

REF.: Case PA-541-Spain

Int. Cl.:	C07D//A61K

25



Nº 412.270

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: SYNTEX CORPORATION

Residencia: Apartado Postal 7386 PANAMA, Panama

Enunciado: METODO PARA PREPARAR ARABINOFURANOSIL
CITOSINAS

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense
se Nº 231.754 del 3 de marzo de 1.972



1

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1.- Campo de la invención.

Esta invención se refiere a nucleósidos $O^2,2'$ -an-
hidro-1- $(\beta$ -D-arabinofuranosil)-citosina y 1- $(\beta$ -D-arabino-
5 furanosil)-citosina y sales de los mismos, y a métodos de
preparación de dichos nucleósidos y sales. En un aspecto
más, esta invención se refiere a métodos para preparar -
las sales de los nucleósidos $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acil-
5'--O-acil- β -D-arabinofuranosil)-citosina. En un aspecto
10 adicional más, esta invención se refiere a los 3'-O-acil-
y 3'-O-acil- y 3'-O-acil-5'-O-acil- derivados de nucleó-
sidos 1- $(\beta$ -D-arabinofuranosil)-citosina y a sales de los
mismos y métodos para preparar dichos compuestos y sales.

2.- Técnicas anteriores.

15 Las sales de $O^2,2'$ -anhidro-1- $(\beta$ -D-arabinofurano-
sil)-citosina y sus 5-halógeno, 5-alquilo inferior y 5-ha-
lógeno(alquilo)-citosina derivados son conocidos en este -
campo (ver, por ejemplo, Walwick y otros, Proc. Chem. Soc.,
84 (1959) y Patente Estadounidense No. 3,463,850). Sin -
20 embargo, debido a la inestabilidad aún bajo condiciones -
básicas suaves de los compuestos originales, y también a
la gran insolubilidad de las sales en la mayoría de los -
disolventes orgánicos inertes, estas sales no pueden aci-
larse en la posición 3' por procedimientos de acilación -
25 convencionales para los nucleósidos. Por ejemplo, el tra-
tamiento de las sales de $O^2,2'$ -anhidro-1- $(\beta$ -D-arabinofura-
nosil)-citosina y sus derivados, incluso con bases tan dé-
biles como piridina o piridina acuosa o solución tampón
de bicarbonato y carbonato de sodio acuosos, provoca la -
30 neutralización de la sal para dar la base libre inestable



1 que se descompone con ruptura del enlace $O^2,2'$ -anhidro. También se ha intentado llevar a cabo la acilación con anhidridos de acilo en piridina dando por resultado una marcada descomposición. De acuerdo con esto, el autor ha
5 descubierto ahora un proceso para preparar las sales de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-acil- β -D-arabinofuranosil)-citosina (s) directamente a partir de las sales de las $O^2,2'$ -anhidro-1-(β -D-arabinofuranosil)-citosinas y 3'-O-acil-derivados correspondientes.

10 Análogamente, con respecto a los 3'-5'-di-O-acil-derivados, y particularmente los 3'-O-acil-derivados de 1-(β -D-arabinofuranosil)-citosinas, estos compuestos no podrían en absoluto prepararse por procedimientos con-
15 vencionales. Aquí el problema no es de estabilidad, puesto que los compuestos originales son estables, sino más bien un problema de selectividad, ya que invariablemente los procedimientos de acilación convencionales darían como resultado la acilación preferente de los grupos hi-
20 dróxilo libres más reactivos en la posición 5' de la frac-
ción de azúcar.

Así, la acilación selectiva del grupo 5'-hidroxilo de la 1-(β -D-arabinofuranosil)-citosina es completa-
mente viable debido a la mayor reactividad del grupo hi-
droxi primario con relación a las funciones hidroxilo se-
25 cundarias en 2'- ó 3'. Puede presumirse también que es po-
sible obtener la 1-(2',3'-di-O-acil- β -D-arabinofuranosil)-
citosina mediante bloqueo inicial del grupo 5'-hidroxilo más reactivo con un sustituyente lábil frente a los -
ácidos tal como el grupo tritilo (ver, v.g, J. Med. Chem.,



1 10, 762 (1967) para la preparación de 1-(5'-O-tritil-β-D-
arabinofuranosil)-citosina). Sin embargo, no hay diferen-
cia aparente en la reactividad entre los grupos 2'- y 3'-
hidroxilos de los arabinofuranosil nucleósidos y de acuer-
5 do con esto no hay forma selectiva de preparación de cual-
quiera de las 1-(3'-O-acil-β-D-arabinofuranosil)-citosinas
o 1-(3',5'-di-O-acil-β-D-arabinofuranosil)-citosinas que
contienen funciones 2'-hidroxi no sustituidas. Tampoco
hay posibilidad disponible actualmente para preparar ara-
10 binofuranosil citosinas conteniendo adecuados grupos eli-
minables protectores específicamente en las posiciones 2'
ó 3'. Por lo tanto, actualmente no hay forma disponible
para acilar selectivamente las 1-(β-D-arabinofuranosil)-
citosinas en la posición 3'-O- ni hay un grupo 2'-O-pro-
15 tector adecuado para hacer posible la protección selecti-
va inicial de la posición 2'-O- y después acilar la posi-
ción 3'-O- o las posiciones 3', 5'-. Además se debe tener
en cuenta que la acilación convencional de los nucleósi-
dos de citosina conduce a la acilación de ambas funciones
20 hidroxílicas libres y del grupo amino en el anillo de ci-
tosina. Se ha encontrado que tales N⁴-acil derivados de
1-(β-D-arabinofuranosil)-citosinas no poseen actividad -
biológica. De acuerdo con esto, el autor ha descubierto
un método para preparar 3'-O-acil- y 3',5'-di-O-acil-
25 derivados de 1-(β-D-arabinofuranosil)-citosinas por rup-
tura selectiva del enlace O²,2'-anhidro de la correspon-
diente O²,2'-anhidro-1-(β-D-arabinofuranosil)-citosina
sin ruptura de los grupos 3'-O- y/o 5'-O-acilo para dar
los correspondientes 3'-O-acil- o 3',5'-di-O-acil- deri-
30 vados de los nucleósidos 1-(β-D-arabinofuranosil)-citosina.

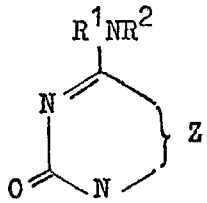


1

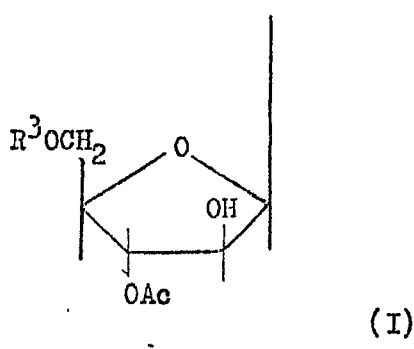
RESUMEN DE LA INVENCION

En resumen, los compuestos de la presente invención pueden representarse por la fórmula genérica siguiente:

5



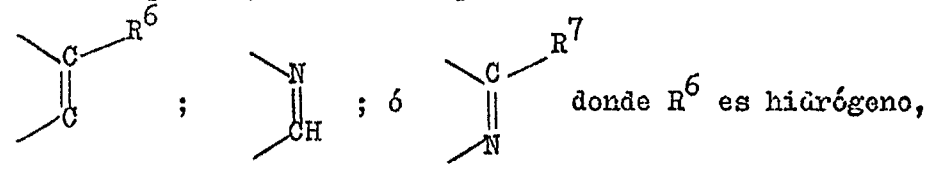
10



15

donde Ac es un grupo acilo farmacéuticamente aceptable, R¹ y R² están seleccionados independientemente del grupo que integran hidrógeno, alquilo inferior, arilo o alquilarilo inferior; R³ es hidrógeno o un grupo acilo farmacéuticamente aceptable; Z es el grupo

20



halógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, trifluormetilo, azido, nitro, amino, alquilamino inferior o acilamino; y R⁷ es hidrógeno o metilo.

25

También están comprendidas en esta invención las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores de esta invención.

30

En resumen, el proceso de la presente invención para preparar las sales de nucleósidos 0², 2'-anhidro-1-(3'-O-acil-5'-O-acil-β-D-arabinofuranosil)-citosina consiste



1 en tratar las sales de los correspondientes 0^2 , $2'$ -anhidro-
1-(β -D-arabinofuranosil)-citosina o sus $3'$ -O-acil- deriva-
dos con un cloruro de acilo en un disolvente orgánico iner-
te adecuado en ausencia de aceptores de protones básicos.

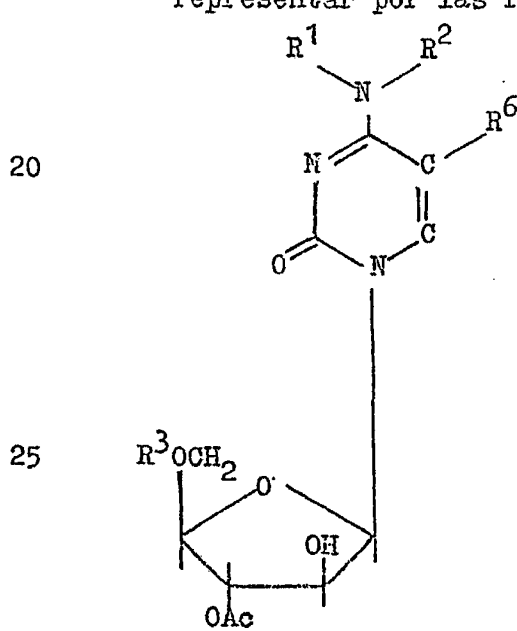
5 En resumen, el proceso de la presente invención
para romper selectivamente el puente de 0^2 , $2'$ -anhidro sin
ruptura de los grupos $3'$ -O-acilo o $3',5'$ -di-O-acilo consis-
tente en tratar los correspondientes $3'$ -O-acil- o $3',5'$ -
di-O-acil derivados de los nucleosidos $0^2,2'$ -1-(β -D-arabi-
10 nofuranosil)-citosinas con una base débil bajo condiciones
controladas cuidadosamente.

La invención se describirá más detalladamente en lo
que sigue.

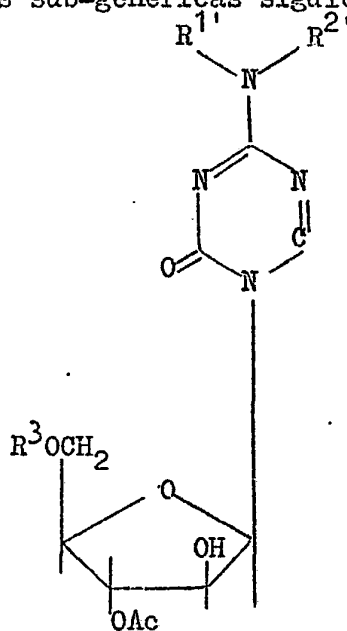
DESCRIPCION ADICIONAL DE LA INVENCION Y

15 REALIZACIONES PREFERIDAS

Los compuestos de la presente invención se pueden
representar por las fórmulas sub-genéricas siguientes:



(II) ;

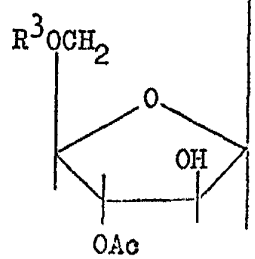
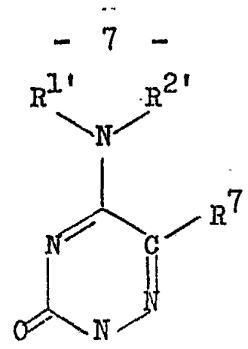


(III) ;

1

5

10



(IV)

donde Ac es un grupo acilo farmacéuticamente aceptable que tiene desde 2 hasta 30 átomos de carbono; R¹ y R² están seleccionados independientemente del grupo que integran hidrógeno, alquilo inferior, arilo o alquilarilo inferior; R^{1'} y R^{2'} están seleccionados independientemente del grupo que integran hidrógeno y alquilo inferior; R³ es hidrógeno o un grupo acilo farmacéuticamente aceptable que tiene desde 2 hasta 30 átomos de carbono; R⁶ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, trifluorometilo, azido, nitro, amino, alquilamino inferior o acilamino; y R⁷ es hidrógeno o metilo.

