



329342

RIN 4060/33

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUCLEOSIDOS"  
a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LE ROCHE Y CIE. S.A.  
residente en BASILEA (Suiza),

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

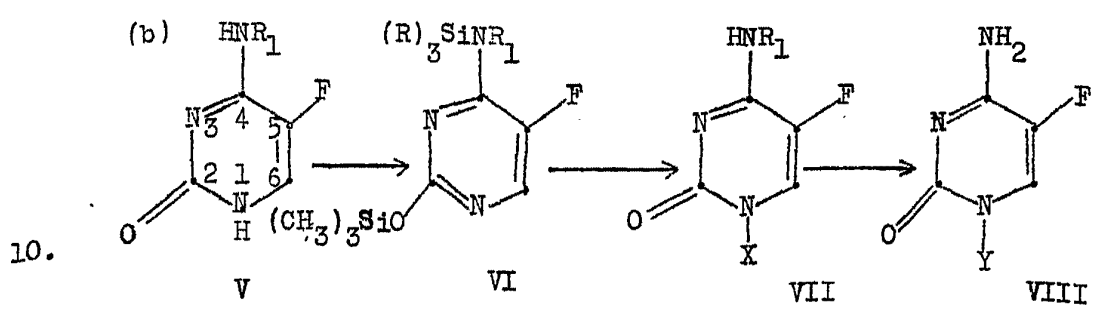
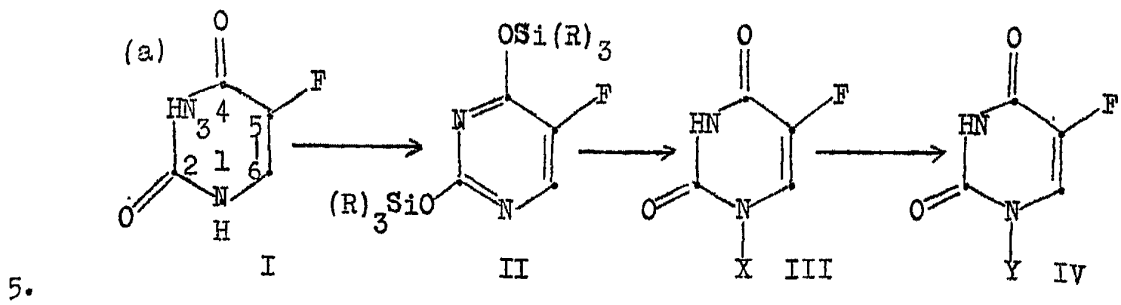
Este invento se refiere a un nuevo procedimiento químico para la preparación de nucleósidos de 5-flúorouracilo y 5-fluorocitosina y a nuevos intermediarios pirimidínicos útiles en él. Los nucleósidos preparados según el procedimiento de este invento son los derivados N<sub>1</sub>-ribosílicos, N<sub>1</sub>-2'-deoxirribosílicos, N<sub>1</sub>-glucoporanósílicos y N<sub>1</sub>-arabino-furanósílicos del 5-fluorouracilo y la 5-flúorocitosina.

El nuevo procedimiento de este invento consiste en



- hacer reaccionar 5-fluorouracilo o 5-fluorocitosina, o de preferencia un derivado N-acílico de la 5-fluorocitosina, con hexa-alquilo inferior disilazano, para formar el correspondiente derivado tri-alquilo inferior-silílico. La tri-alquilo inferior-silil-5-fluoropirimidina se condensa luego con un haluro (de preferencia, cloruro o bromuro) del azúcar apropiado cuyos grupos hidroxílicos estén bloqueados con un grupo alquílico o acílico eliminable, para formar el correspondiente nucleósido bloqueado, que se desbloquea fácilmente para obtener el nucleósido deseado. El procedimiento de este invento puede seguirse convenientemente atendiendo a los diagramas esquemáticos que siguen, en los cuales el símbolo X de las fórmulas III y VII representa una de las fracciones moleculares de azúcar referidas antes, en las que los grupos hidroxílicos han sido bloqueados por un grupo alquílico o acílico eliminable, y el símbolo Y de las fórmulas IV y VIII representa las correspondientes fracciones moleculares de azúcar desbloqueadas. El símbolo  $R_1$  de las fórmulas V, VI y VII representa hidrógeno o un grupo alcohólico o aroílico, mientras que R representa alquilo inferior.
- 5.
- 10.
- 15.

