

Ref^a.: Case PA-543-SPAIN

N^o. 412.269

MEMORIA DESCRIPTIVA

Correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: SYNTEX CORPORATION

Residencia: Apartado Postal 7386 PANAMA, Panamá.

Enunciado: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR LOS COMPUESTOS
DE O², 2'-CICLOCITIDINA.

Prioridad: De la solicitud de patente estadounidense núm.
231.753 del 3 de Marzo de 1.972.

Int. Cl. C07D/A61K

1 Resumen de la descripción

Esta invención se refiere a derivados de 3'-O-acilo y 3'-O-acil-5'-O-acilo de las sales de 0²,2'-anhidro-1-(β -D-arabinofuranosil)-citosinas y a métodos para preparar dichos compuestos. Los compuestos están además caracterizados porque cada uno de ellos tiene un grupo acilo superior en la posición 3'-O y/o en la posición 5'-O. Los compuestos pueden prepararse haciendo reaccionar la 1-(β -D-ribofuranosil)citosina correspondiente con un haluro de α -aciloxiacilo apropiado, que contiene el sustituyente acilo deseado. Los compuestos se aislan y recuperan como sales farmacéuticamente aceptables y exhiben actividad antiviral, citotóxica y antineoplástica y por lo tanto son útiles para el tratamiento de mamíferos, cuando sean indicados dichos agentes. Los compuestos son también útiles como intermedios para preparar las 1-(β -D-arabinofuranosil)-citosinas correspondientes.

Referencia a Solicitudes Relacionadas con ésta

Esta solicitud es una continuación en parte de la Solicitud Estadounidense Número de Serie 21,206, presentada el 19 de marzo de 1970.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la Invención

Esta invención se refiere a derivados acilados superiores de las sales de las 0²,2'-anhidro-1-(β -D-arabinofuranosil)-citosinas y a métodos para preparar dichos compuestos. En un aspecto adicional, esta invención se refiere a derivados acilados superiores en 3'-O de las sales de las 0²,2'-anhidro-1-(β -D-arabinofuranosil)-citosinas y a méto-

1 dos para preparar dichos compuestos. En un aspecto adicional más, esta invención se refiere a derivados 3'-O-acil-
5'-O-acilo de las sales de las $O^2,2'$ -anhidro-1-(β -D-arabino-
5 furanosil)citosinas, en las que por lo menos uno de -
5 los citados grupos acilo, es un grupo acilo superior, Esta invención se refiere asimismo a métodos para preparar las 1-(β -D-arabinofuranosil)-citosinas y los derivados y sales de las mismas.

2. Técnicas Anteriores

10 En nuestra anterior Solicitud de Patente Estadounidense, Número de Serie 21,206, presentada el 19 de -
marzo de 1970, se dan a conocer los nuevos derivados 3'-
O-acilo y derivados 3',5'-di-O-acilo de las sales de las $O^2,2'$ -anhidro-1-(β -D-arabinofuranosil)-citosinas, los -
15 cuales se preparan mediante tratamiento del derivado de citidina apropiado con un haluro de α -aciloxiacilo adecuado. Se han descubierto ahora derivados acilados superiores en 3'-O- y derivados 3'-O-acil-5'-O-acilo (en donde por lo menos uno de los grupos acilo es un grupo acilo superior) de las $O^2,2'$ -anhidro-1-(β -D-arabinofuranosil)citosinas. Se ha descubierto asimismo, que estos com-
20 puestos exhiben actividad antineoplástica sorprendentemente superior y actividad antiviral incrementada, con relación a los derivados de acilo inferior correspondientes. Son conocidas las sales de las $O^2,2'$ -anhidro-1-(β -D-arabino-
25 furanosil)citosina y sus derivados 5-halógeno,5-alquilo inferior y 5-halógeno(alquilo inferior)citosina, -
(véase, por ejemplo, Walwick y otros, Proc. Chem. Soc. 84 (1959) y la Patente Estadounidense Número 3,463,850).
30 Sin embargo, debido a la inestabilidad, incluso bajo con-

1 diciones básicas suaves de los compuestos precursores, y
también debido a la insolubilidad relativa de las sales
en la mayoría de los disolventes orgánicos inertes, estas
sales no pueden acilarse selectivamente en la posición 3',
5 mediante procedimientos de acilación de nucleósidos con-
vencionales. Por ejemplo, el tratamiento de las sales de
las 0²,2'-anhidro-1-(β-D-arabinofuranosil)-citosina y
sus derivados, con incluso bases tan débiles como piridi-
na acuosa o solución amortiguadora de bicarbonato de sodio-
10 carbonato de sodio acuosos, provoca la neutralización de -
la sal dando lugar a la base libre inestable que se descom-
pone con ruptura del enlace 0²,2'-anhidro. También la aci-
lación ensayada con anhídridos de acilo en presencia de ba-
ses convencionales, tales como por ejemplo piridina, da co-
15 mo resultado una marcada descomposición.

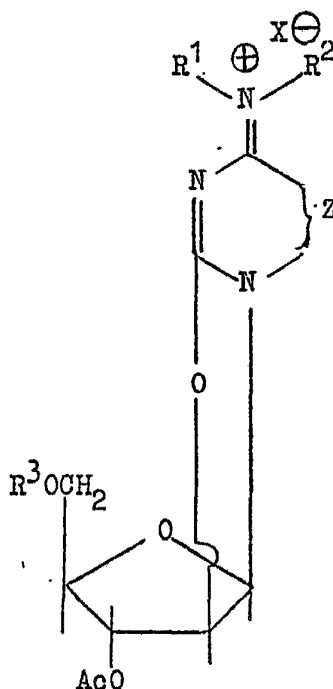
RESUMEN DE LA INVENCION

En resumen, los compuestos de esta invención pueden representarse mediante la siguiente fórmula genérica:

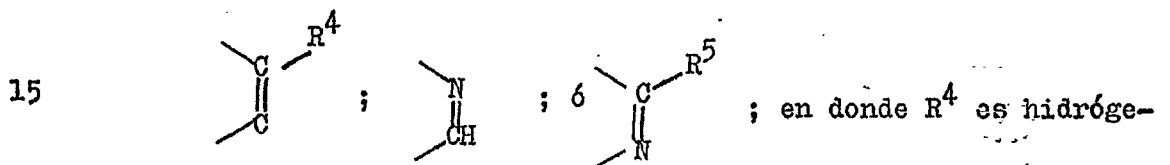
20

25

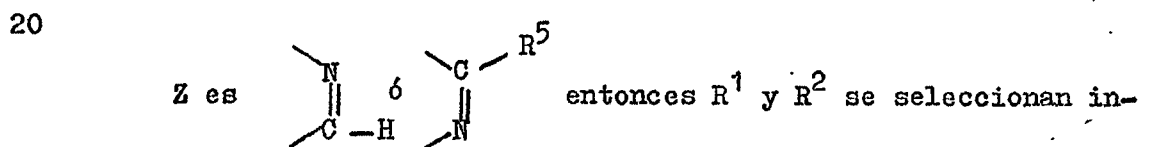
30



1 en donde R¹ y R² se seleccionan independientemente
del grupo que incluye hidrógeno, alquilo inferior, arilo o
alquilarilo inferior; Ac es un grupo acilo farmacéuticamente
5 aceptable que tiene de 2 a 30 átomos de carbono; R³ es H o
un grupo acilo farmacéuticamente aceptable que tiene de 2
a 30 átomos de carbono y de forma que cuando Ac es un gru-
po acilo que tiene de 2 a 21 átomos de carbono, entonces R³
es un grupo acilo farmacéuticamente aceptable que tiene de
10 13 a 30 átomos de carbono y de forma que cuando R³ es H o
un grupo acilo que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, enton-
ces Ac es un grupo acilo farmacéuticamente aceptable que -
tiene de 22 a 30 átomos de carbono; X es un anión farmacéu-
ticamente aceptable y Z es un grupo



no, halógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, -
trifluormetilo, azido, nitro, amino, alquilamino inferior,
o acilamino y R⁵ es hidrógeno o metilo de forma que cuando



25 dependientemente del grupo integrado por hidrógeno o alqui-
lo inferior.

En resumen, el procedimiento de acuerdo con la pre-
sente invención, para preparar las sales cloruro, bromuro,
y yoduro de Fórmula I, consiste en tratar los ribonucleósí-
dos de citosina correspondientes o los derivados apropiados
30 de los mismos, con un haluro de α -aciloxiacilo apropiado

1 que contiene el grupo acilo superior deseado. Los productos
resultantes de Fórmula I pueden separarse y purificarse adi-
cionalmente, mediante cualquier método adecuado, tal como -
por ejemplo, la extracción líquido-líquido y/o la cristali-
5 zación. Los compuestos de Fórmula I pueden también prepa-
rarse de acuerdo con los métodos descritos en la solicitud
copendiente de J.G. Moffatt, presentada en la misma fecha
que la presente. Los compuestos tipo fluoruro y preferente-
mente también los yoduros de Fórmula I, pueden prepararse
10 a partir de los compuestos cloruro o bromuro correspondien-
tes de Fórmula I, mediante intercambio iónico con el ión
fluoruro o yoduro deseado. De manera análoga pueden también
prepararse otras sales farmacéuticamente aceptables median-
te intercambio iónico con el ión farmacéuticamente acepta-
15 ble específico deseado.

En resumen, los compuestos de Fórmula I pueden con-
vertirse en las 1-(β -D-arabinofuranosil)-citosinas corres-
pondientes, de acuerdo con esta invención mediante hidrólisis
alcalina, por tratamiento con una solución básica apro-
20 piada.

La invención se describirá a continuación adicio-
nalmente.

25 DESCRIPCION ADICIONAL DE LA INVENCION Y DE
LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

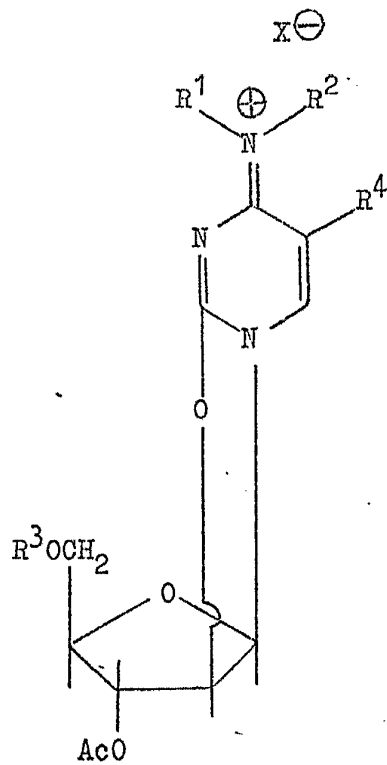
Los compuestos de esta invención pueden represen-
tarse mediante las siguientes fórmulas subgenéricas :

1

5

10

15

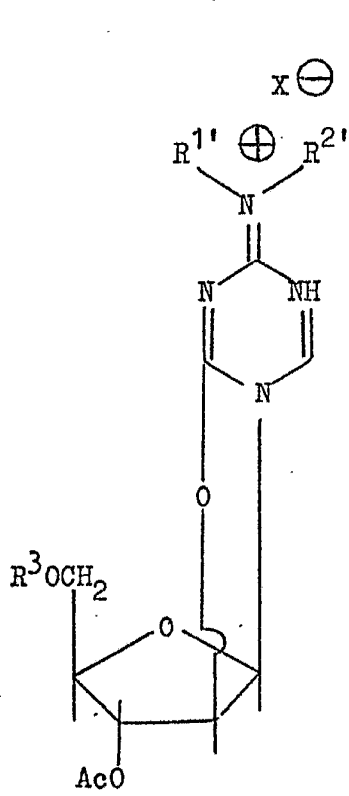


(II)

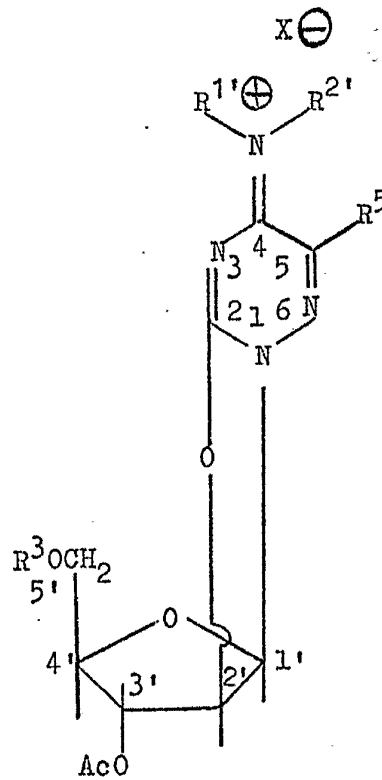
20

25

30



(III)



(IV)

1 en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo que incluye hidrógeno, alquilo inferior, arilo o alquilarilo inferior; $R^{1'}$ y $R^{2'}$ se seleccionan independientemente del grupo que incluye hidrógeno y alquilo inferior;

5 Ac es un grupo acilo farmacéuticamente aceptable que tiene de 2 a 30 átomos de carbono; R^3 es H o un grupo acilo farmacéuticamente aceptable que tiene de 2 a 30 átomos de carbono de forma que cuando Ac es un grupo acilo que tiene de 2 a 21 átomos de carbono, entonces R^3 es un grupo -

10 acilo farmacéuticamente aceptable que tiene de 13 a 30 - átomos de carbono y de forma que cuando R^3 es H o un grupo acilo que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, entonces Ac es un grupo acilo farmacéuticamente aceptable que tiene de 22 a 30 átomos de carbono; R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, trifluor-

15 metilo, azido, nitro, amino, alquilamino inferior, dialquilamino inferior o acilamino; R^5 es hidrógeno o metilo; y X es un anión farmacéuticamente aceptable.

