

412248



CO 7D // A 61K

NUMERO 412.248

F.E. 29-1-76

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: SYNTEX CORPORATION

RESIDENCIA: APARTADO POSTAL 7386.-PANAMA.-PANAMA

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE SALES FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLES
DE DERIVADOS DE O²,2':ANHIDRO-1-(3'-O-
~~ACIL~~- β -D-ARABINOFURANOSIL) CITOSINA"

Prioridad: Patente estadounidense n.º 231.711 del 3-3-72

PB.

412248

80 JUN 1970



ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1
5
10
15
20
25
30

1. Campo de la invención

Esta invención se refiere a derivados 5'-O-dioxolanílicos de las sales de O²,2'-anhidro-1-(3'-O-acil-β-D-arabinofuranosil)citosinas y a los métodos de preparación de estos derivados. En otro aspecto, esta invención se refiere a métodos de preparación de sales de O²,2'-anhidro-1-(3'-O-acil-β-D-arabinofuranosil)citosinas.

2. Técnica anterior

En nuestra solicitud de patente estadounidense número de serie 21.206, presentada el 19 de Marzo de 1970, describimos nuevas sales de O²,2'-anhidro-1-(3'-O-acil-β-D-arabinofuranosil)citosina, que preparamos por tratamiento de los correspondientes derivados de citidina con un haluro de α-acil-oxiacilo adecuado. Ahora hemos descubierto que la mezcla de reacción intermedia, proporcionada por este tratamiento, también contiene nuevos derivados 5'-O-dioxolanílicos de O²,2'-anhidro-1-(3'-O-acil-β-D-arabinofuranosil)citosina, que en consecuencia hemos aislado ahora.

Las sales de O²,2'-anhidro-1-(β-D-arabinofuranosil)citosina y sus derivados 5-halo-, 5-alquil(inferior)- y 5-haloalquil(inferior)-citosina son conocidas (véase, por ejemplo, Walwick y colaboradores, Proc.Chem.Soc.84 (1959) y la patente estadounidense nº 3.463.850). Sin embargo, debido a la inestabilidad incluso bajo condiciones básicas suaves de los compuestos iniciales y también a la insolubilidad relativa de las sales en la mayoría de los disolventes orgánicos inertes, estas sales no pueden ser selectivamente aciladas en la posición 3' por procedimientos convencionales de acilación de nucleósidos. Por ejemplo, el trata-

412248

30



1

miento de las sales de $O^2, 2'$ -anhidro-1-(β -D-arabinofuranosil)citosina y sus derivados, incluso con bases tan suaves como piridina acuosa o solución reguladora acuosa de bicarbonato-carbonato sódico, produce la neutralización de la sal dando la base libre inestable que se descompone con escisión de la unión $O^2, 2'$ -anhidro. También la acilación pretendida con anhídridos de acilo en piridina da lugar a una descomposición extensa.

5

10

Además hemos descubierto también que los derivados $5'$ -O-dioxolanílicos de nuestra invención presentan un espectro diferente de actividades y selectividades farmacéuticas que las correspondientes $O^2, 2'$ -anhidro-1-(β -D-arabinofuranosil)citosinas $5'$ - no sustituidas.

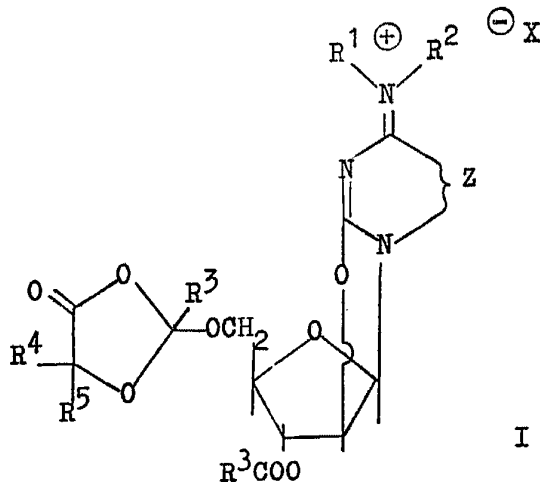
COMPENDIO DE LA INVENCION

15

En resumen, los compuestos de la invención pueden ser representados por la siguiente fórmula genérica:

20

25

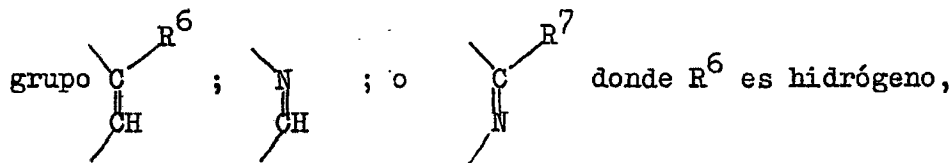


30

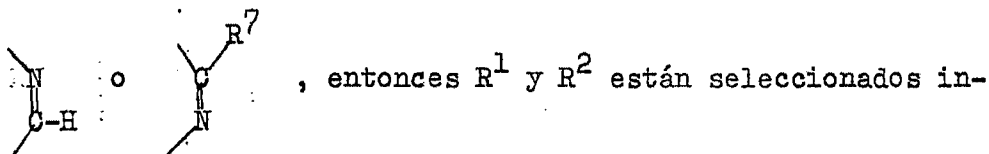
412248³⁰



1 donde R¹ y R² están seleccionados independientemente entre
 el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, arilo o
 alquil-arilo inferior; R³ es seleccionado entre el grupo
 5 formado por alquilo inferior o cicloalquilo; de 3 a 6 átomos
 en el anillo o un heterociclo de 5 a 7 átomos en el anillo
 y conteniendo 1 a 2 heteroátomos en el anillo seleccionados
 independientemente entre el grupo formado por oxígeno, ni-
 trógeno y azufre; X es halógeno u otro anión farmacéutica-
 mente aceptable, Z es el



halógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, tri-
 15 fluorometilo, azido, nitro, amino, alquil(inferior)amino o
 acilamino y R⁷ es hidrógeno o metilo y donde, cuando Z es



20 dependientemente entre el grupo formado por hidrógeno o alqui-
 lo inferior; uno de los radicales R⁴ o R⁵ es alquilo infe-
 rior o arilo y el otro es hidrógeno, alquilo inferior o ari-
 lo o bien R⁴ y R⁵ unidos al átomo de carbono al que están
 25 enlazados forman un grupo cicloalquilo conteniendo de 4 a 8
 átomos en el anillo o un heterociclo de 5 a 7 átomos en el
 anillo conteniendo uno o dos heteroátomos independiemen-
 te seleccionados entre el grupo formado por nitrógeno, oxí-
 geno y azufre.