También están incluidos en la presente invención las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores de fórmulas II, III y IV.

Tal como se vienen usando y se usarán en lo que sigue, los términos siguientes tienen los significados dados a continuación a menos que se establezca lo contrario.

El término "grupos acilo farmacéuticamente aceptables" se refiere a los grupos acilo que tienen desde 2 -



1 hasta 30 átomos de carbono, los cuales son compatibles
farmacéuticamente con respecto a toxicidad y propieda-
des farmacológicas generales. El término incluye tanto
5 grupos acilo saturados como insaturados e incluye grupos
acilo de cadena lineal, de cadena ramificada, grupos ci-
cloalquilo, aromáticos y heterocíclicos. El grupo aci-
lo puede estar también sustituido opcionalmente con des-
de 1 hasta 5 sustituyentes diferentes de carbono, prefe-
riblemente seleccionados del grupo integrado por flúor,
10 cloro, bromo, yodo, nitro, metoxilo, alcoxicarbonilo y
ciano. Así, entre los grupos acilo farmacéuticamente
aceptables adecuados se incluyen, por ejemplo, acetilo,
butirilo, palmitoilo, octanoilo, undecanoilo, benzoilo,
p-clorobenzoilo, p-nitrofenilacetilo, fenilacetilo, behe-
15 noilo, adamantoil, 4-metilbiciclo-[2,2,2]-oct-2-enilcar-
bonilo, ciclopropanocarbonilo, ciclohexilacetilo, furoi-
lo, tiofenoilo, nicotinilo, mesitoilo, acrililo, vinila-
cetilo, oleilo, dicloroacetilo, trifluoracetilo, α -bro-
mociclohexanocarbonilo, metoxiacetilo, β -acetoxipropio-
20 nilcianoacetilo, p-nitrobenzoilo y similares.

El término "alquilo inferior" se refiere a gru-
pos alquilo que tienen desde aproximadamente 1 hasta 6
átomos de carbono, e incluye tanto grupos de cadena li-
neal, como ramificada. El término "hidroxialquilo infe-
25 rior" se refiere a alquilos inferiores que tienen 1 o más
sustituyentes hidroxilo. El término "arilo" se refiere a -
grupos que contienen un anillo aromático tal como, por
ejemplo, fenilo y fenilos sustituidos y que tienen apro-
ximadamente de 6 a 20 átomos de carbono. El término "al-
30 quilarilo inferior" se refiere a grupos que tienen un anillo



1 aromático conteniendo 1 o más sustituyentes alquilo infe-
rior y que tienen un total (anillo + alquilo) de 5 a 30
átomos de carbono. La unión del grupo alquilarilo al gru-
5 po nucleósido se realiza mediante enlace a través del sus-
tituyente alquílico.

El término "heterocíclico" se refiere tanto a com-
puestos heterocíclicos saturados como insaturados que con-
tienen 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados inde-
pendientemente del grupo que integran oxígeno, nitrógeno
10 y azufre y teniendo de aproximadamente 5 hasta 7 átomos
en el anillo. Grupos heterocíclicos típicos incluyen, por
ejemplo, tienilo, pirrolilo, furilo, pirazolilo, tiazolo-
lilo, morfolino, piperidinilo, piperazinilo y similares.
El término "acilamino" se refiere al grupo que tiene la
15 fórmula $R'-\overset{R}{\underset{H}{C}}-N-$ donde R' es hidrógeno, grupos alquilo
que tienen desde 1 hasta 10 átomos de carbono, arilo (co-
mo se definió anteriormente) o alquilarilo (como se defi-
nió anteriormente). El término "alquilamino" se refiere
al grupo $\overset{R'}{R''}>N-$ donde uno de los R' o R'' es alquilo in-
20 ferior y el otro es hidrógeno o alquilo inferior.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro,
bromo y yodo. Correspondientemente el término "haluro",
se refiere al grupo formado por fluoruro, cloruro, bro-
muro y yoduro.

25 El término "anión farmacéuticamente aceptable"
se refiere a los aniones que forman sales de adición con
el grupo amino libre protonado de la base pirimidínica y
que no afectan adversamente de manera significativa a las
propiedades farmacéuticas. Aniones inorgánicos adecuados
30 incluyen, por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato,



1 fosfato, nitrato, sulfito y similares. Aniones orgánicos
adecuados incluyen por ejemplo, acetato, benzoato, lacta-
to, picrato, propionato, butirato, valerato, tartrato, -
maleato, fumarato, citrato, succionato, tosilato, ascor-
5 bato, palmitato, nicotinato, adipato, gluconato y simila-
res.

Todos los intervalos de temperatura se refieren
a la escala centígrada y el término "temperatura ambien-
te" se refiere a aproximadamente 20°C.

10 Ejemplos típicos de los compuestos de fórmula II,
III y IV pueden por ejemplo encontrarse más adelante con
referencia a los Ejemplos 5 hasta el 12.

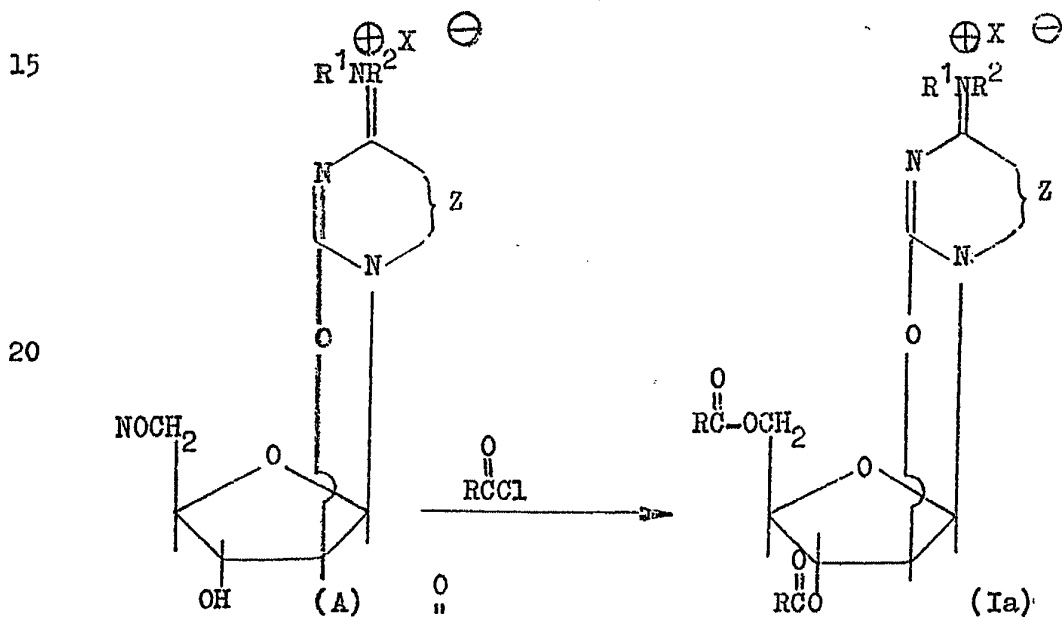
Los compuestos preferidos y sales farmacéuticamente
aceptables de los mismos, de la presente invención, -
15 tienen sustituyentes acilo más voluminosos en la posición
3'-O- y/o en la posición 5'-O- conteniendo de 10 hasta 30
átomos de carbono. Estos compuestos exhiben actividad anti-
neoplástica mejorada. Los compuestos preferidos especial-
mente en esta invención son:

- 20 1-(3'-O-decanoil-β-D-arabinofuranosil)-citosina;
1-(3'-O-miristoil-β-D-arabinofuranosil)-citosina;
1-(3'-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-citosina;
1-(3'-O-estearoil-β-D-arabinofuranosil)-citosina;
1-(3'-O-olcoil-β-D-arabinofuranosil)-citosina;
25 1-(3'-O-behenoil-β-D-arabinofuranosil)-citosina;
1-(3'-O-araquidoil-β-D-arabinofuranosil)-citosina;
1-(3'-O-cerotoil-β-D-arabinofuranosil)-citosina;
1-(3'-O-chaulmugroil-β-D-arabinofuranosil)-citosina;
1-(3',5'-di-O-decanoil-β-D-arabinofuranosil)-citosina;
30 1-(3',5'-di-O-miristoil-β-D-arabinofuranosil)-citosina;



- 1 1-(3',5'-di-O-palmitoil- -D-arabinofuranosil)-citosina;
- 1-(3',5'-di-O-estearoil- - D-arabinofuranosil)-citosina;
- 1-(3',5'-di-O-oleoil- - D-arabinofuranosil)-citosina;
- 1-(3',5'-di-O-araquidoil- -D-arabinofuranosil)-citosina;
- 5 1-(3',5'-di-O-behencoil- -D-arabinofuranosil)-citosina;
- 1-(3',5'-di-O-cerotoil- -D-arabinofuranosil)-citosina; y
- 1-(3',5'-di-O-chaulmugroil- -D-arabinofuranosil)-citosina.

El proceso, de acuerdo con la invención, para la
 preparación de las sales de los nucleósidos 0²,2'-anhidro-
 10 1-(3'-O-acil-5'-O-acil-β-D-arabinofuranosil)-citosina, se
 puede representar convenientemente por la ecuación de reac-
 ciones esquemáticas siguiente:



donde el grupo RC- es un grupo acilo farmacéuticamente
 aceptable que tiene desde 2 hasta 30.átomos de carbono;
 R¹ y R² están seleccionados independientemente del grupo
 integrado por hidrógeno, alquilo inferior, arilo, o aril-
 alquilo inferior; Z es el grupo



1 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{R}^6 \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \diagup \end{array}$; $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH} \end{array}$; $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{R}^7 \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \diagup \end{array}$ donde R^6 es hidrógeno, haló-
genu, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, tri-
fluormetilo, azido, nitro, amino, alquilamino inferior,
5 o acilamino; y R^7 es hidrógeno o metilo; y X^{\ominus} es un
anión farmacéuticamente aceptable.