21 J



15. Los compuestos de las fórmulas II y VI anteriores son nuevos y forman por tanto parte de este invento. Las especies de las fórmulas IV y VIII en que Y representa un grupo glucopiranosílico son también nuevas y constituyen asimismo una modalidad importante de este invento.

20. Los expertos en la materia apreciarán que los compuestos de las fórmulas I, III, IV, V, VII y VIII pueden existir en diversas formas tautómeras y anómeras, todas las cuales están incluidas en el invento. Así pues, los grupos carbonílicos de las fórmulas I, III, IV, V, VII y VIII pueden repre-



sentarse también en la forma enolizada,

La expresión "alquilo inferior", en la forma en que se usa en esta solicitud, denota hidrocarburos con 1 a 7 átomos de carbono, tanto de cadena recta como de cadena ramificada.

5.

Con referencia al diagrama esquemático (a) anterior y considerando con mayor detalle el procedimiento del invento que conduce a los derivados de 5-fluorouracilo que con él se representa, la reacción I  $\longrightarrow$  II puede efectuarse fácilmente por simple reacción de 5-fluorouracilo con un hexa-alquilo inferior-disilazano (por ejemplo, hexametildisilazano, hexaetildisilazano etc.). La reacción se efectúa de preferencia a temperatura elevada a ser posible a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional, aunque pueden emplearse también temperaturas más bajas, por ejemplo la temperatura ambiente o temperaturas inferiores a la ambiente. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico inerte (como el dioxano, el tolueno, etc.) o en ausencia de todo disolvente. Considerando ahora el diagrama esquemático (b), la reacción V  $\longrightarrow$  VI se efectúa haciendo reaccionar citosina, o una citosina en la que el grupo amino exocíclico esté protegido por un grupo alquílico o acílico fácil de eliminar, con hexa-alquilo inferior-disilazano. Grupos funcionales apropiados que figuran como grupos alquílicos o acílicos fáciles de eliminar son, por ejemplo,

10.

15.

20.

25.

21



benzoilo en el que uno o más de los hidrógenos hayan sido reemplazados por un grupo de halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, nitro o carboxilo. La reacción puede efectuarse convenientemente entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional y puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico inerte o en ausencia de todo disolvente.

- 5.
10. La condensación de los nuevos intermediarios de este invento, o sea los compuestos de las fórmulas II y VI, con un haluro de azúcar bloqueado (es decir, las etapas II  $\longrightarrow$  III y VI  $\longrightarrow$  VII anteriores) puede efectuarse convenientemente por simple calentamiento de la mezcla de los dos reactivos a temperatura entre más o menos la temperatura ambiente y el punto de ebullición de la mezcla reaccional. La reacción
15. puede llevarse a cabo en ausencia de disolvente, aunque, si se desea, puede emplearse cualquier medio disolvente inerte, como hidrocarburos (por ejemplo, tolueno, benceno, etc.), éteres (como el dioxano), etc. Los haluros de azúcar bloqueados aptos para el procedimiento de este invento son los
20. haluros de ribosa, de oxirribosa, arabinosa y glucosa cuyos grupos hidroxílicos están bloqueados por grupos alquílicos o acílicos fáciles de eliminar, como los grupos de alcanilo inferior (por ejemplo, acetilo, propionilo, isopropionilo, etc); los grupos de halogen- o polihalogen-alcanilo inferior
25. (por ejemplo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, etc.); bencilo,