Tal como se usan en la presente invención, tanto

20 en lo que antecede como en la continuación, los siguientes términos, tienen los siguientes significados a menos que se establezca expresamente lo contrario.

El término grupos acilo farmacéuticamente aceptables se refiere a los grupos acilo que tienen de 2 a 30

25 átomos de carbono que son farmacéuticamente compatibles en lo que se refiere a toxicidad y propiedades farmacológicas generales. El término incluye tanto grupos acilo - saturados como insaturados e incluye grupos acilo de cadena lineal, de cadena ramificada, cicloalquímica, grupos aromáticos y heterocíclicos. El grupo acilo puede -

30

1 también substituírse opcionalmente con de 1 a 5 substituyentes que no sean carbono, preferentemente seleccionados del grupo que incluye fluor, cloro, bromo, yodo, nitro, metoxilo, alcoxicarbonilo y ciano. Por lo tanto, los grupos acilo
5 farmacéuticamente aceptables apropiados incluyen, por ejemplo, acetilo, butirilo, palmitoílo, octanoílo, undecanoílo, benzoílo, p-clorobenzoílo, p-nitrofenilacetilo, fenilacetilo, estearoílo, oleoílo, araquidoílo, cerotoílo, lignoceroílo, behenoílo, adamantoílo, 4-metilbiciclo-[2,2,2]-oct-2-enil-carbonilo, ciclopropancarbonilo, ciclohexilacetilo, furoílo,
10 tiofenoílo, nicotinilo, mesitoílo, acrililo, vinilacetilo, oleílo, dicloroacetilo, trifluoroacetilo, α -bromociclohexano-carbonilo, metoxiacetilo, β -acetoxipropionilcianoacetilo, p-nitrobenzoílo y similares.

15 El término arilo se refiere a grupos que contienen un anillo aromático, tales como por ejemplo, fenilo y fenilos substituídos, conteniendo de aproximadamente 5 a 20 átomos de carbono. El término alquilarilo inferior, se refiere a grupos que tienen un anillo aromático conteniendo
20 1 o más substituyentes alquilo inferior y conteniendo un total (anillo + alquilo) de 5 a 30 átomos de carbono. La fijación del grupo de alquilarilo al grupo nucleósido es mediante unión a través del sustituyente alquilo.

25 El término alquilo inferior se refiere a grupos alquilo que tienen aproximadamente de 1 a 6 átomos de carbono, e incluye grupos tanto de cadena lineal como ramificada. El término hidroxialquilo se refiere a alquilos inferiores que tienen uno o más substituyentes hidroxilo.

30 El término acilamino se refiere al grupo que tiene la fórmula

1 $\begin{array}{c} \text{O} \text{ H} \\ \parallel \quad | \\ \text{R}' - \text{C} - \text{N} - \\ \quad \quad \quad | \end{array}$, en donde R' es hidrógeno, grupos alquilo
conteniendo de 1 a 10 átomos de carbono, arilo (tal y como
se ha definido anteriormente) o alquilarilo (tal y como se
ha definido anteriormente). El término alquilamino se refie-

5

re al grupo $\begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagdown \\ \text{N} - \\ \diagup \\ \text{R}'' \end{array}$, en el que por lo menos uno de los

10

R' ó R'' es un alquilo inferior y el otro es alquilo infe-
rior o hidrógeno. El término dialquilamino inferior se re-
fiere al grupo

15

$\begin{array}{c} \text{R}' \\ \diagdown \\ \text{N} - \\ \diagup \\ \text{R}'' \end{array}$, en donde R' y R'' se seleccionan independientemente

del grupo formado por alquilos inferiores.

20

El término halógeno se refiere al grupo que incluye
flúor, cloro, bromo y yodo. Correspondientemente, el térmi-
no haluro se refiere al grupo integrado por fluoruro, cloru-
ro, bromuro y yoduro.

25

El término heterocíclico se refiere a compuestos he-
terocíclicos tanto saturados como insaturados que contienen
1 ó 2 heteroátomos en el anillo independientemente seleccio-
nados del grupo que incluye oxígeno, nitrógeno y azufre, y
que contienen de aproximadamente 5 a 7 átomos en el anillo.
Entre los grupos heterocíclicos típicos se incluyen por ejem-
plo, tienilo; pirrolilo; furilo; pirazolilo; tiazolilo; mor-
folino; piperidinilo; piperazinilo; y similares. El término
30 anión farmacéuticamente aceptable se refiere a aniones que

1 no afectan perjudicialmente de manera significativa las
propiedades farmacéuticas, tales como por ejemplo aque-
llos derivados de los ácidos orgánicos o inorgánicos como
5 pueden ser por ejemplo ácidos fluorhídrico, bromhídrico,
yodhídrico, sulfúrico, fosfórico, láctico, benzóico, acé-
tico, propiónico, maléico, málico, tartárico, cítrico,
succínico, ascórbico; y similares. Los aniones farmacéu-
ticamente aceptables preferidos incluyen bromuro, cloruro,
10 sulfato, fosfato, acetato, lactato y similares y especial-
mente el cloruro.

Todas las temperaturas e intervalos de temperatu-
ra se refieren a la escala Centígrada y el término tempe-
ratura ambiente, se refiere a una temperatura de aproxima-
damente 20°C.

15 Ilustraciones típicas pero no limitativas de los
compuestos de las Fórmulas II, III y IV de la presente in-
vención, pueden por ejemplo encontrarse a continuación, -
haciendo referencia a los ejemplos.

En términos de facilidad de preparación, los com-
20 puestos preferidos de la presente invención son los deriva-
dos 3'-O-acilo (R^3 es hidrógeno), y los derivados 3',5'-di-
O-acilo simétricos (es decir, grupos acilo idénticos que -
están tanto en la posición 3'-O- como en la posición 5'-O-,
por ejemplo, 3', 5'-di-O-behenoilo). Con respecto a los de-
25 rivados 3'-O-acil-5'-O-acilo, el 3'-O-acetil-5'-O-acilo y
el 3'-O-propionil-5'-O-acilo se prefieren en términos de -
facilidad de preparación.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los si-
guientes compuestos se prefieren especialmente.

30 $O^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-cito-

- 1 sina;
 $0^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-O-lignoceroíl- β -D-arabinofurano-
nosil)-citosina;
 $0^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-O-cerotoíl- β -D-arabinofurano-
5 sil)-citosina;
 $0^2, 2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-miristoíl- β -D-arabino-
furanosil)-citosina;
 $0^2, 2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-palmitoíl- β -D-arabi-
nofuranosil)-citosina;
10 $0^2, 2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-estearoil- β -D-arabino-
furanosil)-citosina;
 $0^2, 2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-oleoíl- β -D-arabinofu-
ranosil)-citosina;
 $0^2, 2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-araquidoil- β -D-arabino-
15 furanosil)-citosina;
 $0^2, 2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-behenoil- β -D-arabino-
furanosil)-citosina;
 $0^2, 2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-cerotoil- β -D-arabinofu-
ranosil)-citosina;
20 $0^2, 2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-chaulmugroíl- β -D-arabi-
nofuranosil)-citosina;
 $0^2, 2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-lignoceroíl- β -D-arabi-
nofuranosil)-citosina;
 $0^2, 2'$ -anhidro-1-(3',0-acetil-5'-O-miristoíl- β -D-
25 arabinofuranosil)-citosina;
 $0^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil-5'-O-pamitoíl- β -D-ara-
binofuranosil)citosina;
 $0^2, 2'$ -anhidro-1-(3',0-acetil-5'-O-estearoíl- β -D-
arabinofuranosil)-citosina;
30 $0^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil-5'-O-chaulmugroíl- β -

- 1 D-arabinofuranosil)-citosina;
0²,2'-anhidro-1-(3'-O-acetil-5'-O-behenoíl-β-D-
arabinofuranosil)-citosina;
5 0²,2'-anhidro-1-(3'-O-acetil-5'-O-araquidoíl-β-D-
arabinofuranosil)-citosina;
0²,2'-anhidro-1-(3'-O-acetil-5'-O-lignoceroíl-β-D-
D-arabinofuranosil)-citosina; y
10 0²,2'-anhidro-1-(3'-O-acetil-5'-O-cerotoíl-β-D-
arabinofuranosil)-citosina.

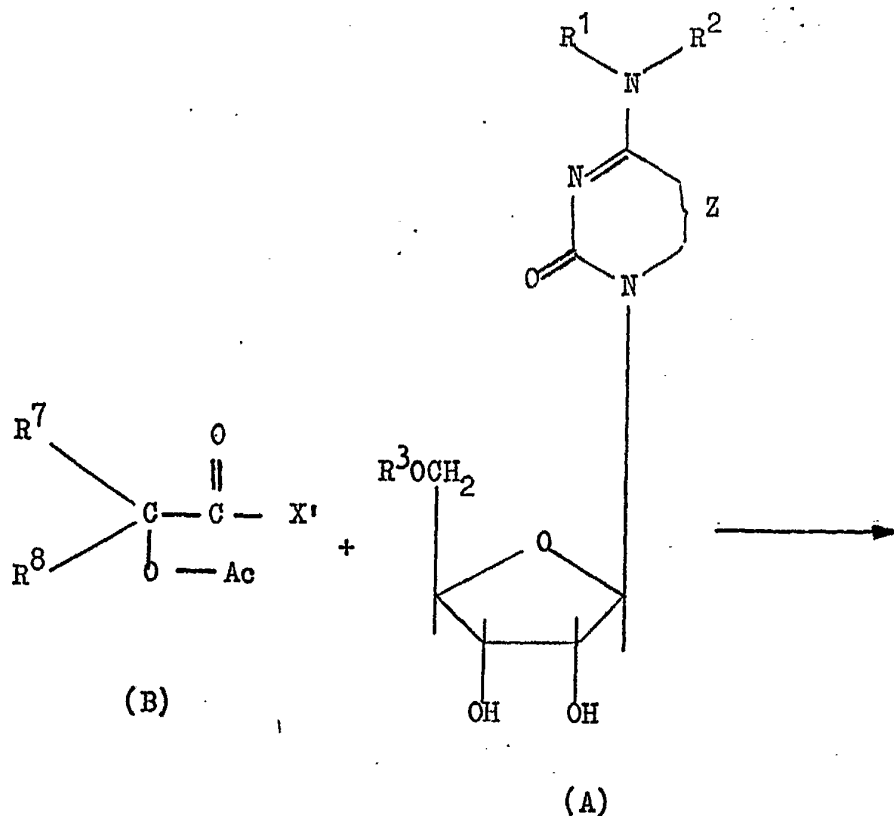
10 El procedimiento de esta invención para preparar
los compuestos de la misma puede representarse mediante la
siguiente ecuación de reacción esquemática:

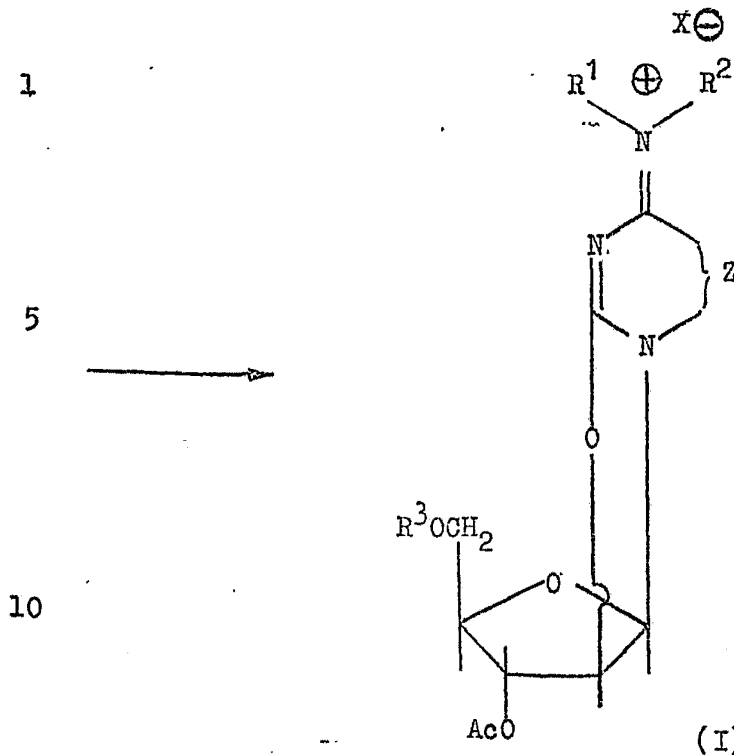
15

20

25

30





15 en donde R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente del grupo que incluye alquilo inferior, arilo o alquilarilo inferior y de forma que cuando uno de los R⁷ o R⁸ es arilo o alquilarilo inferior, el otro también puede ser hidrógeno; X' es cloruro, bromuro o yoduro; y Ac, R¹, R², R³, Z, R⁴, R⁵ y R⁶ tiene los mismos significados dados a conocer anteriormente.

