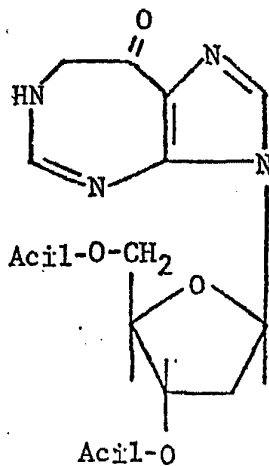
30                   El uso de procedimientos catalíticos se publica en las referencias siguientes: R.L. Augustine, "Catalytic Hydrogenation", "Marcel Dekker (Nueva York), 1965, págs. 81-88, y C.A. Buehler y D.E. Pearson, "Survey

of Organic Syntheses", Wiley-Interscience (Nueva York), 1970, pág. 201, las cuales se incorporan aquí como anterioridad.

El compuesto de la fórmula



15 se prepara por desprotección de un compuesto de la fórmula

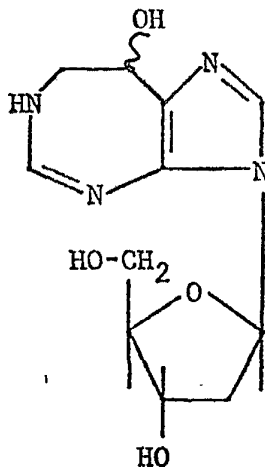


utilizando una base fuerte, preferiblemente un alcóxido inferior de metal alcalino tal como metóxido de sodio en un disolvente polar, preferiblemente un alcohol tal como metanol. La reacción se lleva a cabo en un período de tiempo comprendido entre unos pocos minutos y aproximada-

mente tres horas a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 70°C.

Además, la mezcla de dos isómeros que tienen la fórmula siguiente

5

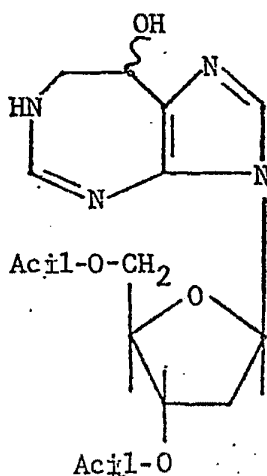


10

15

puede obtenerse por desprotección de un compuesto de la invención que tiene la fórmula

20



25

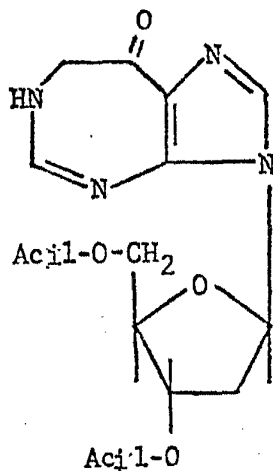
30

que tiene el nombre de 6,7-dihidro-3-[3,5-di-O-(p-toluoil)- $\alpha, \beta$ -D-eritro-pentofuranosil]-imidazo[4,5-d][1,2]-diazepin-8(3H)-ol, o una sal de adición de ácido del mismo donde acil es como se ha definido previamente y es pre

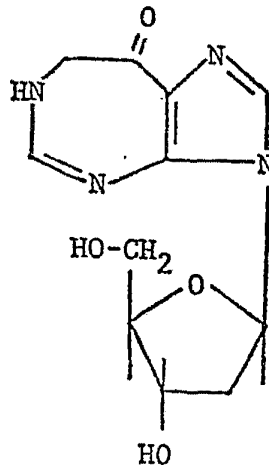
feriblemente p-metilbenzoilo. La desprotección se lleva a cabo empleando una base fuerte en un disolvente polar a temperaturas que van desde aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, preferiblemente 25°C, durante períodos de tiempo que van desde aproximadamente unos pocos minutos a aproximadamente 12 horas, preferiblemente una hora.

La base preferida es un alcóxido inferior de metal alcalino, tal como metóxido de sodio, en un alcohol tal como metanol.