- carboalcoxilo, carbobenciloxilo, benzoilo y benzoilo que lleve uno o más substituyentes en el anillo fanílico, que pueden ser halógeno, alquilo inferior, nitro, alcoxilo inferior o carboxi-  
lo. Se prefieren los haluros de azúcar bloqueados cuyo grupo  
5. bloqueante es un benzoilo substituído con el substituyente en la posición para. Haluros de azúcar típicos que se ajustan a la descripción anterior son, por ejemplo: el cloruro de 1-(2,3,5-tri-alcanoilo inferior -O-ribofuranoilo), el bromuro de 1-(3,5-di-O-aroil-2-deoxirribofuranoilo), el bromuro de  
10. 1-(2,3,5-tri-O-benzoil)-D-arabinofuranoilo, el cloruro de 1-(2,3,4,6-tetra-O-alcanoilo inferior)-D-glucopiranoilo, el bromuro de 1-(2,3,4,6-tetra-O-aroil)-D-glucopiranoilo y análogos. El producto de reacción obtenido de la etapa de condensación suele ser una mezcla de formas anoméricas. Esta  
15. mezcla, si se desea, puede someterse a la etapa siguiente de desbloqueo de la fracción molecular del azúcar sin separación de las formas anoméricas. En alternativas, pueden separarse los dos anómeros, por técnicas conocidas en la especialidad, tales como cristalización fraccionada y/o cromatografía, y los  
20. anómeros separados pueden desbloquearse individualmente.

Volviendo a considerar los diagramas (a) y (b), las etapas finales, III→IV y VII→VIII, puede llevarse a cabo por métodos ya de sí conocidos; por ejemplo, pueden eliminarse los grupos acílicos tratando los compuestos  
25. III y VII con amoníaco alcohólico. En alternativa, los grupos



- acídicos pueden eliminarse por reacción con un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico alcohólico) o una base fuerte (como hidróxido sódico) o, de preferencia, con alcoholatos de metal alcalino (por ejemplo, metóxido sódico metanólico, metóxido bórico, etc.). Los grupos alquídicos (es decir, los grupos bencídicos) se eliminan por hidrogenación catalítica.
- 5.

- Atendiendo ahora en particular a las nuevas especies de las fórmulas IV y VIII en que Y representa una fracción molecular glucopiranosídica, se dispone también de un procedimiento alternativo para preparar los intermedios representados por las fórmulas III y VII. Estos compuestos de las fórmulas III y VII pueden obtenerse por reacción de 5-fluorofitocitosin-  
10. monomercurio o mono-(5-fluorouracilil)-mercurio con un haluro de azúcar bloqueado, como antes. Según la regla trans de  
15. Baker, el procedimiento alternativo pasando por el intermediario de mercurio da exclusivamente el anómero alfa en el caso de los derivados de arabinofuranosilo, mientras que el procedimiento de este invento, pasando por el intermediario de tri-alquilo inferior-sililo, proporciona un método para obtener  
20. tanto el anómero alfa como el beta. Los productos finales preparados por el procedimiento de este invento son compuestos de utilidad farmacéutica. En particular, resultan útiles como agentes antibacterianos y antivirales. El invento puede comprenderse más plenamente a base de los ejemplos que siguen, los cuales  
25. constituyen ilustraciones de él. Todas las temperaturas están



expresadas en grados centígrados, y todos los puntos de fusión están corregidos.

### EJEMPLO 1

Se sometió a reflujo durante 3 horas una suspensión de 65 g (0,5 moles) de 5-fluorouracilo en 250 cc (1,18 moles) de hexametildisilazano, hasta que se produjo una solución límpida. La destilación a presión atmosférica eliminó algún material que hervía a 85-96°. Se destiló luego el residuo a 114-116,5°/14 mm y se obtuvo 2,4-bis(trimetilsililoxi)-5-fluoropirimidina.