20 Considerando el procedimiento anterior con mayor detalle, los compuestos sal haluro de Fórmula I que no sean los compuestos tipo fluoruro, se preparan de acuerdo con esta invención, tratando los compuestos correspondientes de Fórmula A con un cloruro, bromuro o yoduro de α -aciloxiacilo de Fórmula B que tiene el sustituyente acilo Ac deseado en la posición 3'-O- del compuesto de Fórmula I. En términos generales, el tratamiento se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte a temperaturas dentro de los márgenes de aproximadamente 0° a 150° C., durante un tiempo aproximado de 5 minutos a 24 horas, obteniéndose los mejores resultados con temperaturas dentro -

25

30 del intervalo de aproximadamente 20 a 100°C., y duración del

1 tratamiento del orden de aproximadamente 10 a 20 horas. Las
duraciones de tratamiento más prolongadas se requieren en ge-
neral con temperaturas de tratamiento más bajas. Asimismo en
términos generales, los intervalos de temperatura superiores
5 y las duraciones de tratamiento mayores, se utilizan para -
los derivados de acilo superiores.

La proporción relativa de los reactantes está en ge-
neral dentro de los márgenes de aproximadamente 1 a 5 moles
de haluro de α -aciloxiácido (Fórmula B) por mol del compues-
to de citidina (Fórmula A), aún cuando pueden usarse relacio-
10 nes molares tanto mayores como menores. Se obtienen los mejo-
res resultados con relaciones molares dentro del intervalo -
de aproximadamente 2 a 4 moles de haluro de α -aciloxiácido
(Fórmula B) por mol del compuesto de citidina (Fórmula A).
15 En términos de facilidad de preparación y conveniencia de
aislamiento de los productos tipo ciclocitidina, se ha en-
contrado que se obtienen los mejores resultados, preparando
las sales cloruro o bromuro de Fórmula I. Los disolventes -
orgánicos inertes apropiados que pueden usarse incluye, por
ejemplo, acetonitrilo, nitrometano, ácido acético glacial,
20 cloroformo, 1,2-dimetoxietano, dimetilformamida, carbonato
de dimetilo y similares. Por lo general, se ha encontrado
que se obtienen resultados particularmente buenos usando ace-
tonitrilo, especialmente cuando se desea una separación o -
25 aislamiento de la sal haluro de ciclocitidina (Fórmula I) -
producto ya que se ha encontrado que muchas sales haluro -
de ciclocitidina cristalizan generalmente en este disolven-
te, permitiendo por lo tanto la separación fácil de los -
30 reactivos residuales y de los subproductos por simple decan-
tación o filtración. En cualquier caso, independientemente -

1 de si se usa o no un disolvente orgánico inerte, y en -
caso de que se use, de cual sea la naturaleza del disol-
vente orgánico inerte específico usado, el producto sal
haluro de ciclocitidina puede separarse de la masa de -
5 reacción y/o purificarse mediante cualquier procedimiento
apropiado, tal como por ejemplo extracción líquido-líquido,
precipitación, cristalización, etc., estando los detalles
de estos procedimientos al alcance de cualquier persona
experta en la materia. Las ilustraciones de los procedi-
10 mientos de aislamiento típicos, pueden obtenerse con refe-
rencia a los ejemplos apropiados que se describirán más -
adelante.

Como puede verse en la ecuación de reacción ante-
rior, los derivados 3',0-acil-5'-acilo de Fórmula I, pue-
15 den prepararse usando un derivado 5'-0-acilo como material
de partida (Fórmula A). Estos productos sin embargo, se -
preparan de preferencia de acuerdo con el procedimiento
de Moffatt que se describirá subsiguientemente a continua-
ción.

20 Los materiales de partida de Fórmula A, pueden -
prepararse de acuerdo con los procedimientos conocidos o
mediante modificaciones obvias de dichos procedimientos.
La información adicional con respecto a los materiales de
partida y su preparación, puede obtenerse por ejemplo en
25 la literatura, en la que muchos de dichos procedimientos
se describen expresamente o resultarán fácilmente asequi-
bles para las personas expertas en la materia; véase por
ejemplo, The Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, de
A. M. Michelson, Academic Press (1963); Synthetic Procedures
30 in Nucleic Acid Chemistry, Volumen 1, Zorbach y Tipson, -

1 John Wiley & Sons (1968); Colección de Czechoslovakian
Chemical Communications, Volumen 30, página 205, (1965)
y Patente Estadounidense Número 3,282,921. Los materia-
5 les de partida de citidina o análogos de citidina y/o -
derivados apropiados incluyen por ejemplo, citidina; 5-
azacitidina; 6-azacitidina; 5-clorocitidina; 5-bromoci-
tidina; 5-yodocitidina; 5-trifluormetilcitidina; 5-nitro-
citidina; 5-metil-6-azacitidina; 2-tiocitidina y simila-
res. Los derivados 5'-O-acilo de Fórmula A pueden prepa-
10 rarse mediante acilación de la 1-(β -D-ribofuranosil)ci-
tosina correspondiente, de acuerdo con los procedimientos
de acilación convencionales; por ejemplo, mediante trata-
miento de la 2',3'-O-metoximetiliden o isopropiliden-citi-
dina apropiada con un anhídrido de ácido o cloruro de ácido
15 en piridina, seguido de eliminación del grupo protector -
con un ácido débil. La eliminación de los subproductos N⁴-
acilados puede lograrse mediante purificaciones convencio-
nales, tales como cromatografía sobre ácido silícico y -
cristalización. También, cuando se forman cantidades consi-
20 derables de los derivados N⁴-acilados, pueden escindirse -
selectivamente mediante tratamiento ácido, tal y como des-
criben Goody y Walker en J. Org. Chem. 36, 727 (1971).

Los haluros de α -aciloxiacilo de partida apropia-
dos, de Fórmula B, que pueden usarse, incluyen por ejemplo,
25 cloruro de 2-behenoiloxi-2-metilpropionilo; cloruro de 2-
chaulmugroiloxi-2-metilpropionilo; cloruro de 2-cerotoiloxi-
2-metilpropionilo; cloruro de 2-miristoiloxi-2-metilpropio-
nilo; cloruro de 2-oleoiloxi-2-metilpropionilo; cloruro de
2-palmitoiloxi-2-metilpropionilo; cloruro de 2-benzoiloxi-
30 2-metilpropionilo; cloruro de p-nitrofenilacetiloxi-2-metil-

1 propionilo; cloruro de 2-acetoxi-2-metilpropionilo; cloruro
de 2-butiloxi-2-metilpropionilo; bromuro de 2-behenoiloxi-
2-metilpropionilo; cloruro de 2-lignoceroiloxi-2-metilpropio-
nilo; bromuro de 2-cerotoiloxi-2-metilpropionilo; yoduro de
5 2-acetoxi-2-metilpropionilo; yoduro de 2-butiloxi-2-metil-
propionilo; cloruro de α -behenoiloxi-2-isobutililo; y simi-
lares. Se obtienen en general los mejores resultados utili-
zando un cloruro de α -aciloxiacilo.

Los cloruros de α -aciloxiacilo de Fórmula B utili-
10 zados como material de partida, pueden prepararse por ejem-
plo, mediante acetilación y cloración del α -hidroxiácido -
correspondiente. Esto puede llevarse a cabo convenientemente,
por ejemplo, tratando el α -hidroxiácido con un cloruro de
ácido de fórmula $AcCl$, en donde Ac es el definido anterior-
mente, ya sea solo o en un disolvente orgánico inerte, tal
15 como benceno, tolueno o similares, que puede contener op-
cionalmente una base terciaria tal como piridina, N,N -dime-
tilanilina o similares. El cloruro de α -aciloxiacilo puede
prepararse por ejemplo, tratando el α -aciloxiacido corres-
pondiente, con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, ya
20 sea solo o en un disolvente orgánico inerte tal como cloru-
ro de metileno, cloroformo y similares, a temperatura den-
tro del intervalo de aproximadamente 25° a $80^{\circ}C.$, durante
un período de aproximadamente 1 a 12 horas.

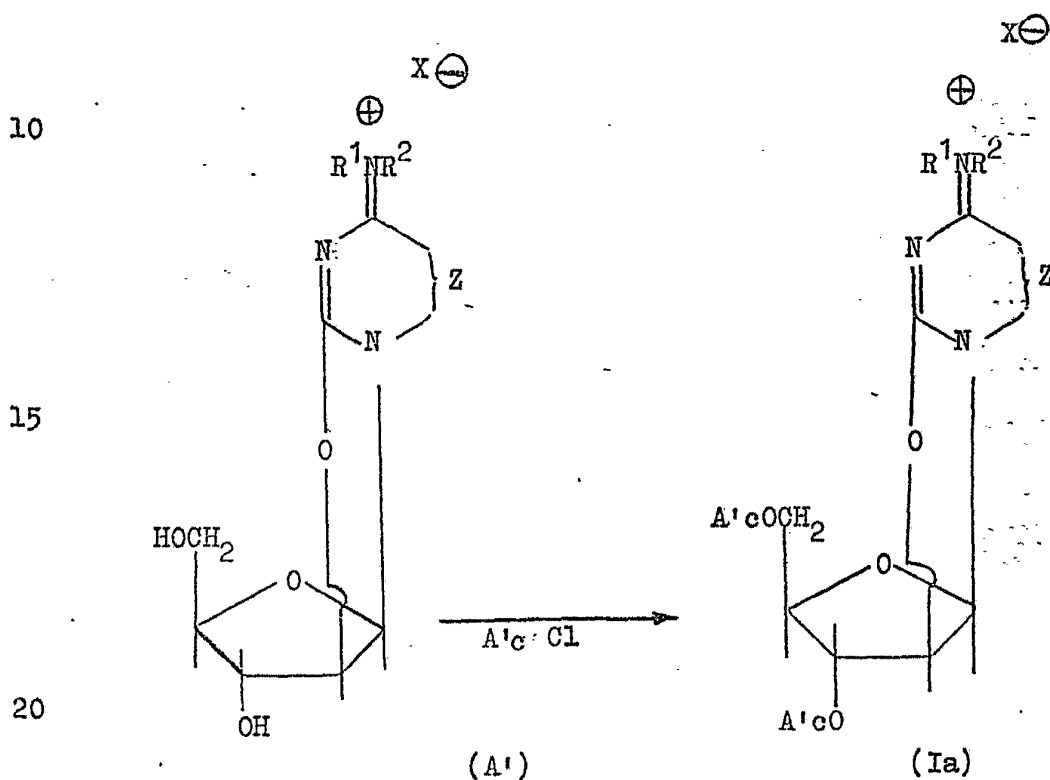
25 Puede obtenerse información adicional en relación
con la preparación de los materiales de partida haluro de
 α -aciloxiacilo de Fórmula B con referencia a la solicitud
original de Patente Estadounidense Número de Serie 21,206
presentada el 19 de Marzo de 1970 pudiéndose seguir los -
30 mismos procedimientos generalizados sustituyendo el grupo

1 acilo deseado.

Como puede también verse en la ecuación esquemática de reacción anteriormente presentada, el tipo de anión haluro específico en el haluro de α -aciloxiacilo que se use, determinará el tipo de la sal de haluro cuaternario específica del producto (Fórmula I) obtenido. Por lo tanto, cuando se usa un cloruro de α -aciloxiacilo, se obtendrá la sal de cloruro cuaternaria resultante de los compuestos de Fórmula I. Alternativamente, las sales de haluro cuaternario de Fórmula I pueden convertirse en sales de haluro diferentes, mediante cualquier procedimiento apropiado para llevar a cabo la sustitución o intercambio de un haluro por otro (por ejemplo, la sustitución de cloruro por fluoruro). Se ha encontrado además que las sales de yoduro y particularmente las sales de fluoruro de esta invención, se preparan mejor de esta manera. El intercambio de iones, puede efectuarse convenientemente por ejemplo haciendo pasar una solución de la sal de haluro (generalmente cloruro o bromuro) de Fórmula I a través de una columna que contiene una resina de intercambio iónico en la forma del haluro deseada (fluoruro o yoduro).

De manera análoga, pueden prepararse otras sales farmacéuticamente aceptables, mediante cualquier procedimiento apropiado para efectuar el intercambio iónico del ión salino (es decir X^{\ominus}) del compuesto de Fórmula I por el ión farmacéuticamente aceptable deseado. También en este caso, ello puede llevarse a cabo convenientemente, haciendo pasar una solución de la sal de Fórmula I a través de una columna de resina de intercambio iónico en la forma del anión deseado.

1 Los compuestos 3', 5'-di-O-acilo de esta invención
pueden también prepararse, de acuerdo con el procedimiento
descrito en la solicitud copendiente de J. G. Moffatt, que
fué presentada en la misma fecha que la presente, y desig-
5 nada mediante Número de Archivo PA-541. Este procedimiento
puede representarse mediante la siguiente ecuación de reac-
ción total esquemática:



en donde A'c es un grupo acilo farmacéuticamente aceptable
que tiene de 2 a 30 átomos de carbono y R¹, R², X, Z, R⁴, R⁵
y R⁶ son como se definirán a continuación.