El compuesto protegido con di-acilo anterior se prepara por reducción de un compuesto que tiene la fórmula

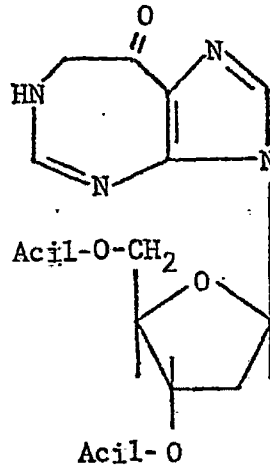


donde Acil es como se define previamente y es preferiblemente p-metilbenzoilo. Se emplean los mismos procedimientos de reducción dados anteriormente para la reducción de compuestos de la fórmula

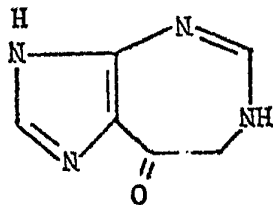


10 El procedimiento preferido utiliza borohidruro de sodio en un disolvente polar tal como agua, alcoholes alifáticos saturados inferiores o mezclas de los mismos. Generalmente se emplean temperaturas comprendidas entre 0°C y 50°C durante períodos que van desde unos pocos minutos a aproximadamente tres horas.

15 El compuesto de la fórmula

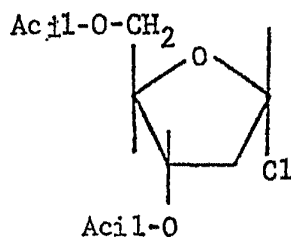


donde Acil es como se define previamente y preferiblemente es p-metilbenzoílo, se prepara por copulación de un compuesto de la fórmula



5

en presencia de bis(trimetilsilil)acetamida, con un compuesto de la fórmula



10

La invención se ilustra por los ejemplos que siguen.

15

#### Ejemplo 1

Diclorhidrato de 2-amino-1-(5-amino-1H-imidazol-4-il)etanolona.

Una solución de 1,0 g de diclorhidrato de 2-amino-1-(5-amino-1-(fenilmetil)-1H-imidazol-4-il)etanona en 100 ml de mezcla 70:20:10 de metanol:agua:ácido acético se hidrogena sobre 0,52 g de paladio al 20% sobre carbón a 3,52 kg/cm<sup>2</sup> hasta que cesa la absorción de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración, y se evapora el filtrado a presión reducida para dar diclorhidrato de 2-amino-1-(5-amino-1H-imidazol-4-il)etanona; punto de fusión (p.f.) superior a 250°C, con descomposición.

25

#### COMPUESTOS INTERMEDIOS

a. Mezcla de (E)-5-nitro-4-(2-feniletetil)-1-(fenilmetil)-1H-imidazol y (E)-4-nitro-5-(2-feniletetil)-1-(fenilmetil)-1H-imidazol.

30

Una suspensión bien agitada de 215,2 g de (E)-5-nitro-4-(2-feniletetil)-1H-imidazol [Ber., 56, 683 (1923)] en 1,6 litros de dimetilformamida seca, protegida contra la humedad, se trata sucesivamente con 207,3 g de carbonato de potasio anhidro, y luego con 205 g de bromuro de bencilo durante un período de 15 minutos. La mezcla se agita y se calienta a 75°C durante 2 horas, se enfría después a aproximadamente 15°C, y se filtra. La torta de filtración de sales inorgánicas se lava bien con diclorometano. El filtrado y los lavados se combinan y se evaporan a presión reducida. El aceite residual se evapora varias veces con xileno a presión reducida para separar las trazas de dimetilformamida. El residuo se reparte entre 500 ml de agua y 2 litros de diclorometano. La fase orgánica se separa, se seca y se evapora. La masa residual parcialmente cristalina se disuelve en una cantidad mínima de cloroformo hirviente. La solución clorofórmica caliente se diluye con 7 litros de ciclohexano hirviente, y se trata luego con una pequeña cantidad de cloroformo para clarificar la turbidez. La solución resultante se enfría lentamente, con agitación enérgica, a 5°C. El precipitado cristalino constituido por una mezcla 3:1 de (E)-5-nitro-4-(2-feniletetil)-1-(fenilmetil)-1H-imidazol y (E)-4-nitro-5-(2-feniletetil)-1-(fenilmetil)-1H-imidazol se recoge por filtración, se lava con ciclohexano y se seca; p.f. 90-92°C.

b. Acido 5-nitro-1-(fenilmetil)-1H-imidazol-4-carboxílico.