### EJEMPLO 2

A una suspensión de 7,56 g (0,0195 moles) de cloruro de 3,5-di-O-p-toluoil-2-deoxirribofuranosilo en 40 cc de tolueno seco se añadieron 5 cc (5,330 g, 0,0195 moles) de 2,4-bis(trimetilsililoxi)-5-fluoropirimidina. Se hizo pasar nitrógeno sobre la mezcla reaccional para arrastrar el cloruro de trimetilsililo desprendido a un frasco de lavado que contenía solución acuoso-alcohólica de nitrato de plata. La formación de cloruro de plata permitió seguir el curso de la reacción. Se calentó la mezcla a temperatura de reflujo durante 1.1/2 horas y se aisló 81% de la cantidad teórica de cloruro de



- plata. Se templó la suspensión en hielo, se separó por filtración la materia sólida y se la lavó con tolueno y con éter de petróleo. Se obtuvo así ditoluoil-5-fluorodeoxiuridina bruta, fundente a 209-216°. Según la rotación  $[\alpha]_D^{25} = -30^\circ$  (c = 0,72% en piridina), este producto es una mezcla de un 75% de isómero beta y 25% de isómero alfa.
- 5.

- La recristalización en 45 cc de ácido acético y el lavado con éter del producto cristalizado dieron el isómero beta puro,  $[\alpha]_D = -18,8^\circ$ , punto de fusión 230-231°. La combinación del filtrado de ácido acético y las lavazas etéreas depositó el isómero alfa, de punto de fusión 205-207°.
- 10.

### EJEMPLO 3

- En un baño de aceite y bajo atmósfera de nitrógeno se calentó una suspensión de 172 g (0,327 moles) de bromuro de tri-O-benzoil-alda-D-arabinofuranosilo en 113,5 g (0,414 moles) de 2,4-bis(trimetilsililoxi)-5-fluoropirimidina. Se mantuvo la temperatura entre 75° y 130°C por un total de 5 horas y, después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se suspendió con 800 cc de benceno la mezcla casi sólida y se filtró. El tri-O-benzoil-beta-D-arabinofuranosil-5-fluorouracilo bruto así obtenido fundió a 210-212°C. La recristalización en acetato de n-butilo elevó el punto de fusión a 219-220°C.  $[\alpha]_D^{25} = + 74,7^\circ$  (1% en cloruro de metileno).
- 15.
- 20.



EJEMPLO 4

- Se calentó en reflujo durante 2 1/2 horas una suspensión de 5,75 g (0,010 moles) de tri-O-benzoil-beta-D-arabinofuranosil-5-fluorouracilo en 70 cc de metóxido sódico metanólico 0,143-normal. La disolución completa se produjo al cabo de unos 5 minutos. Se enfrió la solución hasta la temperatura ambiente y se añadió ácido clorhídrico metanólico suficiente para que la mezcla diera reacción ácida al papel de tornasol. Luego se evaporó en vacío hasta obtener un jarabe, que se distribuyó entre 50 cc de agua y 50 cc de éter. Después de lavar la fase acuosa con 3 x 30 cc de éter, se la evaporó en vacío, hasta jarabe, y se recogió éste en 50 cc de acetona. La suspensión resultante se filtró para eliminar el material insoluble (cloruro sódico). La evaporación del filtrado en vacío dió un sólido blanco, que cristalizó al ser tratado con 8 cc de etanol hirviente.
- 5.
- 10.
- 15.

- Después de enfriar a -10°, se filtraron los cristales y se lavaron con etanol y éter, lo que dió 5-fluorouracil-beta-D-arabinósido, fundente a 182-183°.  $[\alpha]_D^{25} = +123^\circ$  (0,5% en agua).
- 20.



