

D. F. n.º 88.716

4

F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie. SOCIÉTÉ ANONYME

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE
DIDESOXICITIDINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS
QUE OS CONTÊM"

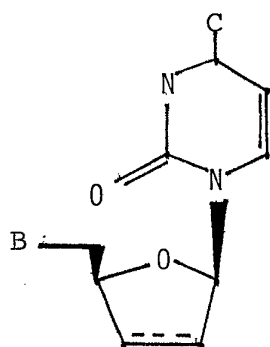
A presente invenção refere-se a novos derivados de dideoxycitidina. Estes compostos apresentam maior estabilidade e são mais lipofílicos do que os derivados nucleosídicos conhecidos e são mais eficazes ao penetrarem a barreira hemato-encefálica.

A presente invenção diz também respeito a novos compostos intermediários utilizados para a síntese dos compostos da presente invenção.

A presente invenção refere-se também a um processo a preparação dos referidos derivados de dideoxycitidina.

A presente invenção engloba também um método para evitar ou tratar uma infecção retroviral, em particular de AIDS (HIV) num paciente, por administração, ao paciente de uma quantidade eficaz inactivadora do vírus, de compostos da presente invenção.

Mais particularmente, a presente invenção refere-se a compostos de fórmula geral



I

na qual o traço interrompido representa uma ligação facultativa;

B representa um grupo OH ou de fórmula geral $OC(O)R$;

C representa um grupo de fórmula geral $NHC(O)R$, ou $N=CH-NR_2R_3$;

R, R_1 , R_2 e R_3 representam, independentemente, um grupo alquilo, de cadeia linear ou ramificada, alcoxi-alquilo (por exemplo metoxi-metilo), aralquilo (por exemplo benzilo), ariloxi-alquilo (por exemplo fenoxi-metilo), arilo (por exemplo fenilo facultativamente substituído com um átomo do halogênio), alquilo (C_1-C_4) ou alcoxi (C_1-C_4).

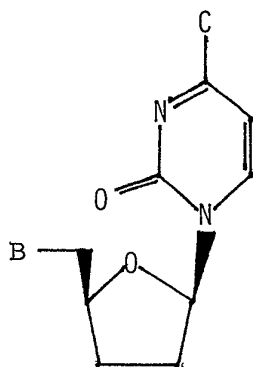
Os compostos preferidos de fórmula geral I são aqueles em que a ligação a traço interrompido não está presente. Também são preferidos os compostos de fórmula geral I em que B representa um grupo de fórmula geral $OC(O)R$ e R representa um grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-pentacilo, n-heptadecilo, fenilo ou benzil.

São ainda preferidos os compostos de fórmula geral I na qual C representa um grupo de fórmula geral NHC(O)R_1 , e R_1 representa um grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-pentadecilo, n-heptadecilo, fenilo ou benzilo.

São particularmente preferidos os compostos de fórmula geral I em que B representa um grupo OH, tais como N-butanoil-2', 3'-dideso-xicitidina.

A presente invenção também se refere a um processo para a preparação de compostos análogos de didesoxicitidina de acordo com a presente invenção.

Em particular, a presente invenção refere-se a um processo para a preparação de compostos de fórmula geral



I

na qual o traço interrompido representa uma ligação eventual;

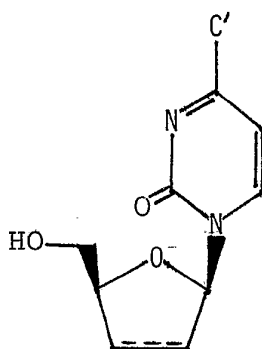
B representa um grupo OH ou de fórmula geral OC(O)R ;

C representa um grupo de fórmula geral NHC(O)R_1 ou $\text{N} = \text{CH} - \text{NR}_2\text{R}_3$;