El proceso anterior se efectúa por tratamiento del nucleósido de fórmula A con un cloruro de acilo adecuado en un disolvente orgánico inerte adecuado bajo condiciones ácidas. Como también el cloruro de acilo liberará ácido clorhídrico, pueden obtenerse convenientemente condiciones ácidas usando cloruro de acilo en un disolvente orgánico neutro o ácido. Las condiciones ácidas garantizan que la reacción se efectúe en ausencia de aceptores de protones básicos. Este tratamiento se lleva a cabo típicamente a temperaturas en el intervalo de aproximadamente 20° a 80°C. Preferiblemente la mezcla reaccionante se pone en circulación y el tratamiento se controla, por ejemplo, por cromatografía en capa fina y se continúa hasta que es sustancialmente completo. Esto requiere en general de aproximadamente 1 a 20 días, dependiendo del cloruro de acilo utilizado en particular. Se puede usar una relación molar de aproximadamente 2 a 100 moles de cloruro de acilo por mol del O², 2'-anhidro nucleósido de partida (fórmula A) y preferiblemente de aproximadamente 5 a 10. Entre los cloruros de acilo adecuados que pueden usarse se incluyen, por ejemplo, cloruro de acetilo, cloruro de miristoilo, cloruro de palmitoilo, cloruro de estearoilo, cloruro de behenoilo, cloruro de oleoilo, cloruro de arquidoilo, cloruro de cerotoilo, -

10
15
20
25
30



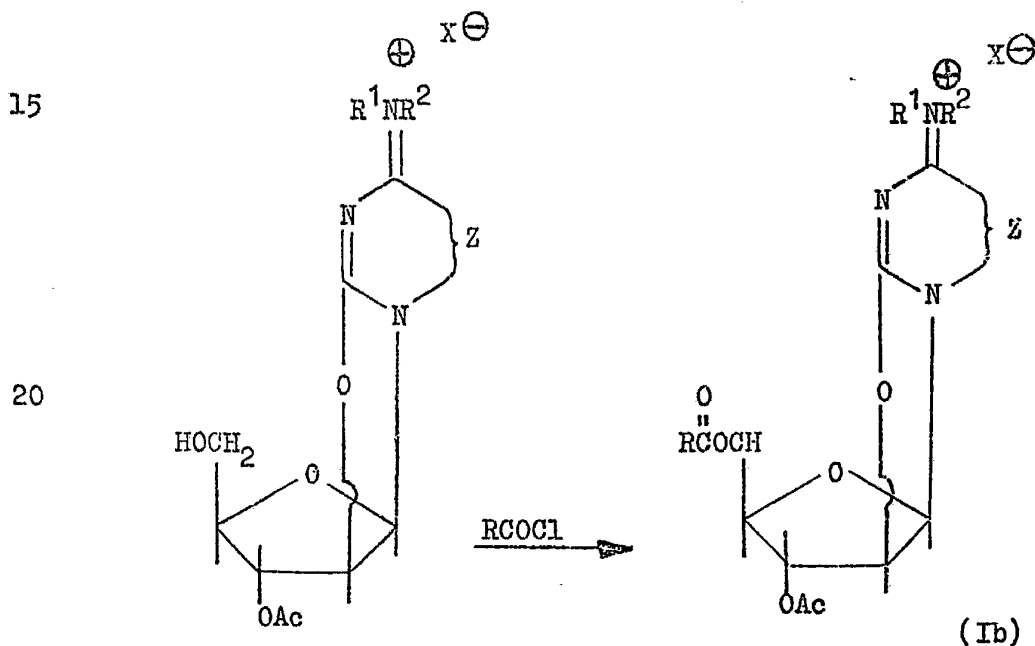
1 cloruro de chaulmugroilo, cloruro de adamantoilo y simi-
lares. Otros ejemplos de cloruros de acilo adecuados pue-
den encontrarse en la referencia Wagner y Zook, Synthetic
5 Organic Chemistry, Capítulo 17, John Wiley & Sons (New
York), 1953. Entre los disolventes orgánicos inertes ade-
cuados que pueden usarse, se incluyen por ejemplo, dime-
tilacetamida, dimetilformamida, sulfolano, N-metilpirro-
lidona y similares. Se obtienen en general mejores resul-
tados usando dimetilacetamida. Los materiales de partida
10 de fórmula A pueden prepararse de acuerdo con procedimien-
tos conocidos tales como, por ejemplo, los descritos en
Proc. Chem. Soc., 84 (1959), Patente Estadounidense No.
3.463,850, o por modificaciones obvias de procedimientos
conocidos. Estos materiales de partida se preparan conve-
15 nientemente mediante un método inventado por el autor de
la presente invención y A. Russel y que se describe en -
una solicitud copendiente de Patente Estadounidense pre-
sentada en la misma fecha y designada por ellos con el N^o
PA-537.

20 El producto 3',5'-di-O-acilado resultante (fórmula
B) se puede recuperar convenientemente mediante precipita-
ción con un disolvente orgánico adecuado, tal como por -
ejemplo, éter etílico, acetato de etilo, benceno, y simi-
lares, se recolecta y se purifica adicionalmente por re-
25 cristalización utilizando un disolvente adecuado, tal co-
mo por ejemplo, etanol, acetonitrilo, cloroformo y simi-
lares. Por lo general los compuestos 3',5'-di-O-acilados
de cadena más larga permanecen insolubles en dimetilace-
tamida y se pueden recuperar convenientemente por filtra-
30 ción y purificarlos por recristalización en un disolvente



1 adecuado tal como metanol.

5 Análogamente, las sales de O^2 , 2'-anhidro-1-(3'-
 O-acil- β -D-arabinofuranosil)-citosinas se pueden acilar
 en la posición 5', de acuerdo con la presente invención,
 mediante el mismo procedimiento pero utilizando preferi-
 10 blemente alrededor de la mitad de la relación molar de -
 cloruro de acilo a nucleósido usada en la acilación an-
 terior. También en este caso el producto contendrá dife-
 rentes sustituyentes acílicos en las posiciones 3'-O- y
 5'-O- a menos que se use un cloruro de acilo correspon-
 15 diente al sustituyente 3'-O-acilo en el nucleósido de -
 partida, es decir:



25 donde Ac es un grupo acilo farmacéuticamente aceptable; y
 R^1 , R^2 , Z, X y el grupo $RC-$ son los definidos anteriormen-
 te.

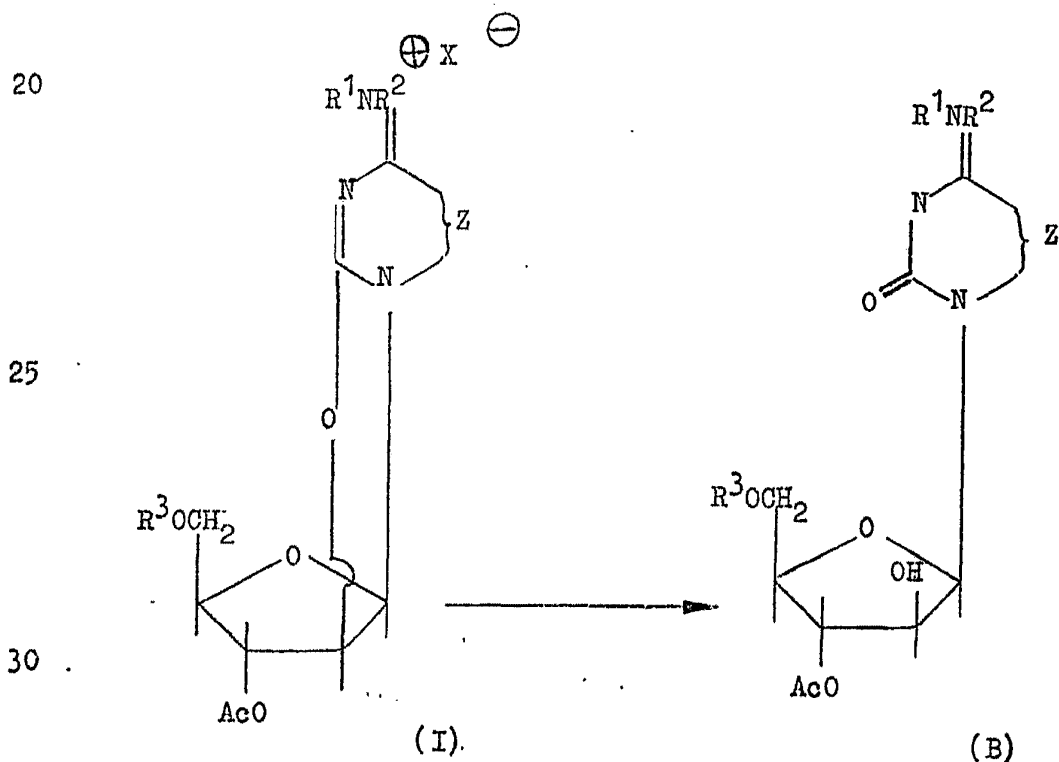
30 Las O^2 , 2'-anhidro-1-(3'-O-acil- β -D-arabinofu-
 ranosil)-citosinas de partida se pueden preparar de acuer-
 do con el procedimiento que se describirá posteriormente



1 en las Preparaciones 1, 2 y 3 y que se describe además en
la Solicitud de Patente Estadounidense copendiente No.
21,206 presentada el 19 de marzo de 1970, de la cual es
co-inventor el autor de la presente invención.

5 Además se puede observar en las ecuaciones de reac-
ción anteriores que los materiales de partida y productos
han sido representados como sales(es decir, X^{\ominus} es un ión
farmacéuticamente aceptable) ya que la base libre original,
los nucleosidos $O^2,2'$ -anhidro-1-(β -D-arabinofuranosil)-
10 citosina, son demasiado inestables para permitir su sepa-
ración y aislamiento.

El proceso de la presente invención para preparar
los compuestos de esta invención comprende la ruptura se-
lectiva del puente $O^2,2'$ -anhidro en las sales de los nu-
cleosidos $O^2,2'$ -anhidro-1-(β -D-arabinofuranosil)-citosina ,
15 sin escindir los grupos $3'-O-$ ó $5'-O-$ acilo. Este proceso
se puede representar esquemáticamente por la ecuación glo-
bal de reacción siguiente:





1 donde R³ es hidrógeno o un grupo acilo farmacéuticamente
aceptable y Ac, R¹, R², Z y X son los definidos anterior-
mente.

5 El proceso anterior se efectúa tratando el O², 2'-
anhidro nucleósido (fórmula I) en un disolvente hidroxíli-
co adecuado o una mezcla de un disolvente hidroxílico ade-
cuado y un disolvente orgánico, con una base débil sufi-
ciente para mantener un pH en el intervalo de aproximada-
mente 8 a 11. En términos generales el tratamiento se efec-
10 túa a temperaturas en el intervalo de aproximadamente 0°
a 100°C. Preferiblemente el curso de la reacción se con-
trola cuidadosamente de forma conveniente mediante espec-
tro-UV, y el tratamiento se interrumpe tan pronto como la
formación del producto escindido se ha hecho óptima. Por
15 lo general este tratamiento requiere aproximadamente de
2 a 20 horas. El producto resultante se puede recuperar
convenientemente por evaporación a sequedad, seguida de
extracción con un disolvente adecuado tal como, por ejem-
plo, etanol o por partición entre agua y un disolvente or-
20 gánico. Los extractos se pueden entonces cromatografiar
para dar el producto puro (fórmula B) o en general, se
puede cristalizar directamente de forma conveniente. Aun
cuando el autor ha encontrado que el procedimiento de se-
paración anterior es particularmente oportuno, podrían -
25 usarse también otros procedimientos adecuados. Entre las
bases débiles tamponadas adecuadas que pueden usarse se
incluyen, por ejemplo, soluciones acuosas de carbonato
de sodio y bicarbonato de sodio, ácido bórico, tris-hi-
droximetilamino metano y similares, o bien se mantiene
30 un pH de 9-10 por adición gradual de hidróxido de sodio.



1 Cuando se usa una mezcla de bicarbonato de sodio y carbo-
nato de sodio, es preferible usar temperaturas en el inter-
valo de aproximadamente 10° a 30°C. El término "disolven-
te hidroxílico adecuado o disolvente hidroxílico adecuado
5 -disolvente orgánico" se refiere a disolventes y mezclas
de disolventes tales que no interfieran con la reacción -
deseada. Entre los disolventes adecuados que pueden usar-
se también se incluyen, por ejemplo, agua y soluciones -
10 acuosas de dioxano, metanol, dimetilformamida, sulfóxido
de dimetilo y similares.

La escisión selectiva del puente de O², 2'-anhi-
dro se puede también efectuar mediante tratamiento con -
una combinación de una base orgánica y un disolvente hi-
droxílico tal como, por ejemplo, piridina acuosa o piri-
dina metanólica. En este caso el tratamiento se efectúa
15 preferiblemente a temperaturas en el intervalo de aproxi-
madamente 30° a 100°C y durante aproximadamente 2 a 24 -
horas. En términos genéricos, la solución de piridina -
20 tendrá una concentración de piridina del orden de aproxi-
madamente 10 al 80% en peso, y preferiblemente de aproxi-
madamente 50 al 65%, en peso.