EJEMPLO 5

En un baño de aceite y bajo corriente de nitrógeno se calentó a 140-160° una mezcla de 8 cc (8,55 g, 0,031 moles) de 2,4-bis(trimetilsililoxi)-5-fluoropirimidina y 4,11 g (0,01 mol) de bromuro de 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranosilo). Al cabo de 15 minutos se produjo una solución límpida, y al cabo de 4 horas cesó prácticamente el desprendimiento de bromuro de trimetilsilo. Después de enfriar, se añadieron 40 cc de benceno. Con el reposo a 4° durante 60 horas, la mezcla depositó un sólido de color pardo verdusco, que se separó por filtración y se desechó. Después de la adición de 15 cc de metanol, el filtrado dió cristales de punto de fusión 280-282°, que se identificaron como 5-fluorouracilo recuperado. La ulterior adición de 20 cc de metanol y la evaporación hasta jarabe, que se recogió con 25 cc de cloroformo caliente, produjo una segunda cristalización de 5-fluorouracilo, que se separó por filtración. Se evaporó el filtrado hasta un vidrio de color pardo y se disolvió éste en 10 cc de metanol. Con el reposo, la solución depositó cristales de 1-(2',3',4',6'-tetrahidro-O-acetil-beta-D-glucopiranosil)-5-fluorouracilo, que se filtraron y se lavaron con metanol, con éter y con éter de petróleo; punto de fusión, 150-151°;  $[\alpha]_D = +12^\circ$  (c = 0,4% en acetato de etilo).



EJEMPLO 6

- Se secó por destilación azeotrópica una suspensión de 9,17 g (0,020 moles) de di-5-fluoroacilil-mercurio en 300 cc de tolueno y, después de recoger 50 cc de destilado, se enfrió la suspensión hasta 60°C y se añadieron 16,44 g (0,020 moles) de bromuro de 1-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-alfa-D-glucopiranosilo). Se calentó la mezcla hasta ebullición y se recogió el destilado hasta que resultó límpido. Después de 1 hora y 10 minutos de reflujo, se separó por filtración de la suspensión caliente el sólido restante y se le lavó bien con benceno. Se enfriaron el filtrado y las lavazas combinadas y luego se diluyeron con 750 cc de éter de petróleo (de punto de ebullición 30-60°). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo, se secó en vacío y se extrajo con 200 cc de cloroformo. Después de separar el residuo insoluble, se lavó el extracto clorofórmico con 3 x 50 cc de solución al 30% de yoduro potásico, que contenía 0,5% de bicarbonato sódico, y luego con 2 x 100 cc de agua. Se secó con sulfato sódico la fase clorofórmica y se la evaporó hasta un jarabe, que cristalizó después de disolución en 15 cc de metanol caliente. El compuesto obtenido, 1-beta-D-(2,3,4,6-tetra-O-acetil)-glucopiranosil-5-fluorouracilo, fundió a 149-150°C;  $[\alpha]_D^{25} = +12,5^{\circ}$  (c = 0,2 en acetato de etilo).



EJEMPLO 7

A una suspensión de 0,46 g (1 milimol) de 1-beta-D-  
-(2,3,4,5-tetra-O-acetil)-glucopiranosil-5-fluorouracilo  
en 5 cc de metanol, se añadieron 1,35 cc (2,3 milimoles)  
5. de NaOCH<sub>3</sub> 1,84-n, de lo que resultó una solución casi  
límpida, que más tarde se volvió turbia. Después de dejar  
la mezcla reaccional en reposo a 4<sup>o</sup> durante 16 horas, se la  
neutralizó con ácido clorhídrico etanólico y se separó por  
filtración el material insoluble. Luego se evaporó el fil-  
10. trado, se suspendió el residuo en 15 cc de acetona, se sometió  
la suspensión a reflujo durante 1/2 hora y se separó por filtra-  
ción la materia insoluble (A). Se volvió a evaporar el filtra-  
do, se trató el residuo con 5 cc de acetona hirviente y se le  
mezcló con 20 cc de éter de petróleo. Por filtración se separó  
15. un precipitado (B). Las fracciones (A) y (B), que resultaron  
ser idénticas según la cromatografía, se combinaron y se disol-  
vieron en 2 cc de agua. La solución contenía 5140 unidades  
de densidad óptica, tomadas con el máximo de 226-267 milimi-  
20. cras en ácido clorhídrico 0,1-n. Se ajustó la solución a pH  
11,3 por adición de NaOH y se la puso en una columna de  
1 x 20 cm de acetato Dowex 1-x4. La elución se efectuó con  
ácido acético 0,1-n y se recuperan 4150 unidades O.D. en  
105 cc de liofilización, proporcionando un sólido blanco  
vidrioso. La cromatografía descendente de papel, empleando  
25. 86% de butanol y 14% de agua, dió una mancha (R<sub>f</sub> 0,122( de



1-beta-D-glucopiranosil-5-fluorouracilo;  $\lambda_{\text{HCl}}^{\text{max}}$  0,1-n  
= 268 milimicras ( $\epsilon = 8210$ ).