25 El procedimiento anteriormente citado se efectúa me-
diante tratamiento del nucleósido de Fórmula A con un cloru-
ro de acilo apropiado en un disolvente orgánico inerte apro-
piado bajo condiciones ácidas. Asimismo, puesto que el cloru-
ro de acilo liberará cloruro de hidrógeno, pueden obtenerse
30 convenientemente condiciones ácidas, mediante el uso del clo-

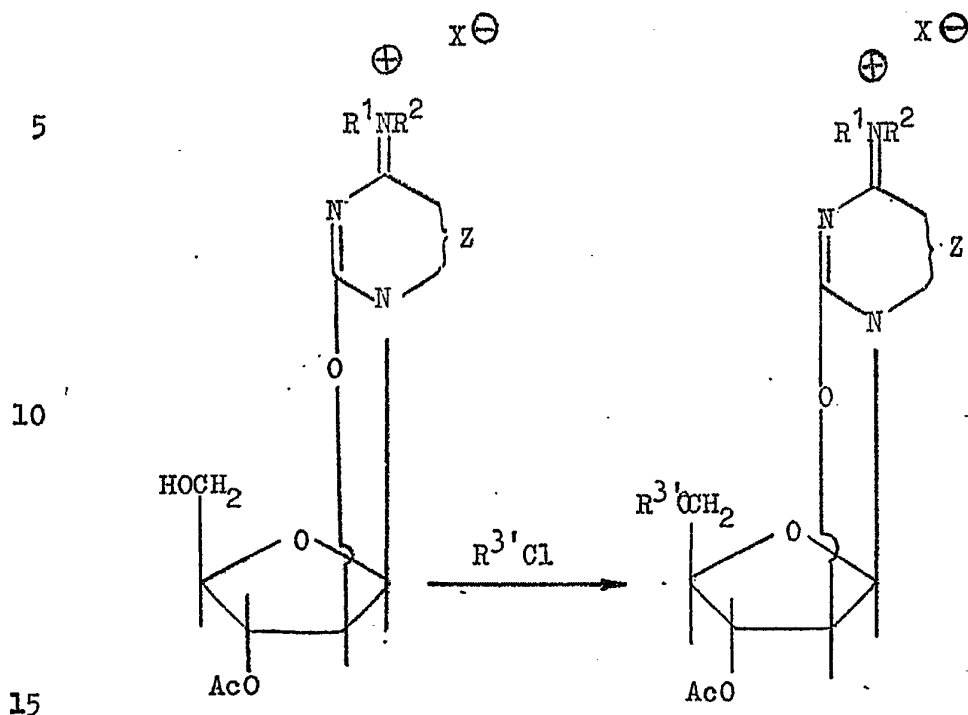
1 ruro de acilo en un disolvente orgánico neutro o ácido.
Las condiciones ácidas aseguran que la reacción se lleve
a cabo en ausencia de aceptores de protones básicos. Este
tratamiento generalmente se lleva a cabo a temperaturas -
5 dentro de los márgenes de aproximadamente 20° a 80°C. Pre-
ferentemente, la mezcla de reacción se pone en circulación
y el tratamiento se controla por ejemplo mediante cromato-
grafía de capa fina y se continúa hasta que indique que -
prácticamente se ha completado. Esto requiere en general
10 aproximadamente 1 a 20 días, dependiendo del cloruro de -
acilo específicamente usado. Puede utilizarse una relación
molar entre los reactivos dentro del intervalo de aproxi-
madamente 2 a 100 moles de cloruro de acilo, por mol del
material de partida O²,2'-anhidro-nucleósido (Fórmula A)
15 y preferentemente entre aproximadamente 5 y 10. Por otra
parte, aún cuando el procedimiento anteriormente citado -
tiene aplicabilidad general a la preparación de las O²,
2'-anhidro-1-(3',5'-di-O-acil-β-D-arabinofuranosil)-ci-
tosinas, a fin de preparar los compuestos de esta inven-
20 ción, es desde luego necesario usar un cloruro de acilo
que tenga de 13 a 30 átomos de carbono. Por lo tanto, -
los cloruros de acilo apropiados que pueden usarse inclu-
yen, por ejemplo, cloruro de miristoílo, cloruro de ara-
quidoílo, cloruro de behenoílo, cloruro de oleoílo, clo-
25 ruro de lignoceroílo, cloruro de cerotílo y similares.
Los disolventes orgánicos inertes apropiados que pueden
usarse incluyen por ejemplo, dimetilacetamida, dimetilfor-
mamida, sulfolano, N-metilpirrolidona y similares. Se ob-
tienen en general los mejores resultados usando dimetila-
30 cetamida. Los materiales de partida de Fórmula A', pueden

1 prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos, tales
como por ejemplo, los descritos en Proc. Chem. Soc., 84
(1959), y la Patente Estadounidense Número 3,463,850, o -
mediante modificaciones obvias en procedimientos conocidos.
5 Estos materiales de partida se preparan convenientemente -
mediante el método descrito en la solicitud de la Patente
Estadounidense copendiente presentada en la misma fecha
que la presente y designada mediante nuestro número de Ar-
chivo PA-537.

10 El producto 3',5'-di-O-acilado resultante (Fórmula B)
puede recuperarse convenientemente mediante precipitación -
con un disolvente orgánico apropiado tal como por ejemplo
éter etílico, acetato de etilo, benceno y similares; se re-
coge y se purifica adicionalmente, mediante recristalización,
15 usando un disolvente apropiado, tal como por ejemplo etanol,
acetonitrilo, cloroformo y similares. Asimismo en términos
generales, los compuestos 3',5'-di-O-acilados de cadena
más larga permanecen insolubles en dimetilacetamida y pueden
gislarse convenientemente mediante filtración y purificarlos
20 mediante recristalización en un disolvente apropiado tal co-
mo metanol.

Los compuestos $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acil-5'-O- β -
D-arabinofuranosil)citosina de esta invención en los que el
grupo acilo en las posiciones 3'-O y 5'-O es, o bien el mis-
mo o bien diferente, pueden también prepararse mediante el
25 procedimiento descrito en la Solicitud de Patente de Moffatt
anteriormente mencionada, por tratamiento de los materiales
de partida $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acil- β -D-arabinofuranosil)
citosina correspondientes, que contienen el sustituyente -
30 acilo deseado en la posición 3'-O, con el cloruro de acilo

1 deseado. Esto puede representarse esquemáticamente mediante la siguiente ecuación general de reacción:



en donde $R^{3'}$ es el definido anteriormente para R^3 pero sin que pueda ser hidrógeno; y Ac, R^1 , R^2 , X, Z, R^4 , R^5 y R^6 son los definidos anteriormente.

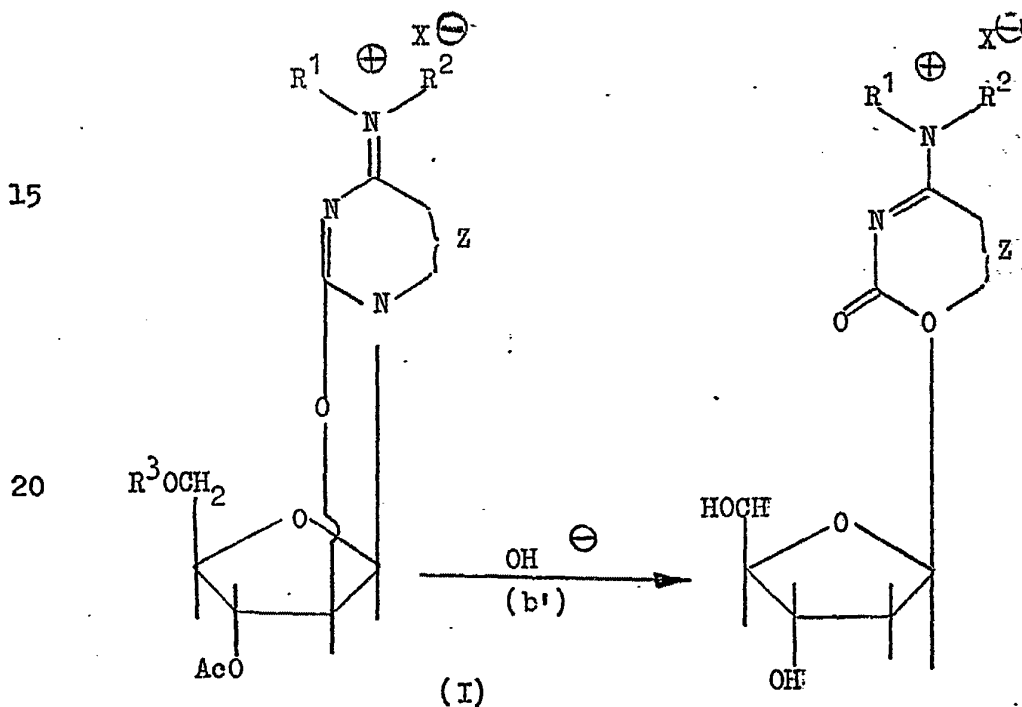
20 Este tratamiento puede llevarse a cabo mediante el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente, pero es preferible utilizar aproximadamente la mitad de la relación molar de cloruro de acilo a nucleósido en relación con la que se usa en el tratamiento del material de partida no acilado. Asimismo en este caso, la limitación en el cloruro de acilo específico usado está establecida únicamente

25 por las limitaciones impuestas por las definiciones de Ac y R^3 . Por lo tanto en este caso, los cloruros de acilo apropiados que pueden usarse incluyen, por ejemplo, cloruro de acetilo, cloruro de miristoílo, cloruro de palmitoílo, cloruro de estearoílo, cloruro de behenoílo, cloruro de oleoílo

30

1 cloruro de araquidóilo, cloruro de cerotoilo, cloruro de
 chaulmugroilo, cloruro de adamantóilo y similares. Los -
 ejemplos adicionales de los cloruros de acilo apropiados
 que pueden usarse, pueden obtenerse haciendo referencia
5 al Artículo de Wagner y Zook, Synthetic Organic Chemistry,
 Capítulo 17, John Wiley & Sons, Nueva York, (1953).

 Los compuestos de esta invención son también úti-
 les como intermedios y pueden convertirse en la 1-(β -D-
 arabinofuranosil)-citosina correspondientes, mediante hidró-
10 lisis alcalina. Esta puede representarse por la siguiente
 ecuación general de reacción esquemática:



25 en donde Ac, R¹, R², R³, X, Z, R⁴, R⁵ y R⁶ son los defini-
 dos anteriormente.

 Esta hidrólisis puede llevarse a cabo convenientemente
 tratando los compuestos (I) con una solución alcalina
 y preferiblemente una solución alcalina acuosa, tal como
30 por ejemplo, hidróxido sódico acuoso, hidróxido potásico,

1 hidróxido amónico, hidróxido de tetrametilamonio y simi-
res. Se ha encontrado que se obtienen los mejores resulta-
dos y se reducen al mínimo los productos secundarios, se-
parando los productos tipo ciclocitidina de la masa de reac-
5 ción antes del tratamiento de hidrólisis. El aislamiento pue-
de llevarse a cabo convenientemente de manera general, me-
diante extracción líquido-líquido con agua, y un apropiado
disolvente orgánico inerte inmiscible con agua o incluso -
mediante simple lavado con un disolvente orgánico inerte -
10 apropiado, tal como por ejemplo, éter etílico, cloroformo,
acetato de etilo y similares. El tratamiento de hidrólisis
se lleva a cabo en general a temperaturas dentro del inter-
valo de aproximadamente 0° a 100° C., y durante períodos
de 1 a 24 horas. Se obtienen los mejores resultados usando
15 temperaturas dentro del intervalo de aproximadamente 20°
a 50°C., y duraciones de tratamiento de aproximadamente 1
a 10 horas. La proporción relativa de los reactivos, queda
en general dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 a
0,5 moles del compuesto de Fórmula I por mol del hidróxilo
20 activo, aunque pueden usarse relaciones molares superiores
e inferiores a ésta. En términos generales la cantidad re-
lativa y concentración de la solución alcalina, se ajusta-
rá para proporcionar una solución de reacción que tenga un
pH dentro de los márgenes de aproximadamente 10 a 14. Los -
25 compuestos arabinofuranosilcitosina resultantes pueden sepa-
rarse de la masa de reacción y purificarse adicionalmente -
mediante cualquier procedimiento apropiado, tal como por -
ejemplo, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía
en celulosa, y cristalización. Cuando se utiliza una base
30 volátil tal como por ejemplo hidróxido amónico, los compues-

1 tos 1- β -D-arabinofuranoxilcitosina pueden separarse con-
 venientemente de la masa de reacción, mediante evaporación
 a vacío de la solución alcalina y el residuo del producto
5 puede purificarse adicionalmente si se desea, disolviéndolo
 en un disolvente apropiado y purificando la solución por -
 cromatografía. Cuando se utiliza una base no volátil tal -
 como por ejemplo, una solución de un hidróxido de metal al-
 calino, la solución debe neutralizarse hasta aproximadamen-
10 te un pH de 8 mediante una resina de intercambio iónico apro-
 piada antes de la evaporación.