Las sales de adición con ácidos de los 3'-O-acil-
y 3',5'-di-O-acil- derivados de las 1-(β-D-arabinofura-
nosil)-citosinas pueden prepararse entonces mediante tra-
tamiento (neutralización) del compuesto precursor con los
25 ácidos deseados de acuerdo con procedimientos convenciona-
les. Por ejemplo, el clorhidrato puede prepararse conve-
nientemente mediante adición de un ligero exceso molar de
30 cloruro de hidrógeno metanólico a una solución alcanoica del



1 compuesto precursor.

La variación en la sal particular es decir, en la naturaleza de X^{\ominus} puede llevarse a cabo convenientemente por procedimientos convencionales de intercambio iónico.

5 La 1-(β -D-arabinofuranosil)-citosina es un producto conocido como farmacéuticamente útil por sus actividades antiviral, citotóxica y anti-neoplástica. Una información adicional concerniente a la aplicación farmacéutica -
10 de este compuesto puede obtenerse en referencias de la literatura relativa a esta materia tal como, por ejemplo, - Patente Estadounidense No. 3,462,416 (ver columnas 5-6 y 19-20). Las sales farmacéuticas de las O^2 , 2'-anhidro-1-(β -D-arabinofuranosil)-citosinas y también sus 3'-O-acil- y 3',5'-di-O-acil- derivados exhiben actividad antiviral y actividad citotóxica en mamíferos y son especialmente
15 útiles en el tratamiento de mamíferos infectados con virus de DNA tales como herpes, polioma y vacuna. Las 3'-O-acil- y 3',5'-di-O-acil-1-(β -D-arabinofuranosil)-citosinas y sus sales farmacéuticas, de esta invención, también exhiben actividades anti-viral, citotóxica, antineoplástica y de acuerdo con esto son útiles en el tratamiento de mamíferos cuando están indicados tales agentes (por ejemplo, mamíferos infectados con enfermedades virales de DNA tales como herpes, polioma y vacuna). El autor ha descubierto además que los compuestos y sales farmacéuticas
20 de su invención exhiben sorprendentemente actividades anti-neoplásticas superiores comparadas con las de las 1-(β -D-arabinofuranosil)-citosinas no aciladas correspondientes, y también que incluso dentro de los compuestos de su
25 invención, los derivados con restos acilo más voluminosos
30



1 (10 a 30 átomos de carbono) tienen actividades antineoplás-
ticas superiores comparadas con las de los derivados de gru-
pos acilo más cortos. Los compuestos se pueden administrar
5 tanto oral como parenteralmente en un vehículo farmacéutico
adecuado. La dosis preferida variará, por supuesto, depen-
diendo del individuo y las condiciones que estén siendo tra-
tadas, en particular, pero en general será del orden de 50
a 500 mg./kg. de peso corporal.

10 Se obtendrá un conocimiento adicional de la presen-
te invención a partir de las preparaciones y ejemplos ilus-
trativos que a continuación se describen. Además cuando es
necesario se repiten las preparaciones y ejemplos para pro-
porcionar material de partida suficiente para los ejemplos
subsiguientes.

15 PREPARACION 1

Esta preparación ilustra un método para preparar
los clorhidratos de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acil- β -D-arabi-
nofuranosil)-citosina. En esta preparación se agregan 6.6 g.
de cloruro de 2-acetoxi-2-metilpropionilo a una suspensión
20 que contiene 2.43 g. de citidina en 5 ml. de acetonitrilo
anhidro a 80°C y se agita vigorosamente. Después de 15 mi-
nutos la mezcla se enfría a temperatura ambiente y el pro-
ducto cristalino resultante, clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-
1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-citosina se recupera
25 por filtración, se lava con acetona anhidra y se seca a va-
cío. El residuo se purifica adicionalmente por cristaliza-
ción en metanol con adición lenta de acetona.

Siguiendo el procedimiento anterior pero utilizan-
do los siguientes derivados de citidina, se preparan los -
30 correspondientes clorhidratos de ciclocitidina:



- 1 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofu-
ranosil)- N^4 -metilcitosina,
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D- arabino-
furanosil)- N^4 -dimetilcitosina,
5 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofu-
ranosil)- N^4 -fenilcitosina,
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofura-
nosil)-5-metilcitosina,
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofu-
10 ranosil)-5-hidroximetilcitosina,
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofu-
ranosil)-5-fluorcitosina,
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofu-
ranosil)-5-clorocitosina.
15 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofu-
ranosil)-5-bromocitosina,
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofu-
ranosil)-5-yodocitosina,
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofu-
20 ranosil)-5-nitrocitosina,
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofu-
ranosil)-5-aminocitosina,
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofu-
ranosil)-6-azacitidina.
25 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofu-
ranosil)-5-metil-6-azacitidina.
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofu-
ranosil)- N^4 -metil-6-azacitidina.
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofu-
30 ranosil)- N^4 -dimetil-6-azacitidina.



- 1 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofu-
ranosil)-5-azacitidina.
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofu-
ranosil)- N^4 -metil-5-azacitidina y
5 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofu-
ranosil)- N^4 -dimetil-5-azacitidina.

Siguiendo el procedimiento anterior usando cloruro
de 2-butiriloxi-2-metilpropionilo y cloruro de 2-octanoilo-
xi-2-metilpropionilo en lugar de cloruro de 2-acetoxi-2-
10 metilpropionilo, se preparan los correspondientes 3'-O-bu-
tiril- y 3'-O-octanoil- derivados de cada uno de los pro-
ductos enumerados anteriormente.

PREPARACION 2

- 15 Esta preparación ilustra también métodos para pre-
parar las sales de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acil- β -D-arabino-
furanosil)citosina. En esta preparación, una mezcla conte-
niendo 100mmoles de citidina y 400mmoles de cloruro de 2-
palmitoiloxi-2-metilpropionilo en 200 ml. de acetonitrilo se
20 calienta con agitación, a $80^{\circ}C$ durante 24 horas. Al térmi-
no de este período, el precipitado resultante se recoge por
centrifugación, se lava completamente con éter etílico y -
después se seca a vacío. El residuo resultante se recrís-
taliza en metanol para dar el clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-
25 1-(3'-O-palmitoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina puro. Se obtie-
ne un producto adicional por evaporación a sequedad de las
aguas madres y disolución del residuo resultante en 60 ml.
de metanol conteniendo 2.55 g. de cloruro de acetilo. La
solución resultante se deja reposar a temperatura ambiente
30 durante 1 hora y después se evapora a sequedad para dar un



1 residuo que se tritura con éter etílico para dar una por-
ción adicional de producto cristalino.

5 Siguiendo de forma similar el mismo procedimiento,
excepto en que se utilizan los derivados de citidina co-
respondientes como materiales de partida, se preparan -
respectivamente los clorhidratos de nucleósidos siguien-
tes:

- clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -D-arabi-
nofuranosil)- N^4 -metilcitosina,
10 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -D-arabi-
nofuranosil)- N^4 -dimetilcitosina,
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -D-arabi-
nofuranosil)- N^4 -fenilcitosina,
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -D-arabino-
15 furanosil)-5-metilcitosina,
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -D-arabi-
nofuranosil)-5-hidroximetilcitosina,
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -D-arabi-
nofuranosil)-5-fluorcitosina,
20 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -D-arabi-
nofuranosil)-5-clorocitosina,
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -D-arabi-
nofuranosil)-5-bromocitosina,
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -D-arabi-
25 nofuranosil)-5-yodocitosina,
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -D-arabino-
furanosil)-5-nitrocitosina,
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -D-arabi-
nofuranosil)-5-aminocitosina,
30 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -D-arabi-



1 nofuranosil)-6-azacitidina,
 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -D-arabi-
 nofuranosil)-5-metil-6-azacitidina,
 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -D-arabi-
5 nofuranosil)- N^4 -metil-6-azacitidina,
 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -D-arabi-
 nofuranosil)- N^4 -dimetil-6-azacitidina,
 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -D-arabi-
 nofuranosil)-5-azacitidina,
10 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -D-arabi-
 nofuranosil)- N^4 -metil-5-azacitidina, y
 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -D-arabi-
 nofuranosil)- N^4 -dimetil-5-azacitidina.

 Siguiendo análogamente el procedimiento anterior
15 excepto en que se usan respectivamente cloruro de 2-octa-
 noiloxi-2-metilpropionilo; cloruro de 2-undecanoiloxi-2-
 metilpropionilo; cloruro de 2-miristoiloxi-2-metilpropio-
 nilo; cloruro de 2-estearoiloxi-2-metilpropionilo; cloruro
 de 2-oleoiloxi-2-metilpropionilo; cloruro de 2-behenoiloxi-
20 2-metilpropionilo y cloruro de 2-chaulmugroiloxi-2-metil-
 propionilo en lugar del cloruro de 2-palmitoiloxi-2-metil-
 propionilo, se preparan respectivamente los correspondien-
 tes 3'-O-octanoil; 3'-O-undecanoil; 3'-O- miristoil; 3'-O-
 estearoil; 3'-O-oleoil; 3'-O-behenoil; y 3'-O-chaulmugroil
25 derivados de cada uno de los productos enumerados anterior-
 mente.

PREPARACION 3

 Esta preparación ilustra también métodos para pre-
30 parar las sales de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acil- β -D-arabino-



1975

1 furanosil)-citosina. En esta preparación, una mezcla conte-
niendo 100 mmoles de citidina y 400 mmoles de cloruro de 2-
benzoiloxi-2-metilpropionilo en 200 ml. de acetonitrilo, se
calienta con agitación, a 80°C durante 24 horas. Al término
5 de este período el precipitado resultante se separa por cen-
trifugación, se lava completamente con éter etílico y des-
pués se seca a vacío. El residuo resultante se recristaliza
en metanol para dar el clorhidrato de O²,2'-anhidro-1-(3'-
O-benzoil-β-D-arabinofuranosil)-citosina puro. Se obtiene
10 una cantidad de producto adicional por evaporación a seque-
dad de las aguas madres y disolución del residuo resultante
en 60 ml. de metanol conteniendo 2.55 g. de cloruro de ace-
tilo. La solución resultante se deja reposar a temperatura
ambiente durante 1 hora y después se evapora a sequedad pa-
15 ra dar un residuo que se tritura con éter etílico para dar
una porción adicional de producto cristalino.

Siguiendo de forma similar el mismo procedimiento,
excepto en que se usan los derivados de citidina correspon-
dientes como materiales de partida, se preparan respectiva-
20 mente los clorhidratos de nucleósidos siguientes:
clorhidrato de O²,2'-anhidro-1-(3'-O-benzoil-β-D-arabinofu-
ranosil)-N⁴-metilcitosina,
clorhidrato de O²,2'-anhidro-1-(3'-O-benzoil-β-D-arabinofu-
ranosil)-N⁴-dimetilcitosina,
25 clorhidrato de O²,2'-anhidro-1-(3'-O-benzoil-β-D-arabinofu-
ranosil)-N⁴-fenilcitosina,
clorhidrato de O²,2'-anhidro-1-(3'-O-benzoil-β-D-arabinofu-
ranosil)-5-metilcitosina,
clorhidrato de O²,2'-anhidro-1-(3'-O-benzoil-β-D-arabinofu-
30 ranosil)-5-hidroximetilcitosina,



- 1 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-benzoil- β -D-arabinofu-
ranosil)-5-fluorcitosina,
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-benzoil- β -D-arabino-
furanosil)-5-clorocitosina,
5 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-benzoil- β -D-arabinofu-
ranosil)-5-bromocitosina,
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-benzoil- β -D-arabinofu-
ranosil)-5-yodocitosina,
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-benzoil- β -D-arabinofu-
10 ranosil)-5-nitrocitosina,
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-benzoil- β -D-arabinofu-
ranosil)-5-aminocitosina,
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-benzoil- β -D-arabinofu-
ranosil)-6- azacitidina.
15 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-benzoil- β -D-arabinofu-
ranosil)-5-metil-6-azacitidina.
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-benzoil- β -D-arabinofu-
ranosil)- N^4 -metil-6-azacitidina.
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-benzoil- β -D-arabinofu-
20 ranosil)- N^4 -dimetil-6-azacitidina.
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-benzoil- β -D-arabinofu-
ranosil)-5-azacitidina.
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-benzoil- β -D-arabinofu-
ranosil)- N^4 -metil-5-azacitidina y
25 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-benzoil- β -D-arabinofu-
ranosil)- N^4 -dimetil-5-azacitidina.