Se hace borbotear una corriente de ozono al 6% en oxígeno seco a un caudal de 1,7 litros/minuto en una solución de 138,6 g de una mezcla 3:1 de (E)-5-nitro-

4-(2-feniletetil)-1-(fenilmetil)-1H-imidazol y (E)-4-nitro-5-(2-feniletetil)-1-(fenilmetil)-1H-imidazol en 2,3 litros de diclorometano a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 5 horas, mientras que se protege el sistema contra la humedad. Está presente un exceso de ozono, como se evidencia por su color azul. Se deja que la solución se caliente hasta  $-30^{\circ}\text{C}$ , mientras que se elimina el exceso de ozono por medio de una purga con nitrógeno seco. La solución se evapora luego a presión reducida y el aceite residual se disuelve en seguida en 433 ml de ácido fórmico al 97%. La solución en ácido fórmico se trata gota a gota, con agitación y enfriando a temperatura comprendida entre 0 y  $5^{\circ}\text{C}$ , con 173 ml de peróxido de hidrógeno al 30%. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas y el precipitado resultante se recoge por filtración y se lava con agua. El sólido se suspende en 5 litros de agua y el pH se ajusta a 10-11 con amoníaco acuoso concentrado. Después de agitar durante 1 hora, se filtra la solución para separar las materias insolubles. El pH del filtrado se ajusta a 2 con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado resultante de ácido 5-nitro-1-(fenilmetil)-1H-imidazol-4-carboxílico se recoge por filtración, se lava bien con agua y se seca; p.f.  $151-152^{\circ}\text{C}$ .

c. 2-Nitro-1-(5-nitro-1-(fenilmetil)-imidazol-4-ilo)-etanolona.

Una mezcla de 67,8 g de ácido 5-nitro-1-(fenilmetil)-1H-imidazol-4-carboxílico y 72,9 g de 1,1'-carbonildiimidazol en 800 ml de tetrahidrofurano, protegida contra la humedad, se calienta a reflujo durante 1 hora. La solución resultante se evapora a presión reducida y el

aceite residual se disuelve en 450 ml de diclorometano. La solución se lava rápidamente con 100 ml de mezcla de agua y hielo, se seca enseguida y se evapora a presión reducida para dar la imidazolida. Una solución de esta imidazolida en 800 ml de tetrahidrofurano se añade gota a gota, con agitación enérgica, a una solución de 36,9 g de terc.butóxido de potasio y 65 ml de nitrometano en 600 ml de tetrahidrofurano, con exclusión de la humedad. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 16 horas y el sólido resultante se recoge por filtración y se lava a fondo con diclorometano. El sólido se suspende en 600 ml de agua y el pH se ajusta a 3 con ácido clorhídrico concentrado. La suspensión se extrae repetidamente con porciones de 200 ml de acetato de etilo, reajustándose el pH a 3 antes de cada extracción. El extracto reunido se seca, se decolora con carbón vegetal activado y se evapora a presión reducida para dar 2-nitro-1- $\beta$ -nitro-1-(fenilmetil)-1H-imidazol-4-il/etanona; p.f. 105-107°C.

d. Diclorhidrato de 2-amino-1- $\beta$ -amino-1-(fenilmetil)-1H-imidazol-4-il/etanona.

Una solución agitada de 38 g de cloruro estannoso dihidratado en 100 ml de ácido clorhídrico concentrado se trata por porciones con 10 g de 2-nitro-1- $\beta$ -nitro-1-(fenilmetil)-1H-imidazol-4-il/etanona. Se añaden 10 ml de etanol para clarificar la solución y la mezcla se agita a 60°C durante 3 horas. La solución se evapora casi a sequedad y se añaden sucesivamente tres porciones de 100 ml de etanol, que se evaporan del residuo. El jarabe residual se agita con 800 ml de éter y el sólido resultante se recoge por filtración, se lava con éter

y se seca a presión reducida. Este sólido (un complejo de estaño) se disuelve en 150 ml de agua y se precipita el estaño en forma del sulfuro haciendo borbotear sulfuro de hidrógeno gaseoso a través de la solución. Se filtra la mezcla y se lava con agua la torta de filtración. Se combinan el filtrado y los lavados y se evaporan a presión reducida. El residuo se evapora repetidas veces con porciones de 100 ml de etanol. La goma residual final se tritura con 30 ml de etanol para dar, en forma de un sólido cristalino, el diclorhidrato de 2-amino-1-(5-amino-1-(fenilmetil)-1H-imidazol-4-il)etanona, que se recoge por filtración, se lava con etanol y se seca a presión reducida; p.f. 155°C (descomposición).