#### EJEMPLO 8

5. Se sometió a reflujo durante 40 minutos una suspensión de 49,4 g (0,2 moles) de N-toluoil-5-fluorocitosina en 100 cc (0,236 moles) de hexametildisilazano. Se obtuvo una solución límpida. Mediante destilación a 96-113°, con presión atmosférica, se separó algo de material volátil. La destilación fraccionada del residuo a 160-183° (la mayor parte de 178°) y 0,8 mm dió 2-trimetilsililoxi-4-(N-trimetilsilil-N-p-toluoil)amino-5-fluoropirimidina en forma de un jarabe amarillento.

#### EJEMPLO 9

15. En atmósfera de nitrógeno, se calentó a 113-118°C, durante 2,1/2 horas, una mezcla de 6,8 g (0,0174 moles) de 2-trimetilsililoxi-4-(N-trimetilsilil-N-toluoil)-amino-5-fluoropirimidina y 5 g (0,0093 moles) de bromuro de tri-O-benzoil-alfa-D-arabinofuranosilo. Se enfrió hasta la temperatura ambiente el líquido homogéneo y se le diluyó con 20. 40 cc de benceno caliente. La adición de 2 cc de etanol produjo un precipitado. Se agitó la suspensión durante 1/2 hora,

21



- 15 -

5. se la filtró y se lavó con benceno la materia sólida. El filtrado y las lavazas, combinados, se concentraron en vacío hasta obtener una materia sólida amarilla. Esta mezcla anómérica bruta de alfa- y beta-tri-O-benzoil-N-toluoil-D-arabinofuranosil-5-fluorocitosina fundió a 87-95°C.

#### EJEMPLO 10

10. Se agitó a la temperatura ambiente, durante 24 horas, una suspensión de 1 g de N-toluoil-1-(2',3',5'-tri-O-benzoilarabinofuranosil)-5-fluorocitosina bruta en 25 cc de NH<sub>3</sub> metanólico 8-n. La solución resultante, al ser evaporada en vacío, dió una goma amarilla, que se repartió entre 20 cc de cloroformo y 20 cc de agua. Se lavó la fase acuosa con 3 x 20 cc de cloroformo y luego se la puso aparte para cromatografía de cambio de iones.

#### 15. EJEMPLO 11

20. A una suspensión de 1 g de N-toluoil-1-(2',3',5'-tri-O-benzoilarabinofuranosil)-5-fluorocitosina bruta en 25 cc de metanol, se añadieron 1,4 cc de solución metanólica 4,11-n de metóxido sódico. Después de agitar durante la noche, se ajustó a pH 7, con cloruro de hidrógeno metanólico, la solución resultante y se la evaporó en vacío. El residuo se lavó con acetona y luego se le recogió en 10 cc de etanol