Siguiendo análogamente el mismo procedimiento pero
usando cloruro de p-clorobenzoiloxi-2-metilpropionilo, y -
cloruro de p-nitrofenilacetiloxi-2-metilpropionilo en lugar
30 de cloruro de 2-benzoiloxi-2-metilpropionilo, se preparan



1 respectivamente los correspondientes 3'-O-(p-clorobenzoil)-
y 3'-O-(p-nitrofenilacetil)- derivados de cada uno de los -
productos enumerados anteriormente.

5

EJEMPLO 1

Este ejemplo ilustra métodos de acuerdo con la pre-
sente invención para la acilación de 0²,2'-anhidro-1-(β-D-
arabinofuranosil)-citosinas. En este ejemplo, una mezcla
conteniendo 1 mmol de clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(β-D-
10 arabinofuranosil)citosina y 12 mmoles de cloruro de acetilo
en 10 ml. de dimetilacetamida, se agita a temperatura an-
ambiente hasta obtener una solución clara (aproximadamente
15 horas). La solución clara se diluye entonces con 100 ml.
de éter etílico resultando un precipitado de clorhidrato
15 de 3',5'-di-O-acetil-0²,2'-anhidro-1-(β-D-arabinofuranosil)
-citosina cruda, que se recupera por filtración y después
se purifica adicionalmente por recristalización en aceto-
nitrilo.

20

Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento an-
terior pero usando como materiales de partida los correspon-
dientes clorhidratos de nucleosidos 0²,2'-anhidro-1-(β-D-
arabinofuranosil)-citosina, se preparan respectivamente las
sales siguientes:

25

clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3'-5'-di-O-acetil-β-D-arabi-
nofuranosil)-5-metilcitosina,

clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3',5'-di-O-acetil-β-D-arabi-
nofuranosil)-5-fluorcitosina,

clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3',5'-di-O-acetil-β-D-ara-
binofuranosil)-5-yodocitosina,

30

clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3',5'-di-O-acetil-β-D-arabi-



1975

- 1 nofuranosil)-5-clorocitosina,
 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-0-acetil- β -D-arabi-
 nofuranosil)-5-acetoximetilcitosina,
 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-0-acetil- β -D-arabi-
5 nofuranosil)-5-(α -acetoxietil)-citosina,
 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-0-acetil- β -D-arabi-
 nofuranosil)-5-trifluormetilcitosina,
 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-0-acetil- β -D-arabi-
10 nofuranosil)-5-azidocitosina,
 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-5'-di-0-acetil- β -D-arabi-
 nofuranosil)-5-nitrocitosina,
 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-0-acetil- β -D-arabi-
 nofuranosil)-5-acetamidocitosina,
 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-0-acetil- β -D-arabi-
15 nofuranosil)-5-metilaminocitosina,
 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-0-acetil- β -D-arabi-
 nofuranosil)-5-azacitosina,
 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-0-acetil- β -D-arabi-
 nofuranosil)-5-azacitosina,
20 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-0-acetil- β -D-arabi-
 nofuranosil)- N^4 -metilcitosina,
 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-0-acetil- β -D-arabi-
 nofuranosil)- N^4 -fenilcitosina y
 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-0-acetil- β -D-arabi-
25 nofuranosil)- N^4 -fenil-5-trifluormetilcitosina.

 Siguiendo de manera análoga el mismo procedimiento anterior pero reemplazando respectivamente el cloruro de acetilo por cloruro de isobutirilo; cloruro de octanoilo; cloruro de benzoilo; cloruro de fenilacetilo; cloruro de p-metilbenzoilo; se obtienen los correspondientes clorhidratos



1 de 3',5'-di-O-isobutirilo; 3',5'-di-O-octanoilo; 3',5'-di-O-benzoilo; 3',5'-di-O-fenilacetilo; 3',5'-di-O-(p-metilbenzoilo) de cada una de las sales de nucleosidos 3',5'-di-O-acetil-citosina enumeradas anteriormente.

5 Los procedimientos anteriores se repiten nuevamente pero en este caso en lugar del clorhidrato del nucleosido de partida se usan respectivamente como material de partida las sales siguientes: yodhidrato, maleato, bromuro, sulfato, obteniéndose de esta manera las correspondientes sales 3',5'-di-O-aciladas. Sin embargo, en este caso el producto es una mezcla de clorhidratos y el material usado como nucleosido de partida.

EJEMPLO 2

15 Este ejemplo ilustra métodos adicionales, de acuerdo con la presente invención, para la acilación de las sales de O²,2'-anhidro-1-(β-D-arabinofuranosil)-citosina. En este ejemplo, se agita una suspensión conteniendo 20 mmoles de clorhidrato de O²,2'-anhidro-1-(β-D-arabinofuranosil)-citosina y 200 mmoles de cloruro de palmitoilo en 200 ml. de dimetilacetamida a 37°C durante 5 días. Durante este tiempo, la mezcla reaccionante se controla por cromatografía en capa fina usando como disolvente butanol-acético-agua (5:2:3, en vol.) para asegurarse de que la reacción llega a ser esencialmente completa. La mezcla se enfría entonces a 0°C, se filtra y el precipitado resultante se lava completamente con éter etílico y después se recristaliza en metanol para dar el clorhidrato de O²,2'-anhidro-3',5'-di-O-palmitoil-1-(β-D-arabinofuranosil)-citosina puro.



1975

- 1 Siguiendo de manera análoga el mismo procedimiento pero utilizando como materiales de partida los correspondientes clorhidratos del nucleosido $O^2,2'$ -anhidro-1-(β -D-arabinofuranosil)-citosina, se preparan respectivamente las sales siguientes:
- 5 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-metil-1-(3',5'-di-O-palmitoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina.
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-fluor-1-(3',5'-di-O-palmitoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina,
10 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-yodo-1-(3',5'-di-O-palmitoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina,
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-cloro-1-(3',5'-di-O-palmitoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina,
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-palmitoiloximetil-1-(3',5'-
15 di-O-palmitoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina,
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-(α -palmitoiloxietil)-1-(3',5'-di-O-palmitoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina,
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-palmitoil- β -D-arabinofuranosil)-5-trifluormetilcitosina,
20 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-azido-1-(3',5'-di-O-palmitoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina,
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-nitro-1-(3',5'-di-O-palmitoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina,
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-acetamido-1-(3',5'-di-O-palmitoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina,
25 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-5-metilamino-1-(3',5'-di-O-palmitoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina,
clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-palmitoil- β -D-arabinofuranosil)-5-azacitosina,
30 clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3',5'-di-O-palmitoil- β -D-



1975

1 arabinofuranosil)-6-azacitosina,
clorhidrato de 0²,2'-anhidro-N⁴-metil-1-(3',5'-di-0-palmito-
toil-β-D-arabinofuranosil)-citosina,
clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3',5'-di-0-palmitoil-β-D-
5 arabinofuranosil)-N⁴-fenilcitosina y
clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3',5'-di-0-palmitoil-β-D-
arabinofuranosil)-N⁴-fenil-5-trifluormetilcitosina.

Siguiendo análogamente el mismo procedimiento ante-
rior pero usando respectivamente cloruro de miristoilo, clo-
10 ruro de estearoilo, cloruro de behenoilo, cloruro de oleoilo,
cloruro de chaulmugroilo, cloruro de adamantoilo, y cloruro
de 4-metilbiciclo [2,2,2]-oct-2-enilcarbonilo en lugar de
cloruro de palmitoilo se preparan respectivamente los co-
rrespondientes 3',5'-di-0-miristoil-; 3',5'-di-0-estearoil-;
15 3',5'-di-0-behenoil-; 3',5'-di-0-oleoil-; 3',5'-di-0-chaul-
mugroil-; 3',5'-di-0-adamantoil-; y 3',5'-di-0-4-metilbi-
ciclo [2,2,2]-oct-2-enilcarbonil- derivados de cada uno de
los productos anteriores.

20 EJEMPLO 3

Este ejemplo ilustra, de acuerdo con la presente
invención, métodos adicionales de acilación de las sales
de 3'-0-acil-0²,2'-anhidro-1-(β-D-arabinofuranosil)-cito-
sinas. En este ejemplo se agita una mezcla conteniendo 1
25 mmol de clorhidrato de 3'-0-acetil-0²,2'-anhidro-1-(β-D-
arabinofuranosil)-citosina y 6 mmoles de cloruro de pro-
pionilo en 10 ml. de dimetilacetamida a temperatura ambien-
te hasta obtener una solución clara (aproximadamente 15
horas). La solución clara se diluye entonces con 100 ml.
30 de éter etílico resultando un precipitado de clorhidrato



1 de 3'-O-acetil-0²,2'-anhidro-5'-O-propionil-1-(β-D-arabino-
furanosil)-citosina crudo, que se recupera por filtración
y se purifica adicionalmente por recristalización en aceto-
nitrilo.

5 Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento an-
terior pero usando respectivamente como materiales de par-
tida los correspondientes 3'-O-acil nucleosidos, preparados
de acuerdo con las Preparaciones 1, 2 y 3, se preparan res-
pectivamente los 3'-O-acil-5'-O-propionil derivados corres-
pondientes.

10 Siguiendo análogamente el mismo procedimiento pero
usando respectivamente cloruro de acetilo, cloruro de iso-
butirilo, cloruro de octanoilo, cloruro de benzoilo, cloru-
ro de fenilacetilo y cloruro de p-metilbenzoilo en lugar de
15 cloruro de propionilo, se obtienen los correspondientes 3'-
O-acil-5'-acetil-; 3'-O-acil-5'-O-isobutiril-; 3'-O-acil-5'-
O-octanoil-; 3'-O-acil-5'-O-benzoil-; 3'-O-acil-5'-O-fenil-
acetil-; y 3'-O-acil-5'-O-p-metilbenzoil- derivados de ca-
da uno de los productos anteriores.

20

EJEMPLO 4

Este ejemplo ilustra métodos de acuerdo con la pre-
sente invención, para la acilación de 0², 2'-anhidro-1-(3'-
O-acil-β-D-arabinofuranosil)-citosinas en la posición 5'-O-.
25 En este ejemplo se agita una suspensión conteniendo 1 mmol
de clorhidrato de 0²,2'-anhidro-1-(3'-O-acetil-β-D-arabino-
furanosil)-citosina y 4 mmoles de cloruro de adamantilo en
20 ml. de dimetilacetamida, a temperatura ambiente durante
20 días y después se evapora a sequedad a vacío. El resi-
duo se tritura varias veces con éter etílico y después con
30



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

5 Siguiendo análogamente el mismo procedimiento pero usando respectivamente los productos 3'-O-acil nucleosido, preparados de acuerdo con las Preparaciones 1, 2 y 3 como materiales de partida, se preparan respectivamente los correspondientes 3'-O-acil-5'-O-adamantoil- derivados.