 Las 1- β -D-arabinofuranosil-citosinas son conocidas
 como farmacéuticamente útiles debido a sus actividades anti-
 virales, citotóxicas y antineoplásticas. La información adi-
 cional relacionada con la aplicación farmacéutica de estos
15 compuestos puede obtenerse haciendo referencia a la litera-
 tura sobre esta materia, tal como por ejemplo, la Patente
 Estadounidense Número 3,462,416 (véanse las columnas 5-6 y
 19-20) y también al Journal Of Medicinal Chemistry, Volumen
20 14, Numero 9 (1971) y la Patente Estadounidense Número -
 3,444,294. Los compuestos de esta invención, exhiben activi-
 dad antiviral y actividad citotóxica en mamíferos y son es-
 pecialmente útiles en el tratamiento de mamíferos infectados
 con virus DNA tales como herpes, polioma y vacuna. Se ha des-
 cubierto además que los compuestos de esta invención, exhi-
25 ben actividades antineoplásticas sorprendentemente superio-
 res y actividades antivirales incrementadas, con relación a
 los homólogos 0²,2'-anhidro-1-(β -D-arabinofuranosil)-cito-
 sina correspondientes y además, que los compuestos de la pre-
 sente invención tienen actividades antineoplásticas superio-
30 res, aún en comparación con los derivados de acilo inferior

1 correspondientes descritos en la solicitud original. Los
compuestos pueden administrarse ya sea oral o parenteral-
mente, en un excipiente farmacéutico apropiado. La dosifi-
cación preferida desde luego variará, con el paciente es-
5 pecífico y la condición que se esté tratando, pero en tér-
minos generales quedará dentro del intervalo de aproxima-
damente 50 a 500 miligramos por kilogramo de peso corporal.

Puede obtenerse una comprensión adicional de la in-
vención, mediante las siguientes preparaciones y ejemplos
no limitativos. Asimismo cuando sea necesario, las prepa-
10 raciones y los ejemplos se repiten para proporcionar un -
material de partida suficiente para los ejemplos subsiguien-
tes.

15

PREPARACION I

Esta preparación ilustra un método de obtención de
los clorhidratos de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acil- β -D-arabi-
nofuranosil)-citosina. En este ejemplo, se añaden 6.6 gra-
mos de cloruro de 2-acetoxi-2-metilpropionilo a una suspen-
20 sión que contiene 2.43 gramos de citidina en 5 mililitros -
de acetonitrilo anhidro a temperatura de 80°C., con agita-
ción vigorosa. Después de 30 minutos, la mezcla se enfría
a temperatura ambiente y el producto, clorhidrato cristali-
no de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-
25 citosina resultante, se recupera por filtración, se lava
luego con acetona anhidra y se seca a vacío. El residuo del
producto se purifica después adicionalmente por cristaliza-
ción en metanol con adición lenta de acetona.

30

Siguiendo el procedimiento anterior, pero usando
los derivados de citidina correspondientes y en el caso de

1 los derivados que actúan más lentamente, aumentando el tiempo de reacción hasta valores de aproximadamente 30 a 60 minutos, se preparan los siguientes clorhidratos de ciclocitidina:

5 clorhidrato de $O^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)- N^4 -metilcitosina;

clorhidrato de $O^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)- N^4 -dimetilcitosina;

10 clorhidrato de $O^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)- N^4 -fenilcitosina;

clorhidrato de $O^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-5-metilcitosina;

clorhidrato de $O^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-5-hidroximetilcitosina;

15 clorhidrato de $O^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-5-fluorcitosina;

clorhidrato de $O^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-5-clorocitosina;

20 clorhidrato de $O^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-5-bromocitosina;

clorhidrato de $O^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-5-yodocitosina;

clorhidrato de $O^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-5-nitrocitosina;

25 clorhidrato de $O^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-5-aminocitosina;

clorhidrato de $O^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-6-azacitosina;

30 clorhidrato de $O^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-5-metil-6-azacitosina;

- 1 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)- N^4 -metil-6-azacitosina;
- clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)- N^4 -dimetil-6-azacitosina;
- 5 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-5-azacitosina;
- clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)- N^4 -metil-5-azacitosina;
- clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)- N^4 -dimetil-5-azacitosina;
- 10 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-(α -hidroxi-etil)-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)citosina;
- clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-trifluormetil-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)citosina;
- 15 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-azido-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-citosina;
- clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-acetamido-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-citosina;
- clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-metilamino-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-citosina; y
- 20 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-trifluormetil-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)- N^4 -fenilcitosina.

Siguiendo el procedimiento anterior, usando cloruro de 2-propionil-2-metilpropionilo, cloruro de 2-butiloxi-2-metilpropionilo y cloruro de 2-octanoiloxi-2-metilpropionilo en vez de cloruro de 2-acetoxi-2-metilpropionilo, se preparan los análogos correspondientes 3'-O-propionilo; 3'-O-butirilo; y 3'-O-octanoilo de los productos anteriormente enumerados.

1

PREPARACION 2

5

10

15

20

25

30

Esta preparación ilustra adicionalmente los métodos para preparar las sales de $O^2,2'$ -anhidro- $1-(3'-O$ -acil- β -D-arabinofuranosil)-citosina. En esta preparación se calienta una mezcla que contiene 100 milimoles de citidina y 400 milimoles de cloruro de 2-palmitoiloxi-2-metilpropionilo en 200 mililitros de acetonitrilo, con agitación, a temperatura de $80^{\circ}C$, durante 24 horas. Al final de este período de tiempo el precipitado resultante se aísla por centrifugación, se lava perfectamente con éter etílico y luego se seca a vacío. El residuo resultante se recristaliza en metanol para dar el clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro- $1-(3'-O$ -palmitoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina puro. Se obtiene una cantidad de producto adicional evaporando hasta sequedad las aguas madres y disolviendo el residuo resultante en 60 mililitros de metanol que contienen 2,55 gramos de cloruro de acetilo. La solución resultante se deja reposar a temperatura ambiente durante una hora y luego se evapora hasta sequedad, para dar un residuo que se tritura con éter etílico, suministrando una porción adicional del producto cristalino.

De manera análoga, siguiendo el mismo procedimiento anterior, pero usando los derivados de citidina correspondientes como material de partida, se preparan respectivamente, los siguientes clorhidratos de nucleósidos:

clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro- $1-(3'-O$ -palmitoil- β -D-arabinofuranosil)- N^4 -metilcitosina;

clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro- $1-(3'-O$ -palmitoil- β -D-arabinofuranosil)- N^4 -dimetilcitosina;

clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro- $1-(3'-O$ -palmitoil- β -D-arabinofuranosil)- N^4 -fenilcitosina;

- 1 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -
D-arabinofuranosil)-5-metilcitosina;
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -
D-arabinofuranosil)-5-hidroximetilcitosina;
- 5 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -
D-arabinofuranosil)-5-fluorcitosina;
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -
D-arabinofuranosil)-5-clorocitosina;
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -
D-arabinofuranosil)-5-bromocitosina,
- 10 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -
D-arabinofuranosil)-5-yodocitosina;
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -
D-arabinofuranosil)-5-nitrocitosina;
- 15 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -
D-arabinofuranosil)-5-aminocitosina;
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -
D-arabinofuranosil)-6-azacitosina;
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -
D-arabinofuranosil)-5-metil-6-azacitosina;
- 20 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -
D-arabinofuranosil)- N^4 -metil-6-azacitosina;
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -
D-arabinofuranosil)- N^4 -dimetil-6-azacitosina;
- 25 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -
D-arabinofuranosil)-5-azacitosina;
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -
D-arabinofuranosil)- N^4 -metil-5-azacitosina;
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -
D-arabinofuranosil)- N^4 -dimetil-5-azacitosina;
- 30

1

clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-(α -hidroxietil)-
1-(3'-O-palmitoil- β -D-arabinofuranosil)citosina;

clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-trifluormetil-1-
(3'-O-palmitoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina;

5

clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-azido-1-(3'-O-pal-
mitoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina;

clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-acetamido-1-(3'-O-
palmitoil- β -D-arabinofuranosil)citosina;

10

clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-metilamino-1-(3'-O-
palmitoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina; y

clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-trifluormetil-1-(3'-
O-palmitoil- β -D-arabinofuranosil)- N^4 -fenilcitosina.

15

De manera análoga, siguiendo el procedimiento an-
terior, pero usando respectivamente cloruro de 2-undecanoilo
xi-2-metilpropionilo; cloruro de 2-miristoiloxi-2-metilpro-
pionilo; cloruro de 2-estearoiloxi-2-metilpropionilo; clo-
ruro de 2-oleoiloxi-2-metilpropionilo; y cloruro de 2-chaul-
mugroiloxi-2-metilpropionilo en vez de cloruro de 2-palmi-
toiloxi-2-metilpropionilo, se preparan respectivamente los
análogos correspondientes 3'-O-undecanoilo; 3'-O-miristoílo;
3'-O-estearoilo; 3'-O-oleoílo; y 3'-O-chaulmugroílo de cada
uno de los productos anteriormente enumerados.

20

PREPARACION 3

25

Esta preparación ilustra adicionalmente los métodos
para preparar las sales de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acil- β -D-
arabinofuranosil)-citosina. En esta preparación, una mezcla
que contiene 100 milimoles de citidina y 400 milimoles de
cloruro de 2-benzoiloxi-2-metilpropionilo en 200 mililitros
de acetonitrilo, se calienta con agitación a temperatura de

30

1 80°C., durante 24 horas. Al final de este período de tiempo, el precipitado resultante se recoge por centrifugación, se lava perfectamente con éter etílico y luego se seca a vacío. El residuo resultante se recristaliza en metanol, -
5 para dar el clorhidrato de O²,2'-anhidro-1-(3'-O-benzoil-β-D-arabinofuranosil)-citosina puro. Se obtiene una cantidad de producto adicional, evaporando hasta sequedad las -
10 aguas madres y disolviendo el residuo resultante en 60 mililitros de metanol que contienen 2.55 gramos de cloruro de acetilo. La solución resultante se deja reposar a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se evapora a sequedad, para dar un residuo que se tritura con éter etílico -
obteniéndose una porción adicional de producto cristalino.

De manera análoga, siguiendo el mismo procedimiento anterior, pero usando los derivados de citidina correspondientes como material de partida, se preparan respectivamente los siguientes clorhidratos de nucleósidos:

clorhidrato de O²,2'-anhidro-1-(3'-O-benzoil-β-D-arabinofuranosil)-N⁴-metilcitosina;

20 clorhidrato de O²,2'-anhidro-1-(3'-O-benzoil-β-D-arabinofuranosil)-N⁴-dimetilcitosina;

clorhidrato de O²,2'-anhidro-1-(3'-O-benzoil-β-D-arabinofuranosil)-N⁴-fenilcitosina;

25 clorhidrato de O²,2'-anhidro-1-(3'-O-benzoil-β-D-arabinofuranosil)-5-metilcitosina;

clorhidrato de O²,2'-anhidro-1-(3'-O-benzoil-β-D-arabinofuranosil)-5-hidroximetilcitosina;

clorhidrato de O²,2'-anhidro-1-(3'-O-benzoil-β-D-arabinofuranosil)-5-fluorcitosina;

30 clorhidrato de O²,2'-anhidro-1-(3'-O-benzóil-β-

- 1 D-arabinofuranosil)-5-clorocitosina;
clorhidrato de $O^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-O-benzoil- β -
D-arabinofuranosil)-5-bromocitosina;
clorhidrato de $O^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-O-benzoil- β -
5 D-arabinofuranosil)-5-yodocitosina;
clorhidrato de $O^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-O-benzoil- β -
D-arabinofuranosil)-5-nitrocitosina;
clorhidrato de $O^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-O-benzoil- β -
D-arabinofuranosil)-5-aminocitosina;
10 clorhidrato de $O^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-O-benzoil- β -
D-arabinofuranosil)-6-azacitosina;
clorhidrato de $O^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-O-benzoil- β -
D-arabinofuranosil)-5-metil-6-azacitosina;
clorhidrato de $O^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-O-benzoil- β -
15 D-arabinofuranosil)- N^4 -metil-6-azacitosina;
clorhidrato de $O^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-O-benzoil- β -
D-arabinofuranosil)- N^4 -dimetil-6-azacitosina;
clorhidrato de $O^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-O-benzoil- β -
D-arabinofuranosil)-5-azacitosina;
20 clorhidrato de $O^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-O-benzoil- β -
D-arabinofuranosil)- N^4 -metil-5-azacitosina;
clorhidrato de $O^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-O-benzoil- β -
D-arabinofuranosil)- N^4 -dimetil-5-azacitosina;
clorhidrato de $O^2, 2'$ -anhidro-5-(α -hidroxietil)-1-
25 (3'-O-benzoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina;
clorhidrato de $O^2, 2'$ -anhidro-5-trifluormetil-1-(3'-O-
benzoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina;
clorhidrato de $O^2, 2'$ -anhidro-5-azido-1-(3'-O-benzoil-
 β -D-arabinofuranosil)-citosina;
30 clorhidrato de $O^2, 2'$ -anhidro-5-acetamido-1-(3'-O-

- 1 benzoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina;
 dohidrato de O²,2'-anhidro-5-metilamino-1-(3'-O-
benzoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina; y
 clorhidrato de O²,2'-anhidro-5-trifluormetil-1-(3'-
5 O-benzoil- β -D-arabinofuranosil)-N⁴-fenilcitosina.