R , R_1 , R_2 e R_3 representam, independentemente, um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada como , alcoxi-alquilo, aralquilo, ariloxi-alquilo ou arilo,

o qual consiste em fazer reagir

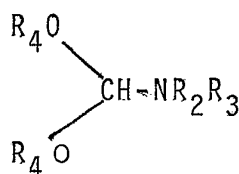
a) um composto da fórmula geral



II

na qual a ligação a traço interrompido é eventual e C' representa um grupo NH_2 ou de fórmula geral $N=CH-NR_2 R_3$, com um anidrido de fórmula geral $(RCO)_2O$ ou com um halogênio da fórmula geral $RCOX$ em que R tem o significado definido antes e X representa um átomo de halogênio; ou

b) um composto de fórmula II em que C' representa um grupo NH_2 , com um composto de fórmula geral



na qual R_4 representa um grupo alquilo inferior e R_2 e R_3 têm os significados definidos antes, e se apropriado hidrogenar a ligação a traço interrompido presente num

hidrogenar a ligação a traço interrompido presente num composto de fórmula geral I obtido e/ou hidrolisar selectivamente um grupo éster B ou um grupo acilamida ou um grupo de uma base de Schiff num composto de fórmula geral I obtido.

Os exemplos de anidridos de fórmula geral $(RCO)_2O$ são os anidridos aromáticos tais como o anidrido benzóico; anidridos aralcanóicos, tais como o anidrido fenil-acético e os anidridos alcanóicos, tais como o anidrido acético, anidrido propiônico, anidrido 2-metil-propiônico, anidrido butanóico, anidrido palmítico e anidrido esteárico. Os exemplos de halogenetos da fórmula geral $RCOX$ são os halogenetos de ácido aromático, tais como o cloreto de benzoílo, halogenetos de aralcanoílo, tal como cloreto de fenil-acetilo e os halogenetos de alcanóílo, tal como o cloreto de acetilo. De preferência, faz-se reagir um composto de fórmula geral II com um anidrido de fórmula geral $(RCO)_2O$. Se apropriado, pode efectuar-se a reacção de um composto de fórmula geral II com um anidrido de fórmula geral $(RCO)_2O$ ou com um halogeneto de fórmula geral $RCOX$, na presença de um agente de condensação, por exemplo uma base orgânica como a piridina, dimetil-amino-piridina ou trimetilamina. Se necessário, pode estar presente um dissolvente orgânico, por exemplo dimetilformamida. Em alternativa, pode utilizar-se como dissolvente a base, por exemplo a piridina. Se se utilizar um composto inicial de fórmula geral II em que C' representa um grupo NH_2 , obtém-se um composto de fórmula geral I em que B representa um grupo de fórmula $-O(CO)R_1$ e C representa um grupo de fórmula geral $-NH(CO)R_1$; isto é, a acilação ocorre tanto para o grupo hidroxil na posição 5' como pa



ra o grupo amina. Se a acilação se efectuar num dissolvente alcoólico, tal como o etanol, apenas é acilado o grupo $-NH_2$ proporcionando deste modo composto de fórmula geral I na qual B representa um grupo OH e C representa um grupo de fórmula geral $-NH(CO)R_1$. Os compostos de fórmula I na qual B representa um grupo de fórmula geral $-O(CO)R$ e C representa um grupo NH_2 podem ser obtidos mediante hidrólise de um composto de fórmula geral I na qual B representa um grupo de fórmula geral $-O(CO)R$ e C representa um grupo de fórmula geral $-NH-CH_2-NR_2R_3$. Por sua vez, estes últimos compostos podem ser preparados fazendo reagir 2',3'-didesidro-2',-3'-didesoxi-citidina ou 2',3'-didesoxi-citidina (isto é, um composto de fórmula geral II em que C' representa um grupo NH_2) com um composto de fórmula geral $(R_4O)_2CHNR_2R_3$, por exemplo N,N-dimetil-formamida dimetil acetal,

Os compostos de fórmula geral I em que a ligação a traço interrompido está presente podem ser hidrogenados por métodos conhecidos, por exemplo por hidrogenação catalítica utilizando metais nobres como catalisadores para proporcionar os compostos correspondentes de fórmula geral I em que a ligação a traço interrompido foi eliminada.