10 Siguiendo análogamente el mismo procedimiento, pero usando respectivamente, cloruro de miristoilo; cloruro de estearoilo; cloruro de behenoilo; cloruro de oleoilo; cloruro de chaulmugroilo; cloruro de palmitoilo y cloruro de 4-metilbiciclo[2,2,2]-oct-2-enil-carbonilo en lugar de cloruro de propionilo, se preparan los correspondientes 3'-O-acil-5'-O-miristoil-; 3'-O-acil-5'-O-estearoil-; 3'-O-acil-5'-O-behenoil-; 3'-O-acil-5'-O-oleoil-; 3'-O-acil-5'-O-chaulmugroil-; 3'-O-acil-5'-O-palmitoil-; y 3'-O-acil-5'-O-4-metilbiciclo[2,2,2]-oct-2-enilcarbonil- derivados de

15 cada uno de los productos anteriores.

20

EJEMPLO 5

Este ejemplo ilustra métodos de acuerdo con la presente invención, para preparar las 1-(3'-O-acil- β -D-arabinofuranosil)-citosinas. En este ejemplo, una solución

25 conteniendo 10 mmoles de clorhidrato de $O^2,2'$ -anhidro-1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-citosina, 2 g. de bicarbonato de sodio y 1.5 g. de bicarbonato de sodio en una mezcla de 100 ml. de agua y 150 ml. de dioxano, se deja reposar

30 a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se



26 JUL 1974

1 evapora entonces a vacío y el residuo se co-evapora varias
veces con etanol. El residuo final se extrae tres veces con
porciones de 100 ml. de etanol caliente (aproximadamente -
65°C). Los extractos se combinan, se evaporan y se purifi-
5 can por cromatografía sobre ácido silícico usando un mezcla
de cloroformo-metanol (3:1, en vol.). El producto se crista-
liza entonces en acetona-acetato de etilo para dar la 1-(3'-
O-acetil-β-D-arabinofuranosil)-citosina pura.

10 Siguiendo análogamente el procedimiento anterior
pero usando respectivamente los correspondientes productos
O², 2'-anhidro-1-(3'-O-acetil-β-D-arabinofuranosil)-citosi-
na de la Preparación 1 como material de partida, se prepa-
ran respectivamente los compuestos siguientes:

15 1-(3'-O-acetil-β-D-arabinofuranosil)-N⁴-metilcitosina,
1-(3'-O-acetil-β-D-arabinofuranosil)-N⁴-dimetilcitosina,
1-(3'-O-acetil-β-D-arabinofuranosil)-N⁴-fenilcitosina,
1-(3'-O-acetil-β-D-arabinofuranosil)-5-metilcitosina,
1-(3'-O-acetil-β-D-arabinofuranosil)-5-hidroximetilcitosina,
1-(3'-O-acetil-β-D-arabinofuranosil)-5-fluorcitosina,
20 1-(3'-O-acetil-β-D-arabinofuranosil)-5-clorocitosina,
1-(3'-O-acetil-β-D-arabinofuranosil)-5-bromocitosina,
1-(3'-O-acetil-β-D-arabinofuranosil)-5-yodocitosina,
1-(3'-O-acetil-β-D-arabinofuranosil)-5-nitrocitosina,
1-(3'-O-acetil-β-D-arabinofuranosil)-5-aminocitosina,
25 1-(3'-O-acetil-β-D-arabinofuranosil)-6-azacitidina,
1-(3'-O-acetil-β-D-arabinofuranosil)-5-metil-6-azacitidina,
1-(3'-O-acetil-β-D-arabinofuranosil)-N⁴-metil-6-azacitidina,
1-(3'-O-acetil-β-D-arabinofuranosil)-N⁴-dimetil-6-azacitidina,
1-(3'-O-acetil-β-D-arabinofuranosil)-5-azacitidina,
30 1-(3'-O-acetil-β-D-arabinofuranosil)-N⁴-metil-5-azacitidina, y



1 1-(3'-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-N⁴-dimetil-5-azacitidina.

5 Siguiendo análogamente el mismo procedimiento anterior pero usando los restantes productos 0²,2'-anhidro-1-(3'-O-acil- β -D-arabinofuranosil)-citosina, preparados de acuerdo con la Preparación 1 como materiales de partida, se preparan respectivamente los correspondientes 3'-O-acil-1-(β -D-arabinofuranosil)-citosina derivados.

EJEMPLO 6

10 Este ejemplo ilustra métodos adicionales, de acuerdo con la presente invención, para preparar los compuestos 1-(3'-O-acil- β -D-arabinofuranosil)-citosina de la presente invención.

15 En este ejemplo se calienta una mezcla de 2 g. de 0²,2'-anhidro-1-(3'-O-palmitoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina, 20 ml. de piridina y 20 ml. de metanol a 65°C. Después de aproximadamente 10 minutos, resulta una solución clara y la calefacción se continúa durante 15 horas. El disolvente se evapora entonces a vacío y el residuo se reparte entre agua y 1-butanol. La fase orgánica se lava posteriormente con agua, se seca y se evapora dejando un residuo blanco. La cristalización en metanol de este material da la 20 1-(3'-O-palmitoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina pura. Se obtiene una porción adicional del producto por cromatografía de las aguas madres sobre ácido silícico usando cloroformo-metanol (4:1). 25

30 Siguiendo análogamente el mismo procedimiento pero utilizando respectivamente los correspondientes productos de la Preparación 2 como materiales de partida, se preparan respectivamente los compuestos siguientes:



- 1 1-(3'-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-N⁴-metilcitosina,
1-(3'-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-N⁴-dimetilcitosina,
1-(3'-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-N⁴-fenilcitosina,
1-(3'-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-5-metilcitosina,
5 1-(3'-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-5-hidroximetilcitosina,
1-(3'-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-5-fluorcitosina,
1-(3'-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-5-clorocitosina,
1-(3'-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-5-bromocitosina,
1-(3'-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-5-yodocitosina,
10 1-(3'-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-5-nitrocitosina,
1-(3'-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-5-aminocitosina,
1-(3'-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-6-azacitidina.
1-(3'-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-5-metil-6-azacitidina,
1-(3'-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-N⁴-metil-6-azacitidina.
15 1-(3'-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-N⁴-dimetil-5-azaci-
tidina,
1-(3'-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-5-azacitidina,
1-(3'-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-N⁴-metil-5-azaciti-
dina, y
20 1-(3'-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-N⁴-dimetil-5-azaci-
tidina.

Repitiendo análogamente el procedimiento anterior pero usando respectivamente los restantes productos 3'-O-acil-derivados de O²,2'-anhidro-1-(β-D-arabinofuranosil)-citosina de la Preparación 2 como materiales de partida, se preparan las correspondientes 1-(3'-O-acil-β-D-arabinofuranosil)-citosinas, respectivamente.

EJEMPLO 7

Este ejemplo ilustra métodos adicionales, de acuer-



1 do con la presente invención, para preparar los compuestos
1-(3'-O-acil-β-D-arabinofuranosil)-citosina de la presente
invención.

5 En este ejemplo se calienta una mezcla de 2 g. de
0²,2'-anhidro-1-(3'-O-benzoil-β-D-arabinofuranosil)-citosi-
na, 20 ml. de piridina y 20 ml. de metanol a 65°C. Después
de aproximadamente 10 minutos resulta una solución clara y
la calefacción se continúa durante 15 horas. El disolvente
se evapora entonces a vacío y el residuo se reparte entre
10 agua y 1-butanol. La fase orgánica se lava seguidamente con
agua, se seca y se evapora dejando un residuo blanco. La -
cristalización en metanol de este material da la 1-(3'-O-ben-
zoil-β-D-arabinofuranosil)-citosina pura. Se obtiene una -
porción más del producto por cromatografía de las aguas ma-
15 dres sobre ácido silícico usando cloroformo-metanol (4:1).

Siguiendo análogamente el mismo procedimiento, pe-
ro usando respectivamente los productos correspondientes de
la Preparación 3 como materiales de partida, se preparan -
respectivamente los compuestos siguientes:

20 1-(3'-O-benzoil-β-D-arabinofuranosil)-N⁴-metilcitosina,
1-(3'-O-benzoil-β-D-arabinofuranosil)-N⁴-dimetilcitosina,
1-(3'-O-benzoil-β-D-arabinofuranosil)-N⁴-fenilcitosina,
1-(3'-O-benzoil-β-D-arabinofuranosil)-5-metilcitosina,
1-(3'-O-benzoil-β-D-arabinofuranosil)-5-hidroximetilcitosina,
25 1-(3'-O-benzoil-β-D-arabinofuranosil)-5-fluorcitosina,
1-(3'-O-benzoil-β-D-arabinofuranosil)-5-clorocitosina,
1-(3'-O-benzoil-β-D-arabinofuranosil)-5-bromocitosina,
1-(3'-O-benzoil-β-D-arabinofuranosil)-5-yodocitosina,
1-(3'-O-benzoil-β-D-arabinofuranosil)-5-nitrocitosina,
30 1-(3'-O-benzoil-β-D-arabinofuranosil)-5-aminocitosina,



1 1-(3'-O-benzoil- β -D-arabinofuranosil)-6-azacitidina,
1-(3'-O-benzoil- β -D-arabinofuranosil)-5-metil-6-azacitidina,
1-(3'-O-benzoil- β -D-arabinofuranosil)-N⁴-metil-6-azacitidina,
1-(3'-O-benzoil- β -D-arabinofuranosil)-N⁴-dimetil-6-azaciti-
5 dina,
1-(3'-O-benzoil- β -D-arabinofuranosil)-5-azacitidina,
1-(3'-O-benzoil- β -D-arabinofuranosil)-N⁴-metil-5-azacitidina,
y 1-(3'-O-benzoil- β -D-arabinofuranosil)-N⁴-dimetil-5-azaci-
tidina.

10 Repitiendo análogamente el procedimiento anterior
pero usando respectivamente los restantes productos 3'-O-
acil- derivados de O²,2'-anhidro-1-(β -D-arabinofuranosil)-
citosina de la Preparación 3 como materiales de partida, se
preparan respectivamente las correspondientes 1-(3'-O-acil-
15 β -D-arabinofuranosil)-citosinas.

EJEMPLO 8

Este ejemplo ilustra métodos de acuerdo con la pre-
sente invención, para preparar las 1-(3',5'-di-O-acil- β -D-
20 arabinofuranosil)-citosinas. En este ejemplo, una solución
conteniendo 10 mmoles de clorhidrato de O²,2'-anhidro-1-
(3',5'-di-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-citosina, 2 g. de
bicarbonato de sodio y 1.5 g. de bicarbonato de sodio en
una mezcla de 100 ml. de agua y 150 ml. de dioxano, se de-
25 ja a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente
se evapora entonces a vacío y el residuo se co-evapora va-
rias veces con etanol. El residuo final se extrae tres ve-
ces con porciones de 100 ml. de etanol caliente (aproxima-
damente 65°C). Los extractos se combinan, se evaporan y -
30 se purifican por cromatografía sobre ácido silícico usando



- 1 una mezcla de cloroformo metanol (3:1, en vol.). El producto se cristaliza entonces en acetona-acetato de etilo para dar la 1-(3',5'-di-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-citosina pura.
- 5 Siguiendo análogamente el mismo procedimiento pero usando los correspondientes productos 0²,2'-anhidro-1-(3',5'-di-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-citosina del Ejemplo 1 como materiales de partida, se preparan respectivamente los compuestos siguientes:
- 10 1-(3',5'-di-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-5-metilcitosina,
1-(3',5'-di-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-5-fluorcitosina,
1-(3',5'-di-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-5-yodocitosina,
1-(3',5'-di-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-5-clorocitosina,
1-(3',5'-di-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-5-acetoximetilcitosina,
- 15 1-(3',5'-di-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-5-(α -acetoxietil)-citosina,
1-(3',5'-di-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-5-trifluorometilcitosina,
- 20 1-(3',5'-di-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-5-azidocitosina,
1-(3',5'-di-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-5-nitrocitosina,
1-(3',5'-di-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-5-acetamidocitosina,
- 25 1-(3',5'-di-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-5-metilaminocitosina,
1-(3',5'-di-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-5-azacitosina,
1-(3',5'-di-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-6-azacitosina,
1-(3',5'-di-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-N⁴-metilcitosina,
1-(3',5'-di-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-N⁴-fenilcitosina, y
- 30 1-(3',5'-di-O-acetil- β -D-arabinofuranosil)-N⁴-fenil-5-tri-



1 fluormetilcitosina.