- absoluto y se separó por filtración el material insoluble. Con la evaporación, el filtrado dió un sólido amarillo. Se disolvió este residuo en la solución acuosa obtenida en la amonólisis que se ha descrito antes y, después de lavar la solución
5. acuosa con 25 cc de éter, se la acidificó con ácido acético al papel de prueba rojo congo y se la fraccionó en una columna 1,1 x 24 cm de cambiador de iones Dowex 50 x 8 (forma  $\text{NH}_4^+$ ). Se recogieron las fracciones de 15 cc de volumen, se eluyó con agua de la fracción 1 a la 120 y se inició en la fracción 121
10. una elución en gradiente con  $\text{NH}_4\text{OH}$  0,2-n en un volumen igual de agua. Las fracciones 174 a 186, que presentaron el espectro apropiado de absorción ultravioleta, se combinaron, se concentraron hasta volumen reducido y se acidificaron con ácido fórmico.
15. La solución ácida se fraccionó luego en una columna 1,1 x 15 cm de cambiador de iones Dowex 50-x8 (forma  $\text{NH}_4^+$ ), empleando agua como eluente, Se recogieron fracciones de 15 cc. Las fracciones 2 a 10 se combinaron y se liofilizaron convirtiéndolas en 0,25 g de material vidrioso. El espectro
20. ultravioleta manifestó un  $\lambda_{\text{max}}^{\text{HCl } 0,1-n} = 290$  milimicras,  $E_{\text{max}} = 33/\text{mg}$ ,  $[\alpha]_D^{25} = +30^{\circ}$  (0,5% en metanol), lo que representa una mezcla de 60% de anómero beta y 4% de anómero alfa.
25. Las fracciones 11 a 43 se concentraron hasta aproxi-

21



madamente 100 cc y luego se liofilizaron convirtiéndolas en un polvo blanco, muy electrostático, de  $\lambda_{\text{max}}^{\text{HCl } 0,1\text{-n}} \approx 292$  milimicras (1856 unidades O.D.), lo que corresponde a 158 milimicramoles de 5-fluorocitosin-arabinósido.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 156,4^{\circ}$  (2% en MeOH), lo que representa principalmente anómero alfa.



### REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente USA, serial nº 474.145 del 22 de Julio de 1965.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de nucleósidos, caracterizado porque consiste en tratar 5-fluorouracilo, 5-fluorocitosina o una 5-fluorocitosina con el grupo amino protegido por un grupo alquílico o acílico eliminable, con hexa-alquilo inferior-disilazano, condensar la 2,4-bis(tri-alquilo inferior-sililoxi)-5-fluoropirimidina, la 2-tri-alquilo inferior-sililoxi-4-(N-tri-alquilo inferior-silil)-amino-5-fluoropirimidina o el derivado N-protegido correspondiente, así formados, con un haluro de ribofuranosilo, un haluro de 2-deoxirribofuranosilo, un haluro de arabinofuranosilo o un haluro de glucopiranosilo, haluros en los cuales los grupos hidroxílicos están protegidos por grupos alquílicos o acílicos, con lo que se forma una mezcla de nucleósidos alfa y beta, y eliminar subsiguientemente los grupos protectores.
- 10.
- 15.
20. 2. Un procedimiento como se define en la reivindicación



caracterizado en que el grupo protector del grupo amino de la 5-fluorocitosina es un alcanilo inferior, halogen-alcanilo inferior, benzoilo o benzoilo substituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, nitro o carboxilo.

5. 3. Un procedimiento como se define en la reivindicación 2, caracterizado por usarse como material de partida N-toluoil-5-fluorocitosina.

10. 4. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por usarse como reactivo hexametil-disilazano.

15. 5. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que el haluro de azúcar utilizado es un bromuro de azúcar en el que los grupos hidroxílicos están protegidos por grupos benzoílicos.

6. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que los grupos protectores se eliminan por tratamiento con amoniaco alcohólico, con una base fuerte o con un alcoholato de metal alcalino.

20. 7. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado en que el producto de la condensación se separa en los anómeros alfa y beta antes o después de eliminar los grupos protectores.



8. Un procedimiento, como se define en la reivindicación 1, para la preparación de  $N_1$ -piranosil-5-fluorouracilo o 5-fluorocitosina, que consiste en hacer reaccionar 5-fluorocitosin-monomercurio o mono-(5-fluorouracilil)-mercurio con un haluro de azúcar protegido como el definido en la reivindicación 1 y en eliminar subsiguientemente los grupos protectores.

9. Un procedimiento para la preparación de nucleósidos.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 20 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 21 de Julio 1966

p.a. **JAIME ISERN**  
P. P.

Firmado: LUIS REY PADILLA