Finalmente, obtêm-se quantidades aproximadamente equivalentes de derivados éster-5'-hidroxí e de derivados N-amida quando se tratar um compostos ester-5'-hidroxí ou N-amida com amônia/água/metanol ou metanol/água/trietilamina,

Conforme anteriormente referido, os compostos da presente invenção demonstram maior estabilidade e são mais lipofílicos

do que os derivados nucleotídicos conhecidos. A Tabela I seguinte apresenta os valores de coeficiente de partilha dos compostos seleccionados da presente invenção, os quais constituem uma indicação do grau lipofílico de um composto.

Tabela I

Coeficiente de partilha aparente entre n-octanol e tampão fosfato pH 7,4*

<u>Composto</u>	<u>Coeficiente de Partilha</u>
5'-acetato de N-acetil-2',3'-dideoxidro-2',3'-didesoxi-citidina	0,39
5'-acetato de N-acetil-2',3'-didesoxi-citidina	0,62
N-acetil-2',3'-didesoxi-citidina	0,22
5'-acetato de 2',3'-didesoxi-citidina	0,14
5'-propanoato de N-propanoil-2',3'-didesoxi-citidina	6,8
N-propanoil-2',3'-didesoxi-citidina	0,83
5'-(2-metil)-propanoato de N-(2-metil-propanoil)2',3'-didesoxi-citidina	58,0
N-(2-metil-propanoil)2',3'-didesoxi-citidina	2,38

Tabela I (cont.)

5'-butanoato de N-butanoil-2',3'-didesoxi- -citidina	70,0
N-butanoil-2',3'-didesoxi-citidina	2,67
5'-palmitoato de N-palmitoil-2',3'-didesoxi- -citidina	1000
N-benzoil-2',3'-didesoxi-citidina	15,0
2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina	0,03
2',3'-didesoxi-citidina	0,05

* O coeficiente de partilha aparente entre n-octanol e tampão fosfato aquoso pH 7,4 (pH do sangue humano), determinou-se de acordo com o método clássico de Hansch e outros, Chem Rev. 71, 525 (1971).

Testou-se a estabilidade de compostos seleccionados da presente invenção e- metanol/água ou em plasma sanguíneo humano conforme se indica a seguir:

Testou-se a estabilidade dos compostos seguintes em plasma humano.

<u>Composto</u>	<u>Nº</u>
5'-propanoato de N-propanoil-2',3'-didesoxi-citidina	1a
5'-(2'-metil-propanoato) de N-(2'-metil-propanoil) 2',3'-didesoxi-citidina	1b



Composto (cont.)

5'-butanoato de N-butanoil-2',3'-didesoxi-citidina	1c
N-propanoil-2',3'-didesoxi-citidina	2a
N-(2-metil-propanoil)-2',3'-didesoxi-citidina	2b
N-butanoil-2',3'-didesoxi-citidina	2c
2',3'-didesoxi-citidina	4

Determinou-se primeiro as condições de HPLC necessárias para ensaiar as amostras, isto é, uma coluna C-18 de fase inversa utilizando um sistema de dissolvente de proporções variáveis entre metanol:fosfato de sódio 0,0001M de pH ajustado para 6,8.

Seguidamente determinou-se o valor de U.V. máximo entre a estabilidade máxima para cada amostra em metanol:água. Depois de se completar esta determinação estudou-se a estabilidade em plasma humano.

Utilizou-se plasma humano na experiência recolhido de um paciente e conservado em congelação até se utilizar.

O equipamento de HPLC utilizado na experiência foi um sistema de gradinete constituído por uma coluna "Model 1061 Gradient Master", uma bomba "Constametric I" e uma bomba "Constrametric III". Utilizou-se um detector "LDC Spectromometer III" e um auto injector "Maters 712B Wisp". As experiências exploratórias mais antigas foram efectuadas com um equipamento "Hewlett-Packard 1040A Diode-Array Detector". Para testar todas as amostras uti-

lizou-se um "ODS-3 RAC II, 5u, 15 cm por 4.0 mm coluna ID (WHAT MANN, Clifton, N. J.)". O sistema do solvente era constituído por metanol: NaH_2PO_4 0,001M (pH 6,8) nas proporções seguintes:

1b, 2b - 50:50:

1a, 2a - 43:57;

1c, 2c - 50:50.