30 En resumen, el procedimiento de acuerdo con nues-
 tra invención de preparación de los cloruros, bromuros y yo-
 duros de fórmula I, consiste en tratar los correspondientes

412248



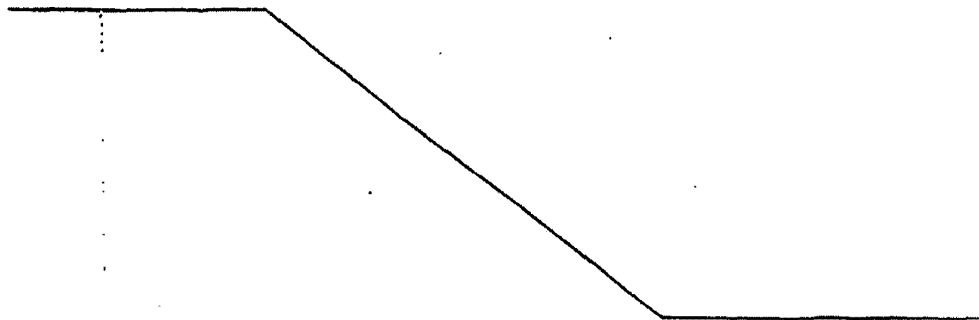
1 ribonucleósidos de citosina o sus derivados adecuados con
un haluro de α -aciloxi-ácido adecuado. Los productos resul-
tantes de fórmula I pueden ser separados y purificados de
nuevo por cualquier método adecuado como, por ejemplo, ex-
5 tracción líquido-líquido y/o cristalización. Los fluoruros
y preferiblemente también los yoduros de fórmula I pueden
ser preparados por intercambio de ión de los correspondien-
tes cloruros o bromuros de fórmula I con el ión fluoruro o
yoduro deseado. Análogamente, otras sales farmacéuticamente
10 aceptables también pueden ser preparadas por intercambio de
ión con el ión particular farmacéuticamente aceptable desea-
do.

En resumen, el procedimiento de nuestra invención
para la preparación de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acil- β -D-arabi-
15 nofuranosil)citosinas comprende la hidrólisis ácida suave
selectiva de los correspondientes compuestos de fórmula I,
a temperaturas moderadas y durante un período cuidadosamen-
te controlado.

La invención es discutida con más detalle en lo
20 que sigue:

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION Y REALIZACIONES PRE-
FERIDAS

Los compuestos de nuestra invención pueden ser re-
presentados por las siguientes fórmulas subgenéricas:



412248



1

5

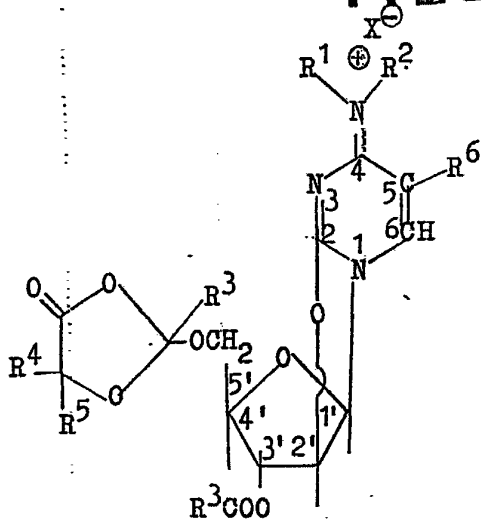
10

15

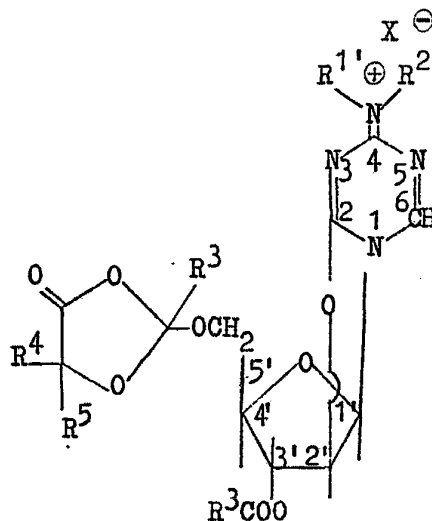
20

25

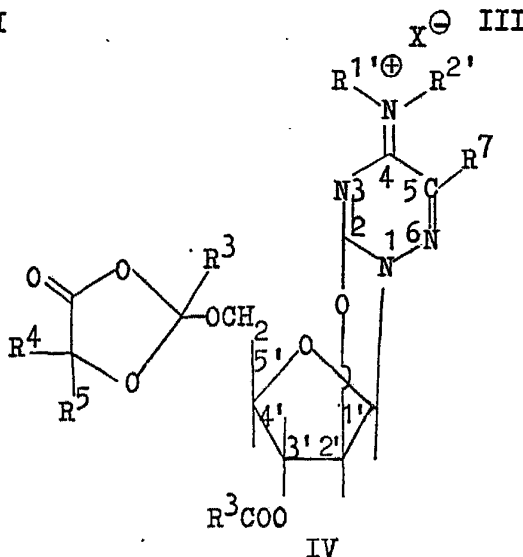
30



II



Y



III

IV

donde R^1 y R^2 están seleccionados independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, arilo o alquilarilo inferior; $R^{1'}$ y $R^{2'}$ están seleccionados independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior; R^3 está seleccionado entre el grupo formado por alquilo inferior o cicloalquilo de 3 a 6 átomos en el anillo o un heterociclo de 5 a 7 átomos en el anillo y conteniendo 1 a 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre el grupo formado por oxígeno, nitrógeno y azufre; uno de los radicales R^4 o R^5 es alquilo inferior o arilo y el otro es hidrógeno, alquilo inferior o arilo o bien

412248

30 JUN 1975



1
5
10
15
20
25
30

R⁴ o R⁵ unidos al átomo de carbono al que están enlazados forman un grupo cicloalquilo conteniendo de 4 a 8 átomos en el anillo o un heterociclo de 5 a 7 átomos en el anillo conteniendo uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno, y azufre; R⁶ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, trifluormetilo, azido, nitro, amino, alquil(inferior)amino, dialquil(inferior)amino o acilamino; R⁷ es hidrógeno o metilo y X es una anión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo un haluro.