5 Siguiendo análogamente el procedimiento anterior pero usando los restantes productos 0²,2'-anhidro-1-(3',5'-di-O-acil-β-D-arabinofuranosil)-citosina preparados de acuerdo con el Ejemplo 1 como materiales de partida, se preparan respectivamente los correspondientes derivados - 3',5'-di-O-acil-1-(β-D-arabinofuranosil)-citosina.

EJEMPLO 9

10 Este ejemplo ilustra métodos adicionales, de acuerdo con la presente invención, para preparar los compuestos 1-(3',5'-di-O-acil-β-D-arabinofuranosil)-citosina de la presente invención.

15 En este ejemplo, una mezcla de 2 g. de 0²,2'-anhidro-1-(3',5'-di-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-citosina, 20 ml. de piridina y 20 ml. de metanol se calienta a 65°C. Después de 10 minutos aproximadamente, se obtiene una solución clara y la calefacción se continúa durante 15 horas. El disolvente se evapora entonces a vacío y el residuo se reparte entre agua y 1-butanol. La fase orgánica se lava - 20 después con agua, se seca y se evapora dejando un residuo blanco. La cristalización de este material en metanol da la 1-(3',5'-di-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-citosina pura. Se obtiene una porción adicional del producto por - 25 cromatografía de las aguas madres sobre ácido silícico usando cloroformo-metanol (4:1).

30 Siguiendo análogamente el mismo procedimiento, pero usando respectivamente los correspondientes productos - del Ejemplo 2 como materiales de partida, se preparan respectivamente los compuestos siguientes:



- 1 5-metil-1-(3',5'-di-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-citosina,
5-fluor-1-(3',5'-di-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-citosina,
5 5-yodo-1-(3',5'-di-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-citosina,
5-cloro-1-(3',5'-di-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-citosina,
5-palmitoiloximetil-1-(3',5'-di-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-citosina,
10 5-(α-palmitoiloxietil)-1-(3',5'-di-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-citosina,
1-(3',5'-di-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-5-trifluormetilcitosina,
15 5-azido-1-(3',5'-di-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-citosina,
5-nitro-1-(3',5'-di-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-citosina,
5-acetamido-1-(3',5'-di-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-citosina,
20 5-metilamino-1-(3',5'-di-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-citosina,
1-(3',5'-di-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-5-azacitosina,
1-(3',5'-di-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-6-azacitosina,
25 N⁴-metil-1-(3',5'-di-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-citosina,
1-(3',5'-di-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-N⁴-fenilcitosina, y
1-(3',5'-di-O-palmitoil-β-D-arabinofuranosil)-N⁴-fenil-5-trifluormetilcitosina.
30



1 Repitiendo análogamente el procedimiento anterior
pero usando respectivamente como materiales de partida los
restantes 3',5'-di-O-acil- derivados de los productos 0²,2'-
anhidro-1-(β-D-arabinofuranosil)-citosina del Ejemplo 2, se
5 preparan respectivamente las 1-(3',5'-di-O-acil-β-D-arabino-
furanosil)-citosinas correspondientes.

EJEMPLO 10

Este ejemplo ilustra métodos adicionales, de acuerdo
10 con la presente invención, para preparar los compuestos 1-
(3'-O-acil-5'-O-acil-β-D-arabinofuranosil)-citosina de la
presente invención que tienen diferentes sustituyentes aci-
lo en las posiciones 3'-O- y 5'-O-.

En este ejemplo se calienta una mezcla de 2 g. de
15 0²,2'-anhidro-1-(3'-O-acetil-5'-O-propionil-β-D-arabinofu-
ranosil)-citosina (preparada de acuerdo con el Ejemplo 3),
20 ml. de piridina y 20 ml. de metanol a 65°C. Después de
aproximadamente 10 minutos resulta una solución clara y la
calefacción se continúa durante 15 horas. El disolvente se
20 evapora entonces a vacío y el residuo se reparte entre -
agua y 1-butanol. La fase orgánica se lava después con -
agua, se seca y se evapora dejando un residuo blanco. La
cristalización en metanol de este material da la 1-(3'-O-
acetil-5'-O-acil-β-D-arabinofuranosil)-citosina pura. Se
25 obtiene una porción adicional del producto por cromatogra-
fía de las aguas madres sobre ácido silícico usando cloro-
formo-metanol (4:1).

Siguiendo análogamente el mismo procedimiento pero
usando respectivamente los productos correspondientes del
30 Ejemplo 3 como materiales de partida, se preparan respec-



- 1 tivamente los compuestos siguientes:
- 1-(3'-O-acetil-5'-O-propionil-β-D-arabinofuranosil)-5-metil-
 citosina,
- 1-(3'-O-acetil-5'-O-propionil-β-D-arabinofuranosil)-5-
5 fluorcitosina,
- 1-(3'-O-acetil-5'-O-propionil-β-D-arabinofuranosil)-5-yodo-
 citosina,
- 1-(3'-O-acetil-5'-O-propionil-β-D-arabinofuranosil)-5-clo-
 rocitosina,
- 10 1-(3'-O-acetil-5'-O-propionil-β-D-arabinofuranosil)-5- pal-
 mitoil-oximetilcitosina,
- 1-(3'-O-acetil-5'-O-propionil-β-D-arabinofuranosil)-5-(α -
 palmitoiloxietil)-citosina,
- 1-(3'-O-acetil-5'-O-propionil-β-D-arabinofuranosil)-5-tri-
15 fluormetilcitosina,
- 1-(3'-O-acetil-5'-O-propionil-β-D-arabinofuranosil)-5-azi-
 docitosina,
- 1-(3'-O-acetil-5'-O-propionil-β-D-arabinofuranosil)-5-nitro
 citosina,
- 20 1-(3'-O-acetil-5'-O-propionil-β-D-arabinofuranosil)-5-ace-
 tamidocitosina,
- 1-(3'-O-acetil-5'-O-propionil-β-D-arabinofuranosil)-5-metil-
 aminocitosina,
- 1-(3'-O-acetil-5'-O-propionil-β-D-arabinofuranosil)-5-azaci-
25 tosina,
- 1-(3'-O-acetil-5'-O-propionil-β-D-arabinofuranosil)-6-aza-
 citosina,
- 1-(3'-O-acetil-5'-O-propionil-β-D-arabinofuranosil)-N⁴-me-
 tilcitosina,
- 30 1-(3'-O-acetil-5'-O-propionil-β-D-arabinofuranosil)-N⁴-



1 fenilcitosina, y
1-(3'-O-acetil-5'-O-propionil-β-D-arabinofuranosil)-N⁴-
5 fenil-5-trifluormetilcitosina.

 Repitiendo análogamente el procedimiento anterior
5 pero usando respectivamente los restantes productos 0², 2'-
 anhidro-1-(3'-O-acil-5'-O-acil-β-D-arabinofuranosil)-cito-
 sina del Ejemplo 3 y los productos del Ejemplo 4 como ma-
 teriales de partida, se preparan las correspondientes 1-
 (3',5'-di-O-acil-β-D-arabinofuranosil)-citosina.

10

EJEMPLO 11

 Este ejemplo ilustra métodos para preparar clorhi-
 dratos de la presente invención mediante tratamiento de las
 3'-O- y 3',5'-di-O-acil-1-(β-D-arabinofuranosil)-citosinas
15 correspondientes de la presente invención.

 En este ejemplo, una solución de 5.09 g. (10 mmol-
 les) de 1-(3'-O-estearoil-β-D-arabinofuranosil)-citosina
 en etanol caliente se trata con un exceso del 10% (11mmoles)
 de cloruro de hidrógeno metanólico. La cristalización del -
20 clorhidrato resultante se completa por adición de éter y
 el producto resultante se recrystaliza en etanol produ-
 ciendo el clorhidrato de 1-(3'-O-estearoil-β-D-arabinofura-
 nosil)-citosina.

 Siguiendo de manera análoga el mismo procedimiento
25 pero usando respectivamente los productos de los Ejemplos
 5-10 como materiales de partida se preparan respectivamen-
 te los correspondientes clorhidratos de cada uno de los -
 productos.

30



1

EJEMPLO 12

5

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 g. de clorhidrato de 1-(3'-O-estearoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina en metanol acuoso se pasa a través de una columna conteniendo 20 ml. de resina de cambio iónico en forma de acetato, que se vende bajo la marca registrada Dowex 50.

10

El eluido y los lavados se evaporan a sequedad y se cristalizan con etanol para dar el acetato de 1-(3'-O-estearoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina.

15

Siguiendo de manera análoga el mismo procedimiento usando respectivamente los clorhidratos de los productos del Ejemplo 11 como materiales de partida se preparan las sales correspondientes.

20

Es evidente que pueden hacerse muchas modificaciones y variaciones en la invención que se acaba de describir y se describirá en las Reivindicaciones, sin apartarse de la esencia y campo de la misma.

25

En resumen la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

30

-

-

-

-

-



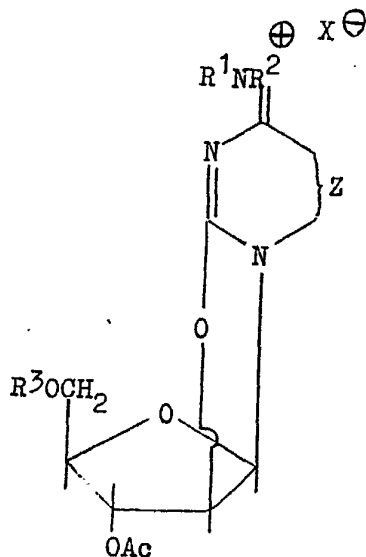
REIVINDICACIONES

1 1.- Un procedimiento para preparar arabinofu-
ranosil citosinas caracterizado porque comprende tra-
tar las sales del correspondiente derivado 3'-O-acil-
o 3',5'-di-O-acil-O², 2'-anhidro-1-(β-D-arabinofuranosil)
5 -citosina en un disolvente hidroxílico con suficiente
base débil para mantener un pH dentro del intervalo de
aproximadamente 8 a 11, por un tiempo aproximado de 1
a 24 horas.

2.- El procedimiento de la Reivindicación 1 en
10 el que dicho tratamiento se lleva a cabo a temperaturas
en el intervalo de aproximadamente 100 a 100°C.

3.- El procedimiento de la Reivindicación 2 en
el que dicha sal de los O², 2'-anhidro-1-(β-D-arabinofu-
ranosil)-derivados tiene la fórmula:

15

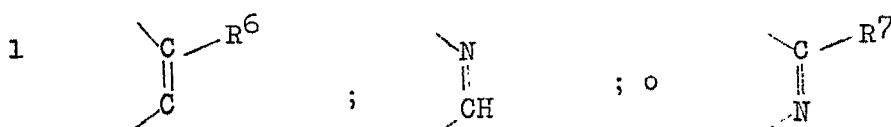


20

25

en la que R¹ y R² están seleccionados independientemente
del grupo que incluye hidrógeno, alquilo inferior, arilo
o alquilarilo inferior; R³ es hidrógeno o un grupo acilo
que tiene de 2 a 30 átomos de carbono; Z es el grupo

30



5 donde R⁶ es hidrógeno, halogeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, trifluormetilo, azido, nitro, amino, alquilamino inferior, o acilamino y R⁷ es hidrógeno o metilo; X es un anión farmacéuticamente aceptable; y Ac es un grupo acilo que tiene de 2 a 30 átomos de carbono.