Pesou-se cada composto num tubo de ensaio cônico de 15 ml e dissolveu-se em DMSO para preparar uma solução de reserva de 10 mg/ml. As amostras para a curva padrão foram preparadas diluindo a solução em DMSO, de reserva, com a fase móvel, do modo seguinte:

Para 100 $\mu\text{g/ml}$	dilui-se 0,04 ml da solução de reserva até 4 ml (solução #1)
50 $\mu\text{g/ml}$	dilui-se 2 ml de solução #1 até 4 ml (solução #2)
10 $\mu\text{g/ml}$	dilui-se 0,8 ml de solução #2 até 4 ml (solução #3)

Fez-se a diluição das amostras experimentais no intervalo (0,07 ml --- 7 ml) com plasma e retiraram-se porções de 0,4 ml, fez-se a filtração (0,22 u, Gelman), nos momentos indicados (0, 0.5, 1, 2, 4 e 24 horas).

Os dados para os cromatogramas foram recolhidos utilizando

do "Nelson 3000 Data System". Fez-se a medição das alturas de pico a partir dos valores de padrão de calibração de cada composto e traçou-se o gráfico em função das concentrações conhecidas. Calculou-se uma curva linear de mínimos quadrados (não ponderados) e fez-se novamente o cálculo das concentrações e todas as amostras a partir desta curva. Os resultados apresentam-se nas tabelas II-VIII.

Tabela II

Estabilidade em Metanol/Água

Composto (exemplo 59)	Tempo (dias)	% N, O-diacilo (1a,1b,1c)	% N-acilo (2a,2b,2c)	% O-acil (3a,3b,3c)	% ddc 4
1a	0	100	-	-	-
	14	43	18	27	-
2a	0	-	100	-	-
	14	-	56	-	28
1b	0	100	-	-	-
	14	73	8	17	2
2b	0	-	100	-	-
	14	-	83	17	2
1c	0	100	-	-	-
	14	43	20	32	25
2c	0	-	100	-	-
	14	-	76	-	20

4

Tabela IIIEstabilidade em plasma Humano a 37°C ($\mu\text{g/ml}$)

Composto (exemplo 59)	Tempo (dias)	%N, 0- diacilo(1a)	%N- acilo (2a)	% 0- acilo	%ddc (4)
1a	0	86	6	-	1
	0,5	70	22	-	2
	1	40	42	-	1
	2	17	79	-	1
	4	10	91	-	1
	24	1	81	-	3

Tabela IVEstabilidade em plasma humano 37°C ($\mu\text{g/ml}$)

Composto (exemplo 59)	Tempo (dias)	% N- acilo (2a)	% ddc (4)
2a	0	97	1
	0,5	87	1
	1	85	2
	2	96	-
	4	99	-
	24	80	3

Tabela V

Estabilidade em Plasma Humano a 37°C (µg/ml)

Composto (exemplo 59)	Tempo (dias)	% N, 0- diacilo (1b)	% N- acilo (2b)	% 0- acilo (3b)	% ddc (4)
1b	0	95	3	-	-
	0,5	83	8	-	-
	1	38	49	-	-
	2	9	60	-	-
	4	4	72	-	-
	24	3	88	-	5

Tabela VI

Estabilidade em plasma humano a 37°C (µg/ml)

Composto (exemplo 59)	Tempo (dias)	% N- acilo (2b)	% ddc (4)
2b	0	83	-
	0,5	88	-
	1	61	-
	2	78	-
	4	89	-
	24	92	-

Quadro VIIEstabilidade em plasma humano a 37°C ($\mu\text{g/ml}$)

Composto (exemplo 59)	Tempo (dias)	% N, 0- diacilo (1c)	% N- acilo (2c)	% 0- acilo (3c)	% ddc (4)
1c	0	64	4	"	"
	0,5	23	7	"	"
	1	10	71	"	"
	2	7	74	"	"
	4	6	72	"	"
	24	6	68	"	"