De manera análoga siguiendo el mismo procedimiento anterior, pero usando cloruro de p-clorobenzoiloxi-2-metilpropionilo y cloruro de p-nitrofenilacetiloxi-2-metilpropionilo en vez de cloruro de 2-benzoiloxi-2-metilpropionilo, se preparan respectivamente los análogos 3'-O-(p-clorobenzoilo)-y 3'-O-(p-nitrofenilacetilo)-correspondientes de cada uno de los productos anteriormente enumerados.

Ejemplo 1

- 15 Este ejemplo ilustra los métodos de acuerdo con la presente invención, para preparar las sales O²,2'-anhidro-1-(3'-O-acil- β -D-arabinofuranosil)-citosina de esta invención. En esta preparación una mezcla que contiene 100 milimoles de citidina y 400 milimoles de cloruro de 2-behenoiloxi-2-metilpropionilo en 200 mililitros de acetonitrilo, se calienta con agitación a temperatura de 80°C., durante 24 horas. Al final de este período de tiempo, el precipitado resultante se recoge mediante centrifugación, se lava perfectamente con éter etílico y luego se seca a vacío. El residuo resultante se recristaliza en metanol para dar clorhidrato de O²,2'-anhidro-1-(3'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina puro. Se obtiene una cantidad adicional de producto evaporando hasta sequedad las aguas madres y disolviendo el residuo resultante en 60 mililitros de metanol que
20
25
30 contienen 2.55 gramos de cloruro de acetilo. La solución -

1 resultante se deja reposar a temperatura ambiente durante una hora y luego se evapora hasta sequedad, para dar un residuo que se tritura con éter etílico, obteniéndose una porción adicional de producto cristalino.

5 De manera análoga, siguiendo el mismo procedimiento anterior, pero usando los derivados de citidina correspondientes como material de partida, se preparan respectivamente los siguientes clorhidratos de nucleósidos:

10 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)- N^4 -metilcitosina;

clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)- N^4 -dimetilcitosina;

clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)- N^4 -fenilcitosina;

15 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-5-metilcitosina;

clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-5-hidroximetilcitosina;

20 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-5-fluorcitosina;

clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-5-clorocitosina;

clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-5-bromocitosina;

25 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-5-yodocitosina;

clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-5-nitrocitosina;

30 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-5-aminocitosina;

- 1 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-6-azacitidina;
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-5-metil-6-azacitosina;
- 5 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)- N^4 -metil-6-azacitosina;
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)- N^4 -dimetil-6-azacitosina;
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-5-azacitosina;
- 10 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)- N^4 -metil-5-azacitosina;
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)- N^4 -dimetil-5-azacitosina;
- 15 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-(α -hidroxietil)-1-(3'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina;
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-(trifluormetil-1-(3'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina);
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-azido-1-(3'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina;
- 20 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-acetamido-1-(3'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina;
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-metilamino-1-(3'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina; y
- 25 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-trifluormetil-1-(3'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)- N^4 -fenilcitosina.

De manera análoga, siguiendo el mismo procedimiento, pero usando respectivamente cloruro de 2-lignoceroiloxi-2-metilpropionilo y cloruro de 2-cerotoiloxi-2-metilpropionilo en vez de cloruro de behenoiloxi-2-metilpropionilo, se -

30

1 preparan respectivamente los análogos 3'-O-lignoceroilo y
3'-O-cerotoílo correspondientes de cada uno de los produc-
tos anteriormente enumerados.

5

Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra el procedimiento de la presen-
te invención para preparar sales de O²,2'-anhidro-1-(3'-O-
10 acil-5'-O-acil-β-D-arabinofuranosil)-citosina de esta in-
vención. En este ejemplo, se añaden 6.6 gramos de cloruro
de 2-acetoxi-2-metilpropionilo a una suspensión que contie-
ne 5.66 gramos de 1-(5'-O-behenoil-β-D-ribofuranosil)-ci-
tosina en 50 mililitros de acetonitrilo anhidro a tempera-
tura de 80°C., y se agita vigorosamente. Después de 30 mi-
15 nutos, la mezcla se enfría a temperatura ambiente, se aña-
den 200 mililitros de éter y el producto, clorhidrato de O²,
2'-anhidro-1-(3'-O-acetil-5'-O-behenoil-β-D-arabinofurano-
sil)-citosina, resultante se recupera por filtración, se -
lava luego con éter anhidro y se seca a vacío. El residuo
20 del producto se purifica adicionalmente mediante cristali-
zación en metanol.

25

Siguiendo el procedimiento anterior, pero usando -
respectivamente los derivados correspondientes de 1-(5'-O-
behenoil-β-D-ribofuranosil)-citosina como materiales de -
partida, se preparan respectivamente los siguientes compues-
tos:

clorhidrato de O²,2'-anhidro-1-(3'-O-acetil-5'-O-
behenoil-β-D-arabinofuranosil)-N⁴-metilcitosina;

30

clorhidrato de O²,2'-anhidro-1-(3'-O-acetil-5'-O-
behenoil-β-D-arabinofuranosil)-N⁴-dimetilcitosina;

- 1 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil-5'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)- N^4 -fenilcitosina;
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil-5'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-5-metilcitosina;
- 5 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil-5'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-5-hidroximetilcitosina;
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil-5'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-5-fluorcitosina;
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil-5'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-5-clorcitosina;
- 10 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil-5'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-5-bromocitosina;
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil-5'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-5-yodocitosina;
- 15 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil-5'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-5-nitrocitosina;
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil-5'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-5-aminocitosina;
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil-5'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-6-azacitosina;
- 20 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil-5'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-5-metil-6-azacitosina;
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil-5'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)- N^4 -metil-6-azacitosina;
- 25 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil-5'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-5-azacitosina;
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil-5'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)- N^4 -metil-5-azacitosina;
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil-5'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)- N^4 -dimetil-5-azacitosina;
- 30

1 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-(α -hidroxietil)-1-(3'-O-acetil-5'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina;
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-trifluormetil-1-(3'-O-acetil-5'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina;
5 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-azido-1-(3'-O-acetil-5'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina;
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-acetamido-1-(3'-O-acetil-5'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina;
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-metilamino-1-(3'-O-acetil-5'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina; y
10 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-trifluormetil-1-(3'-O-acetil-5'-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)- N^4 -fenilcitosina.

Siguiendo el procedimiento anterior, usando cloruro de 2-butiloxi-2-metilpropionilo y cloruro de 2-octaniloxi-2-metilpropionilo en vez de cloruro de 2-acetoxi-2-metilpropionilo, se preparan los análogos correspondientes - 3'-O-butirilo- y 3'-O-octanoilo; de cada uno de los productos anteriormente enumerados.

20

Ejemplo 3

Este ejemplo ilustra adicionalmente el método de la presente invención para preparar sales de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acil-5'-O-acil- β -D-arabinofuranosil)-citosina de esta invención. En este ejemplo, una mezcla que contiene 100 milimoles de 1-(5'-O-palmitoil- β -D-ribofuranosil)-citosina y 400 milimoles de cloruro de 2-benzoiloxi-2-metilpropionilo en 200 mililitros de acetonitrilo, se calienta con
25 agitación a temperatura de 80°C., durante 24 horas. Al tér-
30

1 mino de este período de tiempo, el precipitado resultante
se recoge por centrifugación, se lava perfectamente con -
éter etílico y se seca a vacío. El residuo resultante se
recristaliza en metanol para dar clorhidrato de 0²,2'-an-
5 hidro-1-(3'-0-benzoil-5'-0-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-
citosina puro.

De manera análoga, siguiendo un procedimiento igual
al anterior, pero utilizando los derivados de 1-(5'-0-pal-
mitoil-β-D-ribofuranosil)-citosina correspondientes, como
10 material de partida, se preparan respectivamente los siguien-
tes clorhidratos de nucleósidos:

clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3'-0-benzoil-5'-0-
palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-N⁴-metilcitosina;

15 clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3'-0-benzoil-5'-0-
palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-N⁴-dimetilcitosina;

clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3'-0-benzoil-5'-0-
palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-N⁴-fenilcitosina;

clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3'-0-benzoil-5'-0-
palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-5-metilcitosina;

20 clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3'-0-benzoil-5'-0-
palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-5-hidroximetilcitosina;

clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3'-0-benzoil-5'-0-
palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-5-fluorcitosina;

25 clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3'-0-benzoil-5'-0-
palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-5-clorocitosina;

clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3'-0-benzoil-5'-0-
palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-5-bromocitosina;

clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3'-0-benzoil-5'-0-
palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-5-yodocitosina;

30 clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3'-0-benzoil-5'-0-

- 1 palmitoíl- β -D-arabinofuranosil)-5-nitrocitosina;
clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3'-O-benzoíl-5'-O-
palmitoíl- β -D-arabinofuranosil)-5-aminocitosina;
clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3'-O-benzoíl-5'-O-
5 palmitoíl- β -D-arabinofuranosil)-6-azacitosina;
clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3'-O-benzoíl-5'-O-
palmitoíl- β -D-arabinofuranosil)-5-metil-6-azacitosina;
clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3'-O-benzoíl-5'-O-
palmitoíl- β -D-arabinofuranosil)-N⁴-metil-6-azacitosina;
10 clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3'-O-benzoíl-5'-O-
palmitoíl- β -D-arabinofuranosil)-N⁴-dimetil-6-azacitosina;
clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3'-O-benzoíl-5'-O-
palmitoíl- β -D-arabinofuranosil)-5-azacitosina;
clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3'-O-benzoíl-5'-O-
15 palmitoíl- β -D-arabinofuranosil)-N⁴-metil-5-azacitosina;
clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3'-O-benzoíl-5'-O-
palmitoíl- β -D-arabinofuranosil)-N⁴-dimetil-5-azacitosina;
clorhidrato de 0²,2'-anhidro-5-(α -hidroxietil)-1-
(3'-O-benzoíl-5'-O-palmitoíl- β -D-arabinofuranosil)-citosina;
20 clorhidrato de 0²,2'-anhidro-5-(trifluormetil-1-(3'-
O-benzoíl-5'-O-palmitoíl- β -D-arabinofuranosil)-citosina;
clorhidrato de 0²,2'-anhidro-5-azido-1-(3'-O-ben-
zoíl-5'-O-palmitoíl- β -D-arabinofuranosil)citosina;
clorhidrato de 0²,2'-anhidro-5-acetamido-1-(3'-O-
25 benzoíl-5'-O-palmitoíl- β -D-arabinofuranosil)-citosina;
clorhidrato de 0²,2'-anhidro-5-metilamino-1-(3'-O-
benzoíl-5'-O-palmitoíl- β -D-arabinofuranosil)-citosina; y
clorhidrato de 0²,2'-anhidro-5-trifluormetil-1-(3'-
O-benzoíl-5'-O-palmitoíl- β -D-arabinofuranosil)-N⁴-fenilci-
30 tosina.

1 De manera análoga, siguiendo el mismo procedimiento anterior, pero usando cloruro de p-clorobenzoiloxi-2-metilpropionilo; y cloruro de p-nitrofenilacetiloxi-2-metilpropionilo, en vez de cloruro de 2-benzoiloxi-2-metilpropionilo, se preparan respectivamente los derivados 3'-O-(p-clorobenzoílo)- y 3'-O-(p-nitrofenilacetilo)-correspondientes, de los productos anteriormente enumerados.

Ejemplo 4

10

Este ejemplo ilustra los métodos para preparar los compuestos de la presente invención, de acuerdo con el procedimiento de Moffatt anteriormente descrito y que se menciona en lo que antecede. En este ejemplo, una suspensión que contiene 20 milimoles de clorhidrato de O²,2'-anhidro-1-(β-D-arabinofuranosil)-citosina y 200 milimoles de cloruro de palmitoílo en 200 mililitros de dimetilacetamida, se agita a temperatura de 37°C., durante 5 días. Durante este período de tiempo, la mezcla de reacción se controla mediante cromatografía en capa fina, usando como disolvente butanol-acético-agua (5:2:3 en volumen), para asegurarse de que la reacción se ha completado esencialmente. La mezcla se enfría a continuación a temperatura de 0°C., se filtra y el precipitado resultante se lava perfectamente con éter etílico y luego se recristaliza en metanol, para dar el clorhidrato de O²,2'-anhidro-3',5'-di-O-palmitoílo-1-(β-D-arabinofuranosil)-citosina puro.