En el sentido utilizado en lo que antecede y en lo que sigue, los siguientes términos tienen los siguientes significados salvo expresa indicación en contrario. El término alquilo inferior se refiere a los grupos alquilo que contienen alrededor de 1 a 6 átomos de carbono y comprende grupos de cadena lineal y ramificada. El término cicloalquilo se refiere a los grupos cicloalquilo de unos 3 a 6 átomos en el anillo. Por lo tanto, los grupos cicloalquilo típicos son, por ejemplo, ciclopropilo, ciclohexilo y similares. El término arilo se refiere a los grupos que contienen un anillo aromático como, por ejemplo, fenilo y fenilos sustituidos y conteniendo alrededor de 6 a 20 átomos de carbono. El término ariloxi se refiere a los grupos éter que contienen por lo menos un sustituyente arilo. El término heterociclo se refiere a compuesto heterocíclicos saturados e insaturados que contienen uno o dos heteroátomos en el anillo, seleccionados independientemente entre el grupo formado por oxígeno, nitrógeno y azufre y contienen alrededor de 5 a 7 átomos en el anillo. Los grupos heterocíclicos típicos son, por ejemplo, tienilo, pirrolilo, furilo, pirazolilo,

412248



1

tiazolilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo y similares. El término alquilarilo inferior se refiere a los grupos con un anillo aromático que contienen uno o más sustituyentes alquilo inferior y un total (anillo + alquilo) de

5

5 a 30 átomos de carbono. La unión del grupo alquilarilo al grupo nucleósido se realiza a través del sustituyente arilo. El término hidroxialquilo inferior se refiere a los grupos alquilo inferior que contienen uno o más sustituyentes hidrox-

10

xi. El término halógeno se refiere al flúor, cloro, bromo y yodo. El término acilamino se refiere al grupo de fórmula $R'-\underset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{N}-$ donde R' es hidrógeno, grupos alquilo conteniendo

15

de 1 a 10 átomos de carbono, arilo (como se ha definido anteriormente) o alquilarilo (como se ha definido anteriormente). El término alquilamino se refiere al grupo $\begin{matrix} R' \\ \diagdown \\ N- \\ \diagup \\ R'' \end{matrix}$, donde uno de los radicales R' o R'' es alquilo inferior y el

otro es hidrógeno. El término dialquil(inferior)amino se refiere al grupo $\begin{matrix} R' \\ \diagdown \\ N- \\ \diagup \\ R'' \end{matrix}$ donde R' y R'' están seleccionados independientemente entre el grupo de los alquilos inferiores.

20

El término anión farmacéuticamente aceptable se refiere a los aniones que no afectan adversamente de forma significativa a las propiedades farmacéuticas como, por ejemplo, los derivados de los ácidos orgánicos e inorgánicos como fluorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, fosfórico, láctico, benzoico, acético, propiónico, maleico, málico, tartárico, cítrico, succínico, ascórbico y similares. Los aniones farmacéuticamente aceptables preferidos son bromuro, cloruro, sulfato, fosfato, acetato, lactato y similares.

25

30

Son ilustraciones de compuestos típicos (sales) representados por las fórmulas II, III y IV de esta invención las indicadas en los ejemplos dados más adelante.



Los compuestos preferidos (sales) de esta invención son aquéllos donde R³ es un grupo alquilo inferior con teniendo de 1 a 3 átomos de carbono especialmente cuando R³ es metilo.

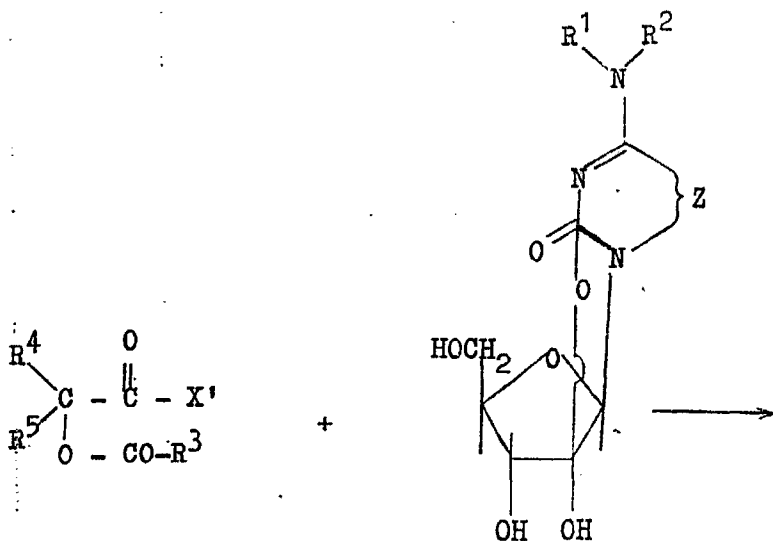
Las sales farmacéuticamente aceptables de los siguientes compuestos de nuestra invención son especialmente preferidas:

O²,2'-anhidro-1-β-3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3,-dioxolan-5-on-2-il)-β-D-arabinofuranosil 7citosina

O²,2'-anhidro-1-β-3'-O-propionil-5'-O-(2-etil-4,4-dimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)-β-D-arabinofuranosil 7citosina y

O²,2'-anhidro-1-β-3'-O-butilil-5'-O-(2-propil-4,4-dimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)-β-D-arabinofuranosil 7citosina.