Quadro VIIIEstabilidade em plasma humano a 37°C ($\mu\text{g/ml}$)

Composto (exemplo 59)	Tempo (dias)	% N- acilo (2c)	% ddc (4)
2c	0	101	"
	0,5	95	"
	1	92	"
	2	90	"
	4	85	"
	24	77	"

Os compostos seleccionados da presente invenção foram submetidos a teste no "Ensaio de Inibição do Efeito HIV-citopático" conforme descrito na publicação de Mitsuya e outros, Science, Vol. 226, pp. 172-174 (1984)".

Concentração do Composto

Utilizado: 0,1 : 1 ; 10 ; 20 ; 100 μ M

Dissolvente utilizado: solução de cloreto de sódio tamponada com fosfato

Células alvo utilizadas células ATH8 (2×10^5 por ensaio)

Preparação de virus utilizada: HTLV-III_B (2000 partículas de virus/célula)

Os resultados estão resumidos nas figuras de 1 a 5. As barras negras representam as células alvo que sobreviveram tratadas com o composto quando se adiciona HTLV-III. As barras mais claras representam as células alvo tratadas com o composto que sobreviveram na ausência de virus.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados por qualquer via adequada incluindo as vias oral ou intravenosamente. As doses podem ser administradas em dias alternados. É possível fazer a administração das doses alternadamente ou em combinação com outros agentes terapêuticos anti-virais incluindo por exemplo 3'-azido-3-desoxi-timidina (AZT), não constituindo



este composto uma limitação.

Embora seja possível administrar os compostos de fórmula geral I isolados, é preferível que se apresentem sob a forma de uma composição farmacêutica. As composições da presente invenção contêm, pelo menos, um composto de fórmula geral I junto com um ou vários veículos aceitáveis e eventualmente outros agentes terapêuticos.

As composições da presente invenção, adequadas para administração oral podem apresentar-se sob a forma de unidades simples, tais como cápsulas, comprimidos ou pastilhas contendo, cada um, uma quantidade predeterminada de um composto de fórmula geral I; sob a forma de póis ou grânulos, sob a forma de uma solução ou suspensão num líquido aquoso; ou sob a forma de uma emulsão líquida óleo-em-água ou de uma emulsão água-em-óleo. Os compostos de fórmula geral I também se podem apresentar sob a forma de uma massa, electuário ou pasta.

As composições adequadas para administração intravenosa englobam as soluções aquosas e não aquosas isotónicas, esterilizadas para injeção as quais podem conter agentes anti-oxidantes, agentes tampão, bacteriostáticos e solutos que asseguram a isotonia da composição com o sangue do paciente; englobam também suspensões aquosas e não aquosas esterilizadas que podem conter agentes de suspensão e agentes espessantes.

Descrever-se-á mais pormenorizadamente a presente invenção através dos exemplos seguintes os quais se apresentam apenas

com fins ilustrativos. Nos exemplos que seguem, todas as temperaturas estão em graus Celsius.

Exemplo 1

Agitou-se durante a noite à temperatura ambiente uma mistura de 0,021 g (0,00010 mole) de 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina, de 0,25 ml de anidrido acético, e de 1,0 ml de piridina. Concentrou-se a mistura até à secura sob vácuo. Triturou-se o produto sólido com 1 ml de tetrahydrofurano à temperatura de 0°C e depois recristalizou-se com 20 ml de tetrahydrofurano quente para proporcionar 5'-acetato de N-acetil 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina 5'-acetato. P. F. 350°C; $[\alpha]_D^{25}$ (C 0,33, DM50).

Exemplo 2

Por um processo análogo ao do exemplo 1, quando se trata 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina com anidrido propiônico em piridina, pode obter-se o composto que se segue, 5'-propanoato de N-propanoil-2', 3'-didesidro-2', 3'-didesoxi-citidina.