#### Ejemplo 2

Monoclorhidrato de 6,7-dihidroimidazo[4,5-d][1,3]diazepin-8(3H)-ona.

Una mezcla de 285 mg de diclorhidrato de 2-amino-1-(5-amino-1H-imidazol-4-il)-etanona (Ejemplo 1), 200 ml de etanol absoluto y 10 ml de ortoformiato de trietilo se agita y se calienta a reflujo durante 1 hora, se enfría luego y se evapora a presión reducida. El residuo de monoclorhidrato de 6,7-dihidroimidazo[4,5-d][1,3]diazepin-8(3H)-ona, que cristaliza al dejarlo en reposo, se recoge por filtración, se lava con etanol, luego con éter, y se seca a presión reducida; p.f. superior a 250°C, con descomposición.

#### Ejemplo 3

6,7-Dihidro-3-(3,5-di-O-(p-toluoil)- $\alpha$ ,  $\beta$ -D-eritropentofuranosil)-imidazo[4,5-d][1,3]-diazepin-8(3H)-ona.

Una suspensión de 450 mg de monoclorhi

drato de 6,7-dihidroimidazo[4,5-d]/[1,3]-diazepin-8(3H)-  
ona (Ejemplo 2) en 5 ml de acetonitrilo se trata con 2 ml  
de bis(trimetilsilil)acetamida, se agita a la temperatura  
ambiente durante 16 horas, y se evapora después a presión  
5 reducida. El residuo se disuelve en 5 ml de 1,2-dicloro  
etano seco y la solución se trata con 1,0 g de cloruro de  
3,5-di-O-(p-toluoil)- $\alpha$ -D-eritro-pentofuranosilo [Ber., 93,  
2777 (1960)]. La solución resultante se evapora a presión  
reducida. El residuo se calienta luego a 80-110°C a pre-  
10 sión reducida durante 1 hora. El residuo se disuelve en  
una mezcla de 25 ml de acetato de etilo y 25 ml de bicar-  
bonato de sodio acuoso saturado y el sistema de dos fases  
se clarifica por filtración. El filtrado se evapora a  
15 presión reducida y el residuo se aplica al extremo supe-  
rior de una columna de gel de sílice de 1,9 x 60 cm. La  
columna se eluye con un gradiente de 500 ml de acetato de  
etilo a 500 ml de acetato de etilo/metanol 9:1, recogién-  
dose fracciones de 4 ml. Aquellas fracciones (núms. 45-  
58) que contienen el producto deseado (lo que se determina  
20 por cromatografía en capa delgada) se reúnen y se evaporan  
a presión reducida para dar 6,7-dihidro-3- $\beta$ ,5-di-O(p-  
toluoil)- $\alpha$ ,  $\beta$ -D-eritro-pentofuranosil/imidazo[4,5-d]/  
[1,3]diazepin-8(3H)-ona.

#### Ejemplo 4

25 Mezcla que contiene (R)-3-(2-desoxi- $\beta$ -D-eritro-pentofura-  
nosil)-3,6,7,8-tetrahidroimidazo[4,5-d]/[1,3]diazepin-8-ol  
(pentostatina).