El procedimiento de acuerdo con nuestra invención para la preparación de los cloruros, yoduros y bromuros de fórmula I puede ser representado por la siguiente ecuación de reacción esquemática global:

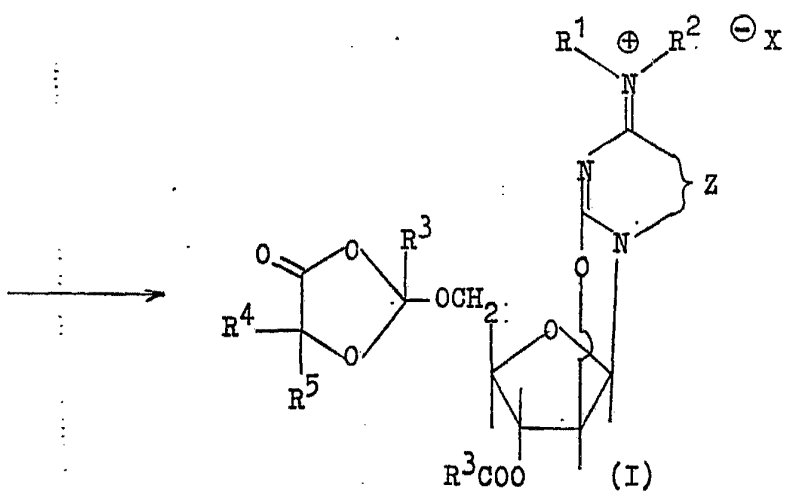


(A)



412248

1
5
10
15
20
25
30



donde X' es cloruro, bromuro o yoduro y R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y Z tienen el significado dado anteriormente.

Considerando el procedimiento anterior con mayor detalle, los haluros de fórmula I, distintos de los fluoruros, pueden ser preparados de acuerdo con nuestra invención tratando la citidina o los derivados o análogos de citidina correspondientes (fórmula A) con un cloruro, bromuro o yoduro de α-aciloxiacilo de fórmula B. Típicamente, el tratamiento se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte a temperaturas comprendidas aproximadamente entre 0° y 100°C, durante unos 5 minutos a 20 horas. Hemos encontrado que, en relación con los haluros de α-aciloxiacilo inferiores (es decir, alrededor de 2 a 6 átomos de carbono en el grupo acilo), los mejores resultados se obtienen utilizando temperaturas comprendidas aproximadamente entre 20 y 45°C y unas duraciones del tratamiento del orden de 1 a 20 horas. Con las temperaturas de tratamiento más bajas se requieren unas duraciones de tratamiento más prolongadas. La relación relativa de sustancias reaccionantes está comprendida típicamente entre 2 y 5 moles de haluro de α-aciloxi-ácido (fórmula B) por mol de compuesto de citidina (fórmula A), aunque también pueden utilizarse re-



412248

1 laciones molares superiores e inferiores a ésta. Se obtienen
los mejores resultados utilizando relaciones molares compren-
didas aproximadamente entre 2 y 4 moles de haluro de α -acil-
oxiacilo (fórmula B) por mol de compuesto de citidina (fór-
5 mula A). En relación con la facilidad de preparación y la co-
modidad de aislamiento de los productos, hemos encontrado que
los mejores resultados se obtienen preparando el cloruro o el
bromuro de fórmula I. Los disolventes orgánicos inertes ade-
cuados que pueden utilizarse son, por ejemplo, acetonitrilo,
10 nitrometano, acetato de etilo, cloroformo, 1,2-dimetoxietano,
dimetilformamida, carbonato de dimetilo y similares. Hemos
encontrado que se obtienen resultados especialmente buenos
utilizando acetonitrilo. Los haluros de α -aciloxiacilo adecua-
dos que pueden ser utilizados son, por ejemplo, cloruro de α -
15 acetoxi-isobutirilo, cloruro de 2-acetoxi-2-metilbutirilo,
cloruro de 1-acetoxiciclohexilcarbonilo, cloruro de 2-acetoxi-
2- β -furanilpropionilo y similares. El producto sal de haluro
(fórmula I) puede ser separado de la masa de reacción y/o
purificado mediante cualquier procedimiento adecuado como,
20 por ejemplo, extracción de líquido-líquido, precipitación,
cristalización, etc, cuyos detalles están al alcance de cual-
quiera con una experiencia normal en esta técnica. Típica-
mente, la extracción líquido-líquido con un medio de extrac-
ción formado por un disolvente orgánico acuoso bifásico como,
25 por ejemplo, agua-éter etílico o la precipitación directa con
éter etílico han resultado un procedimiento de separación con-
veniente ya que muchos compuestos de fórmula I son típicamen-
te solubles en la fase acuosa y esencialmente insolubles en
la fase orgánica en comparación con las sustancias reaccio-
nantes y los subproductos, mientras que muchos de los sub-
30

41224880



1 productos son típicamente solubles en la fase orgánica y esencialmente insolubles en la fase acuosa en comparación con los compuestos de fórmula I.

5 La citidina o los análogos y/o derivados de citidina de partida son sustancias conocidas y pueden ser obtenidas a partir de fuentes comerciales o preparadas por cualquier procedimiento adecuado. Puede obtenerse más información relativa a los materiales de partida y su preparación, por ejemplo, de la bibliografía donde muchos de estos procedimientos están indicados expresamente o pueden ser deducidos por el que
10 posea una experiencia normal en esta técnica; véase, por ejemplo, The Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, A.M. Michelson, Academic Press (1963); Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry, vol. 1, Zorbach y Tipson, John Wiley and Sons (1968); Collection of Czechoslovakian Chemical Communications, vol. 30, pág. 205 (1965) y patente estadounidense 3.282.921. La citidina o los análogos y/o derivados de citidina de partida adecuados son, por ejemplo: citidina, 5-azacitidina, 6-azacitidina, 5-clorocitidina, 5-bromocitidina, 5-yodocitidina, 5-trifluormetilcitidina, 5-nitrocitidina y 5-metil-6-azacitidina.
15
20

25 Los haluros de α -aciloxiacilo de partida de fórmula (B) pueden ser preparados, por ejemplo, por los métodos descritos en la solicitud de patente estadounidense inicial, número de serie 21.206, presentada el 19 de Marzo de 1970 y en la patente estadounidense nº 3.539.550.