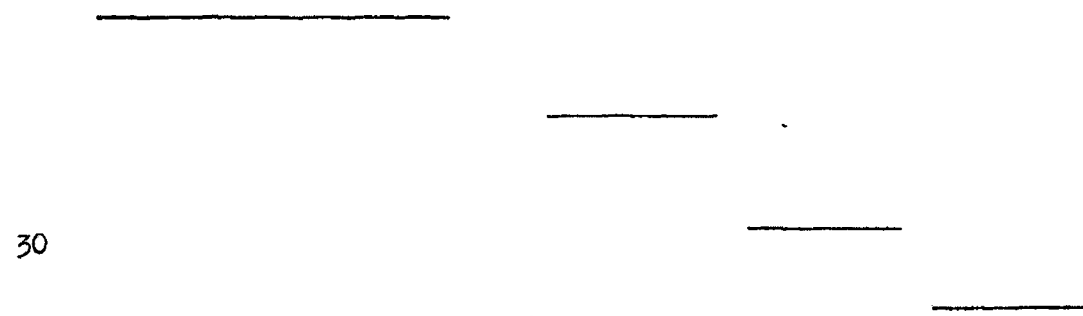
10 4.- El procedimiento de la Reivindicación 2 en el que dicha base débil es una mezcla de bicarbonato de sodio y carbonato de sodio.

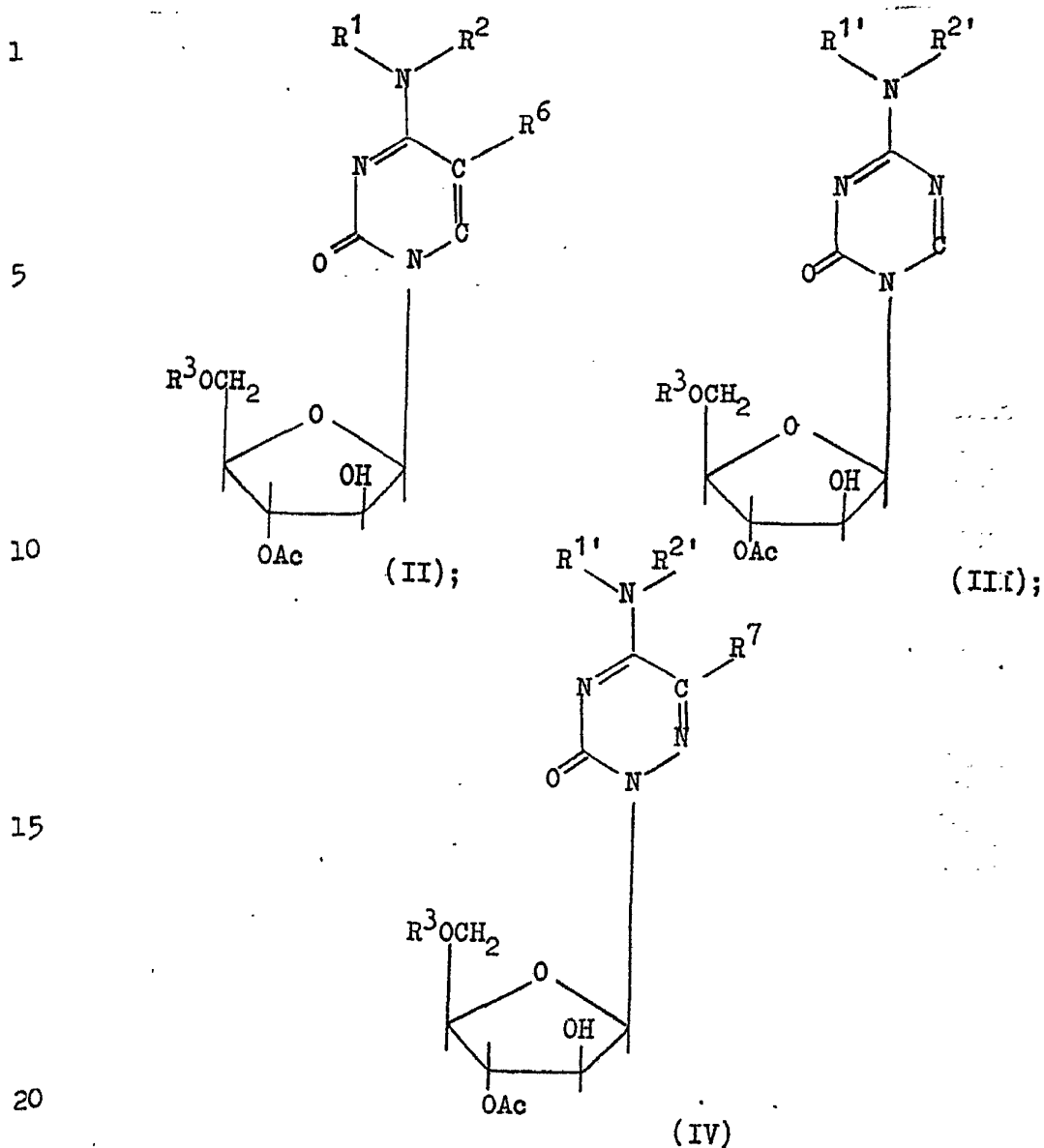
5.- El procedimiento de la Reivindicación 2 en el que dicho disolvente es agua.

15 6.- El procedimiento de la Reivindicación 2 en el que dicha base débil y disolvente lo constituyen una solución acuosa de piridina que tiene una concentración de aproximadamente 20 a 80% en peso, de piridina.

20 7.- El procedimiento de la Reivindicación 2 en el que dicha base débil y disolvente lo constituyen una solución de piridina en metanol que tiene una concentración de aproximadamente 20 a 80% en peso, de piridina.

25 8.- Un procedimiento según la Reivindicación 1 en el que los 3' -O-acil y 3', 5'-di-O-acil-derivados de derivados 1-(β-D-arabinofuranosil) citosina responden a la fórmula:





donde Ac es un grupo acilo farmacéuticamente aceptable
conteniendo desde 2 hasta 30 átomos de carbono; R^1 y
 R^2 están seleccionados independientemente del grupo que
incluye hidrógeno, alquilo inferior, arilo o alquilarilo
inferior; $R^{1'}$ y $R^{2'}$ están seleccionados independientemente
del grupo que incluye hidrógeno y alquilo inferior; R^3
es hidrógeno o un grupo acilo farmacéuticamente aceptable
conteniendo desde 2 hasta 30 átomos de carbono; R^6 es
hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo



1 inferior, trifluormetilo, azido, nitro, amino, alquilamino
inferior o acilamino; y R^7 es hidrógeno o metilo,
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 9.- El procedimiento de la Reivindicación 8
en el que por lo menos uno de los Ac y R^3 es un grupo acilo
que tiene desde 10 hasta 30 átomos de carbono y sus sales
farmacéuticamente aceptables.

10 10.- El procedimiento de la Reivindicación 9
en el que R^3 es hidrógeno y sus sales farmacéuticamente acep-
tables.

11.- El procedimiento de la Reivindicación 10
en el que dicho compuesto es la 1-(3'-O-decanoil- β -D-arabino
furanosil)-citosina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 12.- El procedimiento de la Reivindicación 10
en el que dicho compuesto es la 1-(3'-O-miristoil- β -D-arabinofu-
ranosil)-citosina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

13.- El procedimiento de la Reivindicación 10
en el que dicho compuesto es la 1-(3'-O-palmitoil- β -D-arabi
nofuranosil)-citosina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 14.- El procedimiento de la Reivindicación 10 en
el que dicho compuesto es la 1-(3'-O-estearoil- β -D-arabinofu
ranosil)-citosina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 15.- El procedimiento de la Reivindicación 10 en
el que dicho compuesto es la 1-(3'-O-oleoil- β -D-arabinofura
nosil)-citosina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

16.- El procedimiento de la Reivindicación 10
en el que dicho compuesto es la 1-(3'-O-behenoil- β -D-arabino
furanosil)-citosina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 17.- El procedimiento de la Reivindicación 10
en el que dicho compuesto es la 1-(3'-O-araquidoil- β -D-ara-



1 binofuranosil)-citosina y sus sales farmacéuticamente
aceptables.

18.- El procedimiento de la Reivindicación 10
en el que dicho compuesto es la 1-(3'-O-cerotoil- β -D-ara-
5 binofuranosil)-citosina y sus sales farmacéuticamente
aceptables.

19.- El procedimiento de la Reivindicación 10
en el que dicho compuesto es la 1-(3'-O-chaumugroil- β -D-
arabinofuranosil)-citosina y sus sales farmacéuticamente
10 aceptables.

20.- El procedimiento de la Reivindicación 8
en el que cada uno de los Ac y R³ están seleccionados inde-
pendientemente de la serie de los grupos acilo que tienen
desde 10 hasta 30 átomos de carbono y sus sales farmacéu-
15 ticamente aceptables.

21.- El procedimiento de la Reivindicación 20 en
el que dicho compuesto es la 1-(3', 5'-di-O-decanoil- β -D-
arabinofuranosil)-citosina y sus sales farmacéuticamente
aceptables.

22.- El procedimiento de la Reivindicación 20
en el que dicho compuesto es la 1-(3', 5'-di-O-miristoil-
 β -D-arabinofuranosil)-citosina y sus sales farmacéuticamen-
te aceptables.

23.- El procedimiento de la Reivindicación 20
25 en el que dicho compuesto es la 1-(3', 5'-di-O-palmitoil-
 β -D-arabinofuranosil)-citosina y sus sales farmacéutica-
mente aceptables.

24.- El procedimiento de la Reivindicación 20
en el que dicho compuesto es la 1-(3', 5'-di-O-estearoil-
30 β -D-arabinofuranosil)-citosina y sus sales farmacéuticamente



1 aceptables.

25.- El procedimiento de la Reivindicación 20 en el que dicho compuesto es la 1-(3', 5'-di-O-oleoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina y sus sales farmacéuticamente
5 aceptables.

26.- El procedimiento de la Reivindicación 20 en el que dicho compuesto es la 1-(3', 5'-di-O-araquidoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina y sus sales farmacéuticamente
aceptables.

10 27.- El procedimiento de la Reivindicación 20 en el que dicho compuesto es la 1-(3', 5'-di-O-behenoil- β -D-arabinofuranosil)-citosina y sus sales farmacéuticamente
aceptables.

15 28.- El procedimiento de la Reivindicación 20 en el que dicho compuesto es la 1-(3', 5'-di-O-cerotoil- β -D-arabinofuranosil)citosina y sus sales farmacéuticamente a-
ceptables.

20 29.- El procedimiento de la Reivindicación 20 en el que dicho compuesto es la 1-(3', 5'-di-O-chaulmugroil- β -D-arabinofuranosil)-citosina y sus sales farmacéuticamen-
te aceptables.

30.- El procedimiento de la Reivindicación 8 en el que la sal es un clorhidrato de adición.

25 31.- Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
ta: METODO PARA PREPARAR ARABINOFURANOSIL CITOSINAS.



1 Todo conforme queda descrito y reivindicado
en la presente Memoria descriptiva, que consta de cin-
cuenta y una páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 2 de Marzo 1.973

BERNARDO UNGRIA

p.p.

10

15

20

25

30