25

30

De manera análoga, siguiendo el mismo procedimiento anterior, pero usando los clorhidratos de nucleósido O²,2'-anhidro-1-(β-D-arabinofuranosil)-citosina correspon-

- 1 dientes como material de partida, se preparan respectivamente las siguientes sales:
- clorhidrato de 0²,2'-anhidro-5-metil-1-(3',5'-di-0-palmitoíl-β -D-arabinofuranosil)-citosina;
- 5 clorhidrato de 0²,2'-anhidro-5-fluor-1-(3',5'-di-0-palmitoíl-β -D-arabinofuranosil)-citosina;
- clorhidrato de 0²,2'-anhidro-5-cloro-1-(3',5'-di-0-palmitoíl-β -D-arabinofuranosil)-citosina;
- clorhidrato de 0²,2'-anhidro-5-bromo-1-(3',5'-di-0-palmitoíl-β -D-arabinofuranosil)-citosina;
- 10 clorhidrato de 0²,2'-anhidro-5-yodo-1-(3',5'-di-0-palmitoíl-β -D-arabinofuranosil)-citosina;
- clorhidrato de 0²,2'-anhidro-5-palmitoiloximetil-1-(3',5'-di-0-palmitoíl-β -D-arabinofuranosil)-citosina;
- 15 clorhidrato de 0²,2'-anhidro-5-(α -palmitoiloxietil)-1-(3',5'-di-0-palmitoil-β -D-arabinofuranosil)-citosina;
- clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3'5'-di-0-palmitoíl-β -D-arabinofuranosil)-5-trifluormetilcitosina;
- 20 clorhidrato de 0²,2'-anhidro-5-azido-1-(3',5'-di-0-palmitoíl-β -D-arabinofuranosil)-citosina;
- clorhidrato de 0²,2'-anhidro-5-nitro-1-(3',5'-di-0-palmitoíl-β -D-arabinofuranosil)-citosina;
- clorhidrato de 0²,2'-anhidro-5-acetamido-1-(3',5'-di-0-palmitoíl-β -D-arabinofuranosil)citosina;
- 25 clorhidrato de 0²,2'-anhidro-5-metilamino-1-(3',5'-di-0-palmitoíl-β -D-arabinofuranosil)-citosina;
- clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3',5'-di-0-palmitoíl-β -D-arabinofuranosil)-5-azacitosina;
- 30 clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3',5'-di-0-pal-

- 1 mitoíl- β -D-arabinofuranosil)-6-azacitosina;
 clorhidrato de 0²,2'-anhidro-N⁴-metil-1-(3',5'-
 di-O-palmitoíl- β -D-arabinofuranosil)-citosina;
 clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3',5'-di-O-palmitoíl-
5 β -D-arabinofuranosil)-N⁴-fenilcitosina;
 clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3',5'-di-O-palmitoíl-
 β -D-arabinofuranosil)-N⁴-fenil-5-trifluormetilcitosina;
 clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3',5'-di-O-palmitoíl-
10 β -D-arabinofuranosil)-N⁴-dimetilcitosina;
 clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3',5'-di-O-palmitoíl-
 β -D-arabinofuranosil)-5-aminocitosina;
 clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3',5'-di-O-palmitoíl-
 β -D-arabinofuranosil)-5-metil-6-azacitosina;
15 clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3',5'-di-O-palmitoíl-
 β -D-arabinofuranosil)-N⁴-metil-6-azacitosina;
 clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3',5'-di-O-palmitoíl-
 β -D-arabinofuranosil)-N⁴-dimetil-6-azacitosina;
 clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3',5'-di-O-palmitoíl-
20 β -D-arabinofuranosil)-N⁴-metil-5-azacitosina; y
 clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3',5'-di-O-palmitoíl-
 β -D-arabinofuranosil)-N⁴-dimetil-5-azacitosina.

 De manera análoga, siguiendo el mismo procedimiento anterior, pero usando respectivamente cloruro de
25 miristoílo, cloruro de estearoílo, cloruro de behenoílo, cloruro de oleílo, cloruro de chaulmugroílo, y cloruro de cerotoílo en vez de cloruro de palmitoílo, se preparan respectivamente los derivados correspondientes 3',
 5'-di-O-miristoílo; 3'5'-di-O-estearoílo; 3'5'-di-O-behenoílo; 3',5'-di-O-oleoílo; 3',5'-di-O-chaulmugroílo; y
30 henoiílo; 3',5'-di-O-oleoílo; 3',5'-di-O-chaulmugroílo; y

1 3',5'-di-O-cerotoílo de cada uno de los productos anteriores.

Ejemplo 5

5

Este ejemplo ilustra la preparación de los compuestos de la presente invención, de acuerdo con el procedimiento de Moffatt al cual se hace referencia en la descripción anterior. En este ejemplo, una mezcla que contiene 10 milimoles de clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(β -D-arabinofuranosil)-citosina y 40 milimoles de cloruro de behenoílo en 100 mililitros de dimetilacetamida se agita a $80^{\circ}C.$; durante 2 días. La mezcla se diluye seguidamente con 500 mililitros de éter etílico, se agita perfectamente y se filtra. El residuo se lava primero con éter y luego con varias porciones de agua para dar el clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-behenoíl-(β -D-arabinofuranosil)-citosina crudo, que se purifica adicionalmente por recristalización en metanol.

20 De manera análoga, siguiendo el mismo procedimiento anterior, pero usando los clorhidratos de nucleósido $O^2,2'$ -anhidro-1-(β -D-arabinofuranosil)-citosina correspondientes como materiales de partida, se preparan respectivamente las siguientes sales:

- 25 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-behenoíl-(β -D-arabinofuranosil)-5-metilcitosina;
- clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5',-di-O-behenoíl-(β -D-arabinofuranosil)-5-fluorcitosina;
- clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-behenoíl-(β -D-arabinofuranosil)-5-clorocitosina;
- 30

- 1 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-behe-
noíl- β -D-arabinofuranosil)-5-bromocitosina;
- clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-behenoíl-
 β -D-arabinofuranosil)-5-yodocitosina;
- 5 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-behenoíl-
 β -D-arabinofuranosil)-5-behenoiloximetilcitosina;
- clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-behenoíl-
 β -D-arabinofuranosil)-5-(α -behenoiloxietil)-citosina;
- clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-behenoíl-
10 - β -D-arabinofuranosil)-5-trifluormetilcitosina;
- clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-behenoíl-
 β -D-arabinofuranosil)-5-azidocitosina;
- clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-behenoíl-
 β -D-arabinofuranosil)-5-nitrocitosina;
- clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-behenoíl-
15 β -D-arabinofuranosil)-5-acetamidocitosina;
- clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-behenoíl-
 β -D-arabinofuranosil)-5-metilaminocitosina;
- clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-behenoíl-
 β -D-arabinofuranosil)-5-azacitosina;
- 20 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-behenoíl-
 β -D-arabinofuranosil)-6-azacitosina;
- clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-behenoíl-
 β -D-arabinofuranosil)- N^4 -metilcitosina;
- clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-behenoíl-
25 β -D-arabinofuranosil)- N^4 -fenilcitosina;
- clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-behenoíl-
 β -D-arabinofuranosil)- N^4 -fenil-5-trifluormetilcitosina;
- clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-behenoíl-
 β -D-arabinofuranosil)- N^4 -dimetilcitosina;
- 30 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-behenoíl-

- 1 - β -D-arabinofuranosil)-5-aminocitosina;
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-behenoil-
- β -D-arabinofuranosil)-5-metil-6-azacitosina;
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-behenoil-
- 5 - β -D-arabinofuranosil)- N^4 -metil-6-azacitosina;
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-behenoil-
- β -D-arabinofuranosil)- N^4 -dimetil-6-azacitosina;
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-behenoil-
- β -D-arabinofuranosil)- N^4 -metil-5-azacitosina; y
- 10 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-behenoil-
- β -D-arabinofuranosil)- N^4 -dimetil-5-azacitosina.

De manera análoga, siguiendo el mismo procedimiento anterior, pero reemplazando respectivamente el cloruro de behenoilo por cloruro de cerotoilo, se preparan respectivamente los análogos correspondientes 3',5'-di-O-cerotoilo de cada uno de los productos anteriormente enumerados.

15

Los procedimientos anteriores se repiten de nuevo, pero en este caso en vez de utilizar como material de partida clorhidrato de nucleósido se utilizan respectivamente las siguientes sales como material de partida: yodhidrato, maleato, bromuro, sulfato, obteniéndose de esta manera las sales 3',5'-di-O-acilo correspondientes. Sin embargo, en este caso, el producto es una mezcla de clorhidrato y sales del tipo utilizado como nucleósido de partida.

20

25

Ejemplo 6

Este ejemplo ilustra los métodos para preparar los derivados 3'-O-acil-5'-O-acilo de la presente invención, de acuerdo con el procedimiento de Moffatt. En este ejemplo, una mezcla que contiene un milimol de clorhidrato de $O^2,2'$ -

30

1 --anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-citosina y
6 mmoles de cloruro de estearoilo en 10 mililitros de dime-
tilacetamida se agita a temperatura de 37°C., durante 15 ho-
ras. La mezcla se diluye seguidamente con 100 mililitros de
5 éter etílico y el precipitado de clorhidrato de 3'-O-acetil-
0²,2'-anhidro-5'-O-estearoíl-1-(β -D-arabinofuranosil)-ci-
tosina crudo se recupera por filtración y después se puri-
fica adicionalmente mediante recristalización en metanol.

10 De manera análoga, siguiendo el mismo procedimiento
anterior, pero usando respectivamente los productos nucleó-
sido 3'-O-acilo, obtenidos de acuerdo con las Preparaciones
1,2 y 3 como material de partida, se preparan respectivamen-
te los derivados 2'-O-acil-5'-O-estearoílo correspondientes.

15 De manera análoga, siguiendo el mismo procedimiento
anterior, pero usando respectivamente cloruro de oleoílo y
cloruro de cerotoílo en vez de cloruro de estearoílo, se -
preparan respectivamente los derivados 3'-O-acil-5'-O-oleilo
y 3'-O-acil-5'-O-cerotoílo correspondientes de cada uno de
los productos anteriores.

20

Ejemplo 7

25 Este ejemplo ilustra los métodos para preparar los
derivados de 3'-O-acil-5'-O-acilo de la presente invención
de acuerdo con el procedimiento de Moffatt. En este ejemplo
una mezcla que contiene 1 milimol de clorhidrato de 0²,2'-
anhidro-1-(3'-O-behenoíl- β -D-arabinofuranosil)-citosina y
6 milimoles de cloruro de propionilo en 10 mililitros de -
dimetilacetamida se agita a temperatura ambiente durante
15 horas. La mezcla se diluye a continuación con 100 mili-
30 litros de éter etílico y el precipitado del clorhidrato de

1 0², 2'-anhidro-1-(3'-O-behenoíl-5'-O-propionil-β-D-arabino-
furanosil)-citosina crudo se recupera por filtración, y lue-
go se purifica adicionalmente, mediante recristalización -
en etanol.

5 De manera análoga, siguiendo el mismo procedimiento
anterior, pero utilizando respectivamente los productos nu-
cleósido 3'-O-acilo, preparados de acuerdo con el Ejemplo 1,
como material de partida, se preparan respectivamente los -
derivados 3'-O-acil-5'-O-propionilo correspondientes.

10 De manera análoga, siguiendo el mismo procedimiento
anterior, pero usando respectivamente cloruro de acetilo,
cloruro de isobutirilo, cloruro de octanoílo, cloruro de -
benzoílo, cloruro de fenilacetilo y cloruro de p-metilben-
zoílo en vez de cloruro de propionilo, se preparan respec-
15 tivamente los análogos de 3'-O-acil-5'-acetilo; 3'-O-acil-5'-
O-isobutirilo; 3'-O-acil-5'-O-octanoílo; 3'-O-acil-5'-O-ben-
zoílo; 3',O-acil-5'-O-fenilacetilo y 3'-O-acil-5'-O-p-metil-
benzoílo, correspondientes de cada uno de los productos an-
teriores.

20

Ejemplo 8

 Este ejemplo ilustra los métodos para preparar los
derivados 3'-O-acil-5'-O-acilo de la presente invención, -
de acuerdo con el procedimiento de Moffatt. En este ejemplo,
25 una suspensión que contiene 1 milimol de clorhidrato de 0²,
2'-anhidro-1-(3'-O-behenoíl-β-D-arabinofuranosil)-citosina
y 4 milimoles de cloruro de adamantóilo en 20 mililitros de
dimetilacetamida, se agita a temperatura ambiente durante -
20 días y luego se evapora hasta sequedad a vacío. El resi-
30 duo se tritura varias veces con éter etílico y luego con -

1 acetato de etilo. El material resultante, se cristaliza luego en una mezcla de cloroformo y acetato de etilo, - para dar el clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-behenoíl-5'-O-adamantoíl- β -D-arabinofuranosil)-citosina puro.

5 De manera análoga, siguiendo el mismo procedimiento anterior, pero usando respectivamente, los productos - nucleósido 3'-O-acilo preparados de acuerdo con el Ejemplo 1, como materiales de partida, se preparan respectivamente los derivados correspondientes de 3'-O-acil-5'-O-adamantoílo.