30 Como puede verse en la ecuación de reacción esquemática anterior, la forma de haluro particular del haluro de α -aciloxiacilo utilizado determinará la forma de sal de haluro cuaternaria del producto (fórmula I) obtenida. Así, cuando se



412248

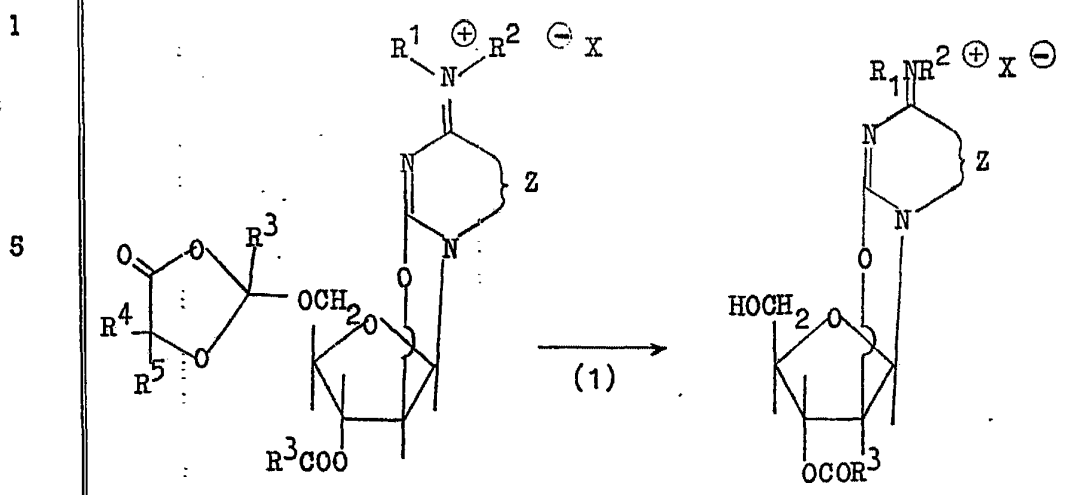
1 utiliza un cloruro de α -aciloxiacilo, se obtendrá la forma
de cloruro cuaternario resultante de los compuestos de fórmula
la I. Alternativamente, los haluros cuaternarios de fórmula
I pueden ser convertidos en diferentes haluros por cualquier
5 procedimiento adecuado para efectuar la sustitución o inter-
cambio de un haluro por otro (v.g. sustitución del cloruro
por fluoruro). Además hemos encontrado que las sales de yoduro
y especialmente las de fluoruro de nuestra invención se
preparan mejor de esta forma. El intercambio de ión puede ser
10 convenientemente efectuado, por ejemplo, tratando una solu-
ción acuosa del haluro (típicamente el cloruro o el bromuro)
de fórmula I con una resina cambiadora de ión en la forma de
haluro deseada (típicamente fluoruro o yoduro). Los disolven-
tes adecuados para este fin son, por ejemplo, agua, metanol
15 acuoso y similares.

Análogamente, otras sales farmacéuticamente acepta-
bles pueden ser preparadas por cualquier procedimiento ade-
cuado para efectuar el intercambio del ión de la sal (es de-
cir X^{\ominus}) del compuesto de fórmula I por el ión farmacéutica-
20 mente aceptable deseado. De nuevo esto puede efectuarse con-
venientemente mediante tratamiento de una solución de la sal
de fórmula I con una resina cambiadora de ión en la forma
aniónica deseada.

El proceso de hidrólisis ácida selectiva de nuestra
25 invención puede ser representado por la siguiente ecuación
de reacción global esquemática:

30

412248³⁰



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X y Z tienen el significado indicado anteriormente.

La etapa 1 del proceso anterior puede ser efectuada tratando la sal de fórmula I, en un disolvente hidroxílico adecuado, bajo condiciones ácidas suaves. Típicamente este tratamiento se lleva a cabo a temperaturas comprendidas entre unos 0º y 40º C, durante 0,5 a 5 horas aproximadamente. Los mejores resultados se obtienen utilizando temperaturas comprendidas entre unos 20 y 30º C durante 0,5 a 2 horas aproximadamente. Los disolventes hidroxílicos adecuados que pueden ser utilizados son, por ejemplo, agua, metanol, etanol y similares y sus mezclas. El disolvente preferido es el metanol anhidro. Normalmente se utiliza una concentración de ácido fuerte comprendida entre 0,02 y 0,3 N aproximadamente. Los ácidos adecuados que pueden ser utilizados son, por ejemplo, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico metanólico anhidro, ácido trifluoracético metanólico y similares. Sin embargo, cuando se utilizan un ácido y una sal de nucleósido con diferentes aniones, el producto resultante será una mezcla de diferentes

412248



1
5
10
15
20
25
30

sales. Así por ejemplo, el tratamiento de una sal cloruro hidrógeno de nucleósido con ácido sulfúrico dará un producto mezcla de cloruro y sulfato. En este caso, puede obtenerse una sola sal sometiendo la sal mixta a intercambio de ión con el anión apropiado. Normalmente se obtienen los mejores resultados utilizando cloruro de hidrógeno en metanol anhidro a una concentración comprendida aproximadamente entre 0,05 y 0,3 N. Esta solución puede ser preparada convenientemente a partir de cloruro de hidrógeno gaseoso y metanol o disolviendo la cantidad requerida de cloruro de acetilo en metanol.