Una solución de 25 mg de 6,7-dihidro-3-  
3,5-di-O-(p-toluoil)- $\alpha$ ,  $\beta$ -D-eritro-pentofuranosil/  
imidazo[4,5-d]/[1,3]-diazepin-8(3H)-ona en 5 ml de etanol

30

28.08.8

se trata con 10 mg de borohidruro de sodio y se agita a la temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añaden luego aproximadamente 5 mg de sodio, se agita la solución a la temperatura ambiente durante 15 minutos, y se neutraliza luego con dióxido de carbono. La mezcla se evapora a presión reducida y el residuo se reparte entre 10 ml de éter y 10 ml de agua. La fase acuosa se separa y se evapora a presión reducida. Se aplica el residuo al extremo superior de una columna de 1 x 10 cm cargada con resina Dowex 50x2 (una resina cambiadora de catión fuertemente ácida) en la forma de amonio. La resina se eluye con 25 ml de amoníaco acuoso 0,01N y el producto eluido se evapora a presión reducida para dar un residuo constituido por una mezcla de los cuatro isómeros posibles, uno de los cuales es (R)-3-(2-desoxi- $\beta$ -D-eritro-pentofuranosil)-3,6,7,8-tetrahidroimidazo[4,5-d][1,3]diazepin-8-ol (pentostatina).

#### Ejemplo 5

6,7-Dihidro-3-[3,5-di-O-(p-toluoil)- $\beta$ -D-eritro-pentofuranosil]imidazo[4,5-d][1,3]diazepin-8(3H)-ona.

Se añaden 68 ml de bis(trimetilsilil)acetamida a 11,20 g de clorhidrato de 6,7-dihidroimidazo[4,5-d][1,3]diazepin-8(3H)-ona suspendido en 112 ml de acetoni-trilo y la mezcla se agita, en condiciones secas, durante 0,5 horas, transcurrido cuyo tiempo se separa el exceso de reactivo a 40°C/0,1 mm. Se añade una solución de 24,23 g de cloruro de 3,5-di-O-(p-toluoil)- $\alpha$ -D-eritro-pentofuranosilo en 30 ml de 1,2-dicloroetano seco al compuesto heterocíclico (trimetil)-sililado siruposo, y se evapora el disolvente. La goma resultante se funde a 100°C/10 mm

durante 24 minutos, al final de cuyo tiempo la mezcla de reacción se tritura en 300 ml de solución acuosa de bicarbonato de sodio durante aproximadamente 0,5 horas, después de lo cual se extrae con 200 ml de acetato de etilo. El extracto secado con sulfato de magnesio se hace pasar a través de una columna de 250 g de gel de sílice y se eluye sucesivamente con 1 litro de acetato de etilo y luego con 1 litro de cada una de las mezclas de acetato de etilo en metanol al 5%, 10% y 15%. El producto deseado se eluye con el disolvente metanólico al 10%. Se separa el disolvente por evaporación a vacío, y se recristaliza el producto  $\alpha$  a partir de 150 ml de acetato de etilo caliente (p.f. 220°C, descomposición).

Se evaporaron las aguas madres, y a partir de acetato de etilo moderadamente caliente se depositaron cristales del anómero  $\beta$  arriba citado (p.f. 129°C, que se reblandece y funde nuevamente a 155°C).

#### Ejemplo 6

6,7-Dihidro-3-( $\beta$ -D-eritro-pentofuranosil)imidazo[4,5-d][1,3]diazepin-8(3H)-ona.

Se añade sodio metálico (25 mg) a una suspensión de 1,52 g de la 6,7-dihidro-3-[ $\beta$ ,5-di-O-(p-toluoil)- $\beta$ -D-eritro-pentofuranosil]imidazo[4,5-d][1,3]diazepin-8(3H)-ona en 30 ml de metanol seco. La mezcla pasa pronto al estado de solución, y el análisis por cromatografía en capa delgada (gel de sílice, cloroformo-metanol 9:1) indica que la reacción se ha completado para dar el nucleósido libre al cabo de 45 minutos a 23-25°C. Se añade dióxido de carbono sólido para neutralizar la base, y la mezcla se evapora a sequedad. El residuo se extrae con éter y se

seca a vacío para dar una mezcla del nucleósido y carbonato de sodio;  $\lambda_{\text{máx}}^{\text{MeOH}} = 232$  (E; 442), 298 (57) y 346 nm (92); el valor E; indica aproximadamente 50% de nucleósido en la mezcla sal-nucleósido.