10 De manera análoga, siguiendo el mismo procedimiento anterior, pero usando respectivamente cloruro de miristoílo, cloruro de estearoílo, cloruro de behenoílo, cloruro de oleílo, cloruro de chaulmugroílo, cloruro de palmitoílo y cloruro de 4-metilbiciclo [2,2,2] -oct-2-enil-carbonilo en vez -
15 de cloruro de propionilo, se preparan respectivamente los - derivados correspondientes 3'-O-acil-5'-O-miristoílo; 3'-O-acil-5'-O-estearoílo; 3'-O-acil-5'-O-behenoílo; 3'-O-acil-5'-O-oleoílo; 3'-O-acil-5'-O-chaumugroílo; 3'-O-acil-5'-O-palmitoílo; y 3'-O-acil-5'-O-4-metilbiciclo [2,2,2]-oct-2-enilcarbonilo de cada uno de los productos anteriores.
20

Ejemplo 9

Este ejemplo ilustra un procedimiento de intercambio iónico para preparar otras sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención. En este ejemplo, una solución de 2 gramos de clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-behenoíl- β -D-arabinofuranosil)-citosina en metanol caliente, se hace pasar a través de una columna que contiene 20 mililitros de resina de intercambio iónico en la forma de acetato que se vende bajo la Marca Registrada Dowex 50.
25
30

1 El eluido y las aguas de lavado se evaporan hasta sequedad y se cristaliza en etanol, obteniéndose el acetato de 0²,2'-anhidro-1-(3',0-behenoil-β-D-arabinofuranosil)-citosina.

5 De manera análoga, siguiendo el mismo procedimiento y usando respectivamente los productos en forma de clorhidrato de los Ejemplos 1 a 8 como materiales de partida, se preparan respectivamente las sales de acetato correspondientes.

10 Ejemplo 10

Este ejemplo ilustra un método de acuerdo con la presente invención, para preparar las sales fluoruro, yoduro y otras sales farmacéuticamente aceptables de esta invención. En este ejemplo, una solución en metanol caliente que contiene 15 1 gramo de clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3'-0-behenoil-β-D-arabinofuranosil)-citosina, se hace pasar a través de una columna que contiene 20 mililitros de una resina de intercambio iónico de amonio cuaternario (es decir Dowex (-1)) en forma de sal de fluoruro. El eluido y las aguas de lavado resultantes se combinan y se evaporan hasta sequedad. 20 El residuo que se obtiene, se recristaliza seguidamente en metanol mediante la adición de acetona, para dar el fluorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3'-0-behenoil-β-D-arabinofuranosil)-citosina.

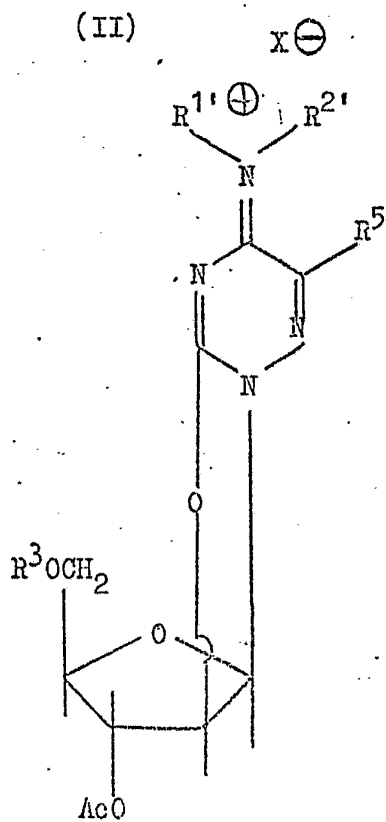
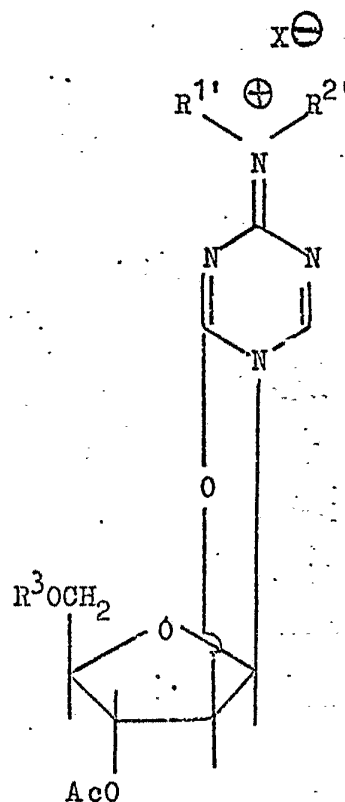
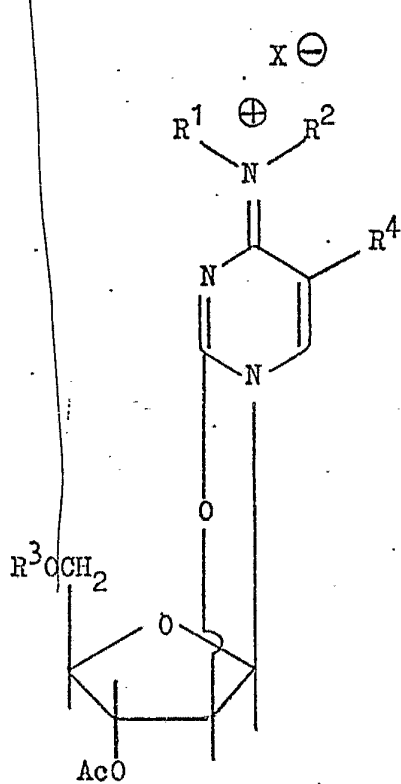
25 De manera análoga, aplicando el procedimiento anterior a los productos en forma de clorhidrato correspondientes a los Ejemplos 1 a 8, se preparan los fluorhidratos correspondientes.

30 Siguiendo el procedimiento anterior, pero utilizando respectivamente, las formas con anión yoduro, sulfato, fos-

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar los compuestos de 0²,2'-ciclocitidina que tiene las fórmulas:

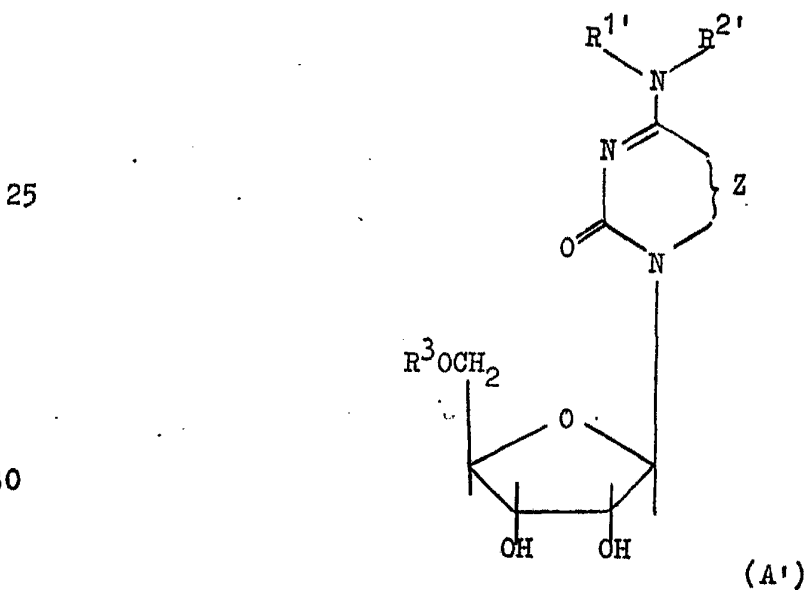
1
5
10
15
20
25
30



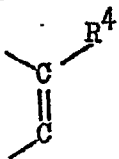

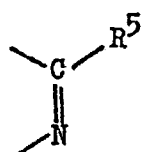
(IV)

1 en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo
que incluye hidrógeno, alquilo inferior, arilo o alquilarilo
inferior; $R^{1'}$ y $R^{2'}$ se seleccionan independientemente del -
grupo que incluye hidrógeno y alquilo inferior; Ac es un -
5 grupo acilo farmacéuticamente aceptable que tiene desde 2
hasta 30 átomos de carbono; R^3 es hidrógeno o un grupo aci-
lo farmacéuticamente aceptable, que tiene desde 2 hasta 30
átomos de carbono y de forma que cuando Ac es un grupo aci-
lo que tiene desde 2 hasta 21 átomos de carbono, entonces
10 R^3 es un grupo acilo farmacéuticamente aceptable, que tie-
ne desde 13 hasta 30 átomos de carbono, y de forma que cuan-
do R^3 es H o un grupo acilo que tiene desde 2 hasta 12 áto-
mos de carbono entonces Ac es un grupo acilo farmacéutica-
mente aceptable que tiene desde 22 hasta 30 átomos de car-
15 bono; R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, hidró-
xialquilo inferior, trifluormetilo, azido, nitro, amino,
alquilamino inferior, dialquilamino inferior o acilamino;
 R^5 es hidrógeno o metilo; y X es un anión farmacéuticamen-
te aceptable;


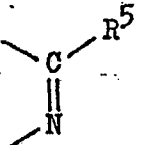
20 que consiste en hacer reaccionar el compuesto
de citidina correspondiente que tiene la fórmula:



1 en donde R¹, R² y R³ son los definidos anteriormente y

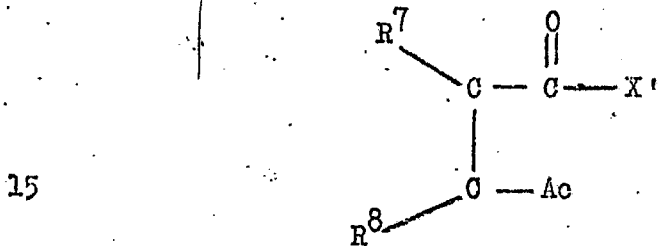
Z es el grupo  ;  ; ó  en donde

5 R⁴ y R⁵ son los definidos anteriormente y de forma que cuan-

do Z es  ó  entonces R¹ y R² se seleccio-

10 nan independientemente del grupo que incluye hidrógeno o al-
quilo inferior;

con un haluro de α-aciloxilo que tiene la fórmula:



(B)

20 en donde Ac es el definido anteriormente; X' se selecciona
del grupo que consiste en cloruro, bromuro y yoduro, y R⁷ y
R⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste
en alquilo inferior, arilo o alquilarilo; y cuando uno de
los R⁷ y R⁸ es arilo o alquilarilo, el otro puede también ser
hidrógeno;

25 bajo condiciones reactivas, suministrando de esta
manera el compuesto de O²,2'-cicloctidina correspondiente
de las fórmulas II, III ó IV.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación
1, en donde X es un anión cloruro.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación
1, en donde Ac es un grupo acilo farmacéuticamente aceptable

1 que tiene desde 22 hasta 30 átomos de carbono.

4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^3 es un grupo acilo farmacéuticamente aceptable que tiene desde 13 hasta 30 átomos de carbono.

5 5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en donde Ac es un grupo acilo farmacéuticamente aceptable, idéntico a R^3 .

6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 donde el compuesto obtenido tiene la fórmula II en donde R^1 , R^2 y R^4 son hidrógeno cada uno de ellos.

7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en las sales farmacéuticamente aceptables de;

15 $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-behenoíl- β -D-arabinofuranosil)-citosina;

$O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-lignoceroíl- β -D-arabinofuranosil)-citosina; y

$O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-cerotoíl- β -D-arabinofuranosil)-citosina.

20 8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, estando dicho compuesto seleccionado del grupo que consiste en las sales farmacéuticamente aceptables de:

$O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-miristoíl- β -D-arabinofuranosil)-citosina;

25 $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-palmitoíl- β -D-arabinofuranosil)-citosina;

$O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-estearoíl- β -D-arabinofuranosil)-citosina;

30 $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-oleoíl- β -D-arabinofuranosil)-citosina;

1 $0^2, 2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-0-araquidoíl- β -D-arabino-
furanosil)-citosina;

$0^2, 2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-0-behenoíl- β -D-arabinofu-
ranosil)-citosina;

5 $0^2, 2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-0-cerotoíl- β -D-arabinofu-
ranosil)-citosina;

$0^2, 2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-0-chaulmugroíl- β -D-arabi-
nofuranosil)-citosina; y

$0^2, 2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-0-lignoceroíl- β -D-arabi-
nofuranosil)-citosina.

10 9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación
1, en donde Ac se selecciona del grupo que consiste en aceti-
lo y propionilo.

15 10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindica-
ción 9, en donde el compuesto obtenido se selecciona del
grupo que consiste en las sales farmacéuticamente aceptables
de

$0^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-0-acetil-5'-0-miristoíl- β -D-
arabinefuranosil)-citosina;

20 $0^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-0-acetil-5'-0-palmitoíl- β -D-
arabinofuranosil)-citosina;

$0^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-0-acetil-5'-0-estearoíl- β -D-
arabinofuranosil)-citosina;

25 $0^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-0-acetil-5'-0-chaulmugroíl- β -
D-arabinofuranosil)-citosina;

$0^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-0-acetil-5'-0-behenoíl- β -D-
arabinefuranosil)-citosina;

30 $0^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-0-acetil-5'-0-araquidoíl- β -
D-arabinofuranosil)-citosina;

1

$0^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-0-acetil-5'-0-lignoceroíl- β -
D-arabinofuranosil)-citosina; y

$0^2, 2'$ -anhidro-1-(3'-0-acetil-5'-0-cerotoíl- β -D-
arabinofuranosil)-citosina.

5

11. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR LOS COMPUESTOS DE $0^2, 2'$ -
CICLOCITIDINA.

10

Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que consta de cincuenta
y nueve páginas mecanografiadas.

Madrid, 2 de Marzo de 1.973

BERNARDO UNGRIA

P.P.

15