Además, como al aumentar la concentración de ácido y/o la temperatura de tratamiento aumenta la velocidad de reacción, deben utilizarse tiempos de tratamientos más cortos cuando se emplean concentraciones de ácido más altas y/o temperaturas de tratamiento más elevadas, con objeto de impedir la escisión indeseable del grupo 3'-O-acilo o la escisión final del puente O²,2'-anhidro. Las condiciones óptimas para cualquier tratamiento dado pueden ser obtenidas por experimentación rutinaria de prueba y error de una mezcla de reacción controlada. Esta optimización se encuentra dentro del alcance de los expertos en la técnica.

El producto resultante puede ser separado convenientemente y aislado, por ejemplo por evaporación del disolvente y/o precipitación con éter etílico o por evaporación del disolvente seguido de reparto del residuo entre agua y éter etílico y aislamiento del producto de la fase acuosa.

Es especialmente importante que las duraciones o condiciones de tratamiento sean cuidadosamente seguidas ya

30 JUN 1961



412248

1 que de otra forma se obtendría una mezcla de los productos
3'-O-acilado y 3'- no sustituido que serían extraordinaria-
mente difíciles de separar por procedimientos convenciona-
les de separación y purificación.

5 Las 0²,2'-anhidro-1-(β-D-arabinofuranosil)citosi-
nas y sus derivados 3'-O-acílicos presentan actividad anti-
viral y actividad citotóxica en los mamíferos y son espe-
cialmente útiles en el tratamiento de los mamíferos infecta-
dos con enfermedades víricas DNA como herpes, polioles y va-
cunas. Los compuestos de nuestra invención (fórmula I) tam-
10 bién presentan actividad antiviral y actividad citotóxica
en los mamíferos y análogamente son útiles en el tratamien-
to de los mamíferos infectados con enfermedades víricas DNA
como herpes, poliona y vacuna. Además, como los compuestos
15 de fórmula I presentan un espectro diferente de intensida-
des y selectividades de las actividades antiviral y citotó-
xica en comparación con el de las correspondientes 0²,2'-
anhidro-1-(β-D-arabinofuranosil)citosinas, contituyen un
complemento a los agentes farmacéuticos existentes en este
20 campo. Los compuestos pueden ser administrados oral o paren-
teralmente en un vehículo farmacéutico adecuado. Naturalmen-
te, la dosis preferida variará con el sujeto particular y
la enfermedad que están siendo tratados, pero típicamente
oscilará entre 50 y 500 mg/kg de peso corporal, aproximada-
25 mente.

Mediante los siguientes ejemplos no limitativos
puede comprenderse con más detalle la invención. Siempre
que es necesario se repiten los ejemplos para proporcionar
cantidades suficientes de materiales de partida para los
30 ejemplos posteriores. El término temperatura ambiente en

412248¹⁷⁸⁰

1 el sentido utilizado aquí se refiere a unos 20°C.

EJEMPLO 1

5 Este ejemplo ilustra métodos de preparación de las sales de cloruro de nuestra invención, de acuerdo con la misma. En este ejemplo se agita a la temperatura ambiente una suspensión que contiene 24,3 g (0,1 moles) de citidina y 65,8 g (0,4 moles) de cloruro de α -acetoxi-isobutirilo en 200 ml de acetonitrilo anhidro, hasta que se ob
10 tiene una solución transparente (es decir, alrededor de 2,5 a 3 horas). Después se añade 1 litro de éter etílico dando lugar a la formación de un precipitado que se recoge por filtración y se lava dos veces con 500 ml de éter etílico cada vez, dando hidrocioruro de $O^2, 2'$ -anhidro-1- β -3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofuranosil γ -citosina esencialmente puro.
15

Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento anterior pero utilizando los derivados de citidina correspondientes como materiales de partida, se preparan respectivamente los siguientes compuestos:

20 hidrocioruro de $O^2, 2'$ -anhidro-1- β -3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofuranosil γ -5-metilcitosina;

25 hidrocioruro de $O^2, 2'$ -anhidro-1- β -3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofuranosil γ -5-fluorcitosina;

hidrocioruro de $O^2, 2'$ -anhidro-1- β -3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofuranosil γ -5-fluorcitosina;

30 hidrocioruro de $O^2, 2'$ -anhidro-1- β -3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofurano-

412248

30



- 1 sil₇-5-clorocitosina;
hidrocloruro de O²,2'-anhidro-1- β -3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofuranosil₇-5-hidroximetilcitosina;
- 5 hidrocloruro de O²,2'-anhidro-1- β -3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofurano sil₇-5-(α -hidroxietil)citosina;
hidrocloruro de O²,2'-anhidro-1- β -3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofurano
- 10 sil₇-5-trifluormetilcitosina;
hidrocloruro de O²,2'-anhidro-1- β -3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofurano sil₇-5-azidocitosina;
hidrocloruro de O²,2'-anhidro-1- β -3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofurano
- 15 sil₇-5-nitrocitosina;
hidrocloruro de O²,2'-anhidro-1- β -3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofurano sil₇-5-aminocitosina;
- 20 hidrocloruro de O²,2'-anhidro-1- β -3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofurano sil₇-5-metilaminocitosina;
hidrocloruro de O²,2'-anhidro-1- β -3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofurano
- 25 sil₇-5-acetamidocitosina;
hidrocloruro de O²,2'-anhidro-1- β -3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofurano sil₇-5-azacitosina;
- 30 hidrocloruro de O²,2'-anhidro-1- β -3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofurano



412248

30 JUN 1973

1 sil₇-6-azacitosina;

hidrocloruro de 0²,2'-anhidro-1- β -3'-0-acetil-5'-
0-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofurano-
sil₇-N⁴-metilcitosina y

5 hidrocloruro de 0²,2'-anhidro-1- β -3'-0-acetil-5'-
0-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofurano
sil₇-N⁴-fenilcitosina.

10 Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento an-
terior pero utilizando respectivamente cloruro de α -propio-
niloxi-isobutirilo, cloruro de α -butiriloxi-isobutirilo y
cloruro de 1-acetoxiciclohexanocarbonilo en lugar de cloru-
ro de α -acetoxi-isobutirilo, se preparan respectivamente
los correspondientes derivados 3'-0-propionil-5'-0-(2-etil-
4,4-dimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)-, 3'-0-butiril-5'-0-(2-
15 propil-4,4-dimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- y 3'-0-acetil-
5'-0-(2-metil-4,4-pentameten-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- de
cada uno de los productos anteriores.