5

#### Ejemplo 7

3-(2-Desoxi- $\beta$ -D-eritro-pentofuranosil)-3,6,7,8-tetrahidroimidazo[4,5-d][1,3]diazepin-8-ol.

10

El nucleósido bruto obtenido en el Ejemplo 6 se disuelve en 50 ml de agua y se añaden 60 mg de borohidruro de sodio, por porciones, con agitación. Al cabo de 40 minutos, se descompone el exceso de agente reductor por adición de dióxido de carbono sólido, y la solución se liofiliza a sequedad. Las sales se separan por cromatografía sobre SP-Sephadex  $[\text{NH}_4^+]$  un polímero de dextrana convertido en el derivado de sulfonilpropilo; alternativamente puede utilizarse una resina de ácido sulfónico tal como Dowex-50  $[\text{NH}_4^+]$ ; la elución se realizó con agua, y luego con hidróxido de amonio 0,01N, lo que causó la elución inmediata de las formas R- y S- del compuesto arriba citado.

15

20

#### Ejemplo 8

(R)-3-(2-desoxi- $\beta$ -D-eritro-pentofuranosil)-3,6,7,8-tetrahidroimidazo[4,5-d][1,3]diazepin-8-ol.

25

La mezcla de isómeros del nucleósido R y S obtenida en el Ejemplo 7 se introduce en una columna de 0,9 x 60 cm cargada con gel de sílice derivado por sustitución con octadecilsililo, de fase invertida, y se eluye con mezcla 95:5 de agua-metanol. Al cabo de 20 minutos de elución (5,5 ml/minuto, 140,6 kg/cm<sup>2</sup>) aparece el isómero S, seguido por el isómero R a los 25,5 minutos.

30

Los productos se aíslan en forma de polvos liofilizados.

Isómero R:

$$[\alpha]_D^{23} = +76^\circ, [\alpha]_{365}^{23} = +630^\circ (\text{c } 1; \text{ agua}).$$

5

10

15

20

25

30

28.08.8

1

REIVINDICACIONES

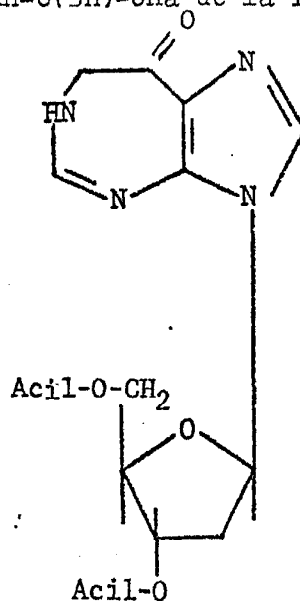
5

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 procedimiento para preparar 6,7-dihidro-3- $\beta$ -[3,5-di-O-(p-acil)- $\alpha, \beta$ -D-eritro-pentofuranosil]-imidazo[4,5-d][1,3]-diazepin-8(3H)-ona de la fórmula

15

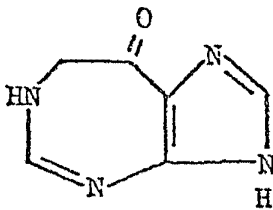


20

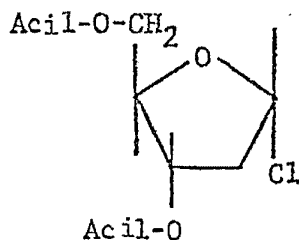
y sales de adición de ácido de la misma, en donde Acil significa  $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$ , en donde R es un radical orgánico relativamente inerte, con preferencia un radical que tiene hasta doce átomos de carbono, siendo Acil de preferencia el grupo p-metilbenzoilo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

25

30



5 con un compuesto de la fórmula



en presencia de bis(trimetilsilil)acetamida en 1,2-dicloro-  
roetano.

15 2ª.- Un procedimiento para preparar 6,7-dihidro-3-  
- $\beta$ -[3,5-di-O-(p-acil)- $\alpha$ , $\beta$ -D-eritro-pentofuranosil]-imidazo-  
[4,5-d][1,3]-diazepin-8(3H)-ona.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

20 Madrid, 16. ABR. 1979

P.A.

25 **Alberto de Elizaburu**  
Por Feder,