EJEMPLO 2

20 Este ejemplo ilustra los métodos de preparación
de las sales de bromuro de nuestra invención. En este ejem-
plo, una suspensión que contiene 24,3 g (0,1 moles) de citi-
dina y 83,6 g (0,4 moles) de bromuro de α -acetoxi-isobutiri-
lo en 200 ml de acetonitrilo anhidro se agita a la tempera-
tura ambiente hasta que se obtiene una solución transparen-
25 te (es decir, alrededor de 1 o 2 horas). Después se añade
1 litro de éter etílico dando lugar a la formación de un
precipitado que se recoge por filtración y se lava dos ve-
ces con 500 ml cada vez de éter etílico, dando hidrobromuro
de 0²,2'-anhidro-1- β -3'-0-acetil-5'-0-(2,4,4-trimetil-1,3-
30 dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofuranosil₇citosa esencial-



412248

1 mente puro.

Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento anterior pero utilizando los derivados de citidina correspondientes como materiales de partida, se preparan respectivamente los siguientes compuestos:

5 hidrobromuro de $O^2,2'$ -anhidro-1- β -3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofuranosil 7-5-metilcitosina;

10 hidrobromuro de $O^2,2'$ -anhidro-1- β -3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofuranosil 7-5-fluorcitosina;

hidrobromuro de $O^2,2'$ -anhidro-1- β -3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofuranosil 7-5-yodocitosina;

15 hidrobromuro de $O^2,2'$ -anhidro-1- β -3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofuranosil 7-5-clorocitosina;

20 hidrobromuro de $O^2,2'$ -anhidro-1- β -3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofuranosil 7-5-hidroximetilcitosina;

hidrobromuro de $O^2,2'$ -anhidro-1- β -3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofuranosil 7-5-(α -hidroxietil)citosina;

25 hidrobromuro de $O^2,2'$ -anhidro-1- β -3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofuranosil 7-5-trifluormetilcitosina;

hidrobromuro de $O^2,2'$ -anhidro-1- β -3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofuranosil 7-5-azidocitosina;



412248

1 hidrobromuro de $O^2,2'$ -anhidro-1-[3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofuranosil]-5-nitrocitosina;

5 hidrobromuro de $O^2,2'$ -anhidro-1-[3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofuranosil]-5-aminocitosina;

hidrobromuro de $O^2,2'$ -anhidro-1-[3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofuranosil]-5-metilaminocitosina;

10 hidrobromuro de $O^2,2'$ -anhidro-1-[3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofuranosil]-5-acetamidocitosina;

15 hidrobromuro de $O^2,2'$ -anhidro-1-[3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofuranosil]-5-azacitosina;

hidrobromuro de $O^2,2'$ -anhidro-1-[3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofuranosil]-6-azacitosina;

20 hidrobromuro de $O^2,2'$ -anhidro-1-[3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofuranosil]- N^4 -metilcitosina y

hidrobromuro de $O^2,2'$ -anhidro-1-[3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofuranosil]- N^4 -fenilcitosina.

25 Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento anterior pero utilizando respectivamente bromuro de α -propioniloxi-isobutirilo, bromuro de α -butiriloxi-isobutirilo y bromuro de 1-acetoxiciclohexanocarbonilo en lugar de bromuro de α -acetoxi-isobutirilo, se preparan respectivamente los correspondientes derivados 3'-O-propionil-5'-O-(2-etil-4,4-dimetil-

30

412248



1 1,3-dioxolan-5-on-2-il)-, 3'-O-butiril-5'-O-(2-propil-4,4-di-
metil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- y 3'-O-acetil-5'-O-(2-metil-
4,4-pentametilen-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- de cada uno de los
5 productos anteriores.

5 EJEMPLO 3

Este ejemplo ilustra la preparación de las sales de fluoruro de nuestra invención, por intercambio de ión de las correspondientes sales de bromuro de la invención con un ión fluoruro.

10 En este ejemplo, se pasan 20 ml de una solución acuosa que contiene 1 g de hidrobromuro de O²,2'-anhidro-1-[3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)-β-D-arabinofuranosil]citosina a través de una columna que contiene 50 ml de una resina cambiadora de ión amonio cuaternario, vendida bajo el nombre comercial de Dowex 2, en forma de sal de fluoruro. El efluente resultante y las aguas de lavado se evaporan a sequedad bajo vacío. El residuo resultante se disuelve en metanol y se cristaliza por adición de acetona,
15 dando hidrofluoruro de O²,2'-anhidro-1-[3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)-β-D-arabinofuranosil]citosina.
20

Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento anterior pero utilizando las respectivas sales de bromuro preparadas y enumeradas en el Ejemplo 2, respectivamente, se obtienen las correspondientes sales de fluoruro.
25

EJEMPLO 4

Este ejemplo ilustra métodos de acuerdo con nuestra invención para la preparación de O²,2'-anhidro-1-(3'-O-acil-β-D-arabinofuranosil)citosinas a partir de las correspondientes sales de esta invención. En este ejemplo, se disuelven
30

41224880



1

5

10

15

20

25

30

10 g de hidrocioruro de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil-5'-O-(2,4,4-trimetil-1,3-dioxolan-5-on-2-il)- β -D-arabinofurano-sil)citosina en 400 ml de metanol anhidro. Después se añaden 150 ml de cloruro de hidrógeno metanólico 0,2 N y la solución resultante se controla por cromatografía de capa fina sobre ácido silícico utilizando buranol/ácido acético/agua (6:3:1 en volumen), hasta que se indica la ausencia del material de partida (es decir, alrededor de 1 a 0,5 horas). Después la solución se evapora rápidamente a vacío, a unos $20^{\circ}C$, dando un sólido cristalino. El sólido se trata entonces brevemente con 150 ml de una mezcla 1:5 (en volumen) de metanol y cloroformo a $50^{\circ}C$, después se enfría y se filtrando un residuo de hidrocioruro de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)citosina.

Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento anterior utilizando los correspondientes productos enumerados en el Ejemplo 1 como materiales de partida, se preparan respectivamente las sales de hidrocioruro de los correspondientes derivados de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acil- β -D-arabinofuranosil)-citosina.

Se repite el procedimiento anterior pero utilizando una solución de 0,2 N de ácido sulfúrico en metanol en lugar de una solución metanólica de cloruro de hidrógeno. En este caso, los productos respectivos son mezclas de sales de sulfato y sales de hidrocioruro.

Evidentemente pueden introducirse muchas modificaciones y variaciones de la invención descrita aquí y las reivindicaciones, sin apartarse de la esencia y alcance de la misma.

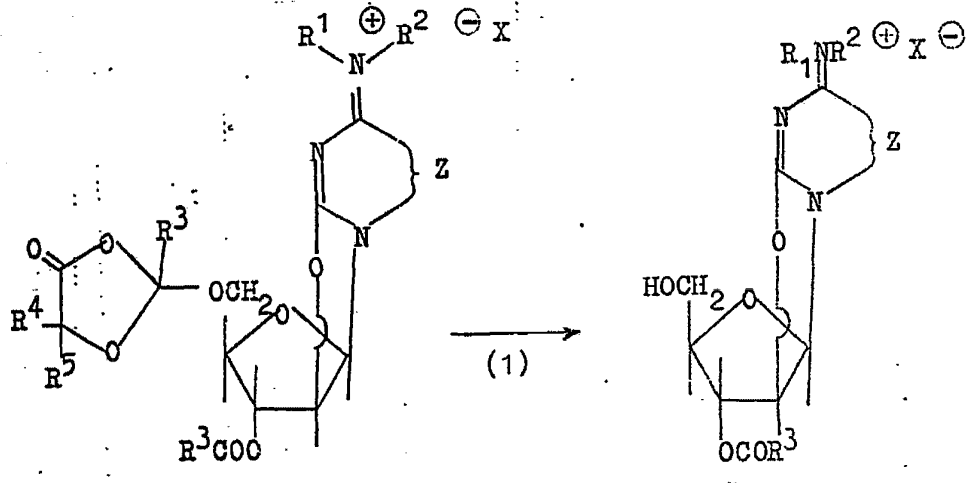
En resumen, la Patente de Invención que se solici-



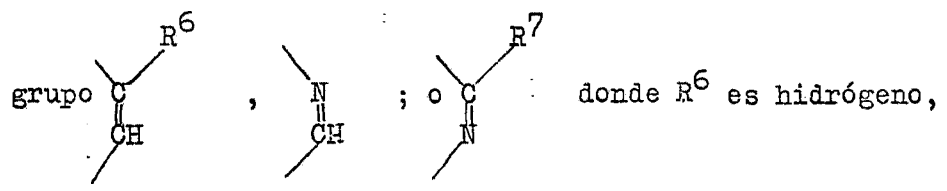
ta deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables de derivados de O²,2'-anhidro-1-(3'-O-acil-β-D-arabinofuranosil)citosina, que consiste en tratar las correspondientes sales de fórmula:



donde R¹ y R² están seleccionados independientemente entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, arilo o alquilarilo inferior; R³ es seleccionado entre el grupo formado por alquilo inferior o cicloalquilo de 3 a 6 átomos en el anillo o un heterociclo de 5 a 7 átomos en el anillo y conteniendo 1 a 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre el grupo formado por oxígeno, nitrógeno y azufre; X es halógeno u otro anión farmacéuticamente aceptable, Z es el



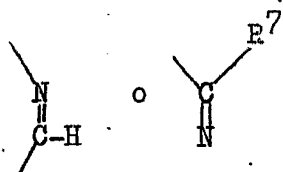
halógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, trifluorometilo, azido, nitro, amino, alquil(inferior)amino o acilamino y R⁷ es hidrógeno o metilo y donde cuando Z es

Rg

412248



1975



, entonces R¹ y R² están seleccionados in-

dependientemente entre el grupo formado por hidrógeno o alquilo inferior uno de los radicales R⁴ o R⁵ es alquilo inferior o arilo y el otro es hidrógeno, alquilo inferior o arilo o bien R⁴ y R⁵ unidos al átomo de carbono al que están enlazados forman un grupo cicloalquilo conteniendo de 4 a 8 átomos en el anillo o un heterociclo de 5 a 7 átomos en el anillo conteniendo uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados entre el grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre, en un disolvente hidroxílico conteniendo una cantidad de un ácido mineral u orgánico fuerte suficiente para proporcionar una solución ácida alrededor de 0,01 a 0,5 molar, a temperaturas comprendidas aproximadamente entre 0 y 40°C y durante unas 0,5 a 5 horas.

2.- Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que dicho ácido está seleccionado entre el grupo formado por cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido trifluoracético y yoduro de hidrógeno.

3.- Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el anión ácido corresponde a la sal aniónica del nucleósido de partida utilizado.

4.- Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que dicho disolvente está seleccionado entre el grupo formado por metanol, etanol, n-propanol e isopropanol.

5.- Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que dicho disolvente es metanol anhidro, dicho ácido es cloruro de hidrógeno y dicho nucleósido de partida es una sal de hidrocioruro.

26
412248



1
5
6.- Un procedimiento según la Reivindicación 5,
en el que el ácido y el disolvente citados son proporcionados mediante la adición de cloruro de acetilo a metanol anhidro.

5
7.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES FARMACEUTICAMENTE ACEPTABLES DE DERIVADOS DE O²,2'-ANHIDRO-1-(3'-O-ACIL-β-D-ARABINOFURANOSIL)CITOSINA.

10
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de veintiseis páginas mecanografiadas.

Madrid, 2 de Marzo de 1.973

15
BERNARDO UNGRIA
p.p.

20

25

30