Exemplo 3

Por um processo análogo ao do Exemplo 1 quando se trata 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina com anidrido 2-metil-propiónico em piridina pode obter-se 5'-(2-metil-propanoato de N-(2-metil-propanoil)2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina,

Exemplo 4

Por um processo análogo ao do Exemplo 1 quando se trata 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina com anidrido butanóico em piridina pode obter-se 5'-butanoato de N-butanoil 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina.

Exemplo 5

Por um processo análogo ao do Exemplo 1 quando se trata 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina com anidrido palmítico em piridina pode obter-se 5'-palmitoato de N-palmitoil 2',3'-didesidro-citidina.

Exemplo 6

Por um processo análogo ao do Exemplo 1 quando se trata 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina com anidrido esteárico em piridina pode obter-se 5'-estearato de N-estearoil 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina.

Exemplo 7

Por um processo análogo ao do Exemplo 1, quando se trata 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina com anidrido de ácido benzóico em piridina pode obter-se 5'-benzoato de N-benzoil 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina.

Exemplo 8

Por um processo análogo ao do Exemplo 1, quando se trata 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina com anidrido fenil-acético em piridina pode obter-se 5'-(fenil-acetato) de N-(fenil-acetil)2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina.

Exemplo 9

Hidrogenou-se uma solução de 8,00 g de 5'-acetato de N-acetil-2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina em 500 ml de metanol/tetrahydrofurano, 1:1, sobre 0,10 g de catalizador paládio a 10% de carvão à pressão de 1 atmosfera de hidrogênio. Filtrou-se a solução através de uma placa de 1/4" (6 mm) de terra de diatomáceas e evaporou-se até à secura sob vácuo. Dissolveu-se o resíduo em 600 ml de acetonitrilo quente, filtrou-se e concentrou-se até 200 ml para se efectuar a cristalização. Arrefeceu-se a mistura para 0°C durante 1 hora e filtrou-se. Fizeram-se duas colheitas obtendo-se um total de 6,50 g de 5'-acetato de N-acetil 2',3'-didesoxi-citidina, P. F. 210°-211°C; $[\alpha]_D^{25} +92^\circ$ (c 0,49, CH₃OH).

Exemplo 10

Por um processo análogo ao do Exemplo 9, quando se faz a hidrogenação de 5'-propanoato de N-propanoil-2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina sobre o catalizador paládio a 10% sobre carvão em metanol-tetrahydrofurano, 1:1, obtém-se 5'-propanoato de N8-propanoil-2',3'-didesoxi-citidina.

Exemplo 11

Por um processo análogo ao do Exemplo 9, quando se faz a hidrogenação de 5'-(2-metil-propanoato de N-(2-metil-propanoil)2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina sobre o catalizador paládio a 10% sobre carvão em metanol/tetrahydrofurano, 1:1, pode obter-se 5'-(2-metil-propanoato de N-(2-metil-propanoil)2',3'-didesoxi-citidina.

Exemplo 12

Por um processo análogo ao do Exemplo 9, quando se faz a hidrogenação de 5'-butanoato de N-butanoil-2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina sobre catalizador paládio a 10% sobre carvão em metanol/tetrahydrofurano, 1:1, pode obter-se 5'-butanoato de N-butanoil-2',3'-didesoxi-citidina.

Exemplo 13

Por um processo análogo ao do Exemplo 9, quando se faz a hidrogenação de 5'-palmitoato de N-palmitoil-2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina sobre o catalizador paládio a 10% em carvão, em metanol/tetrahydrofurano, 1:1, pode obter-se 5'-palmitoato de N-palmitoil-2',3'-didesoxi-citidina.

Exemplo 14

Por um processo análogo ao do Exemplo 9, quando se faz a hidrogenação de 5'-estearato de N-estearoil-2',3'-didesidro-2',3'-



-didesoxi-citidina sobre o catalizador paládio sobre carvão a 10% em metanol/tetrahydrofurano, 1:1, pode obter-se 5'-estearato de N-estearoil-2',3'-didesoxi-citidina.

Exemplo 15

Por um processo análogo ao do Exemplo 9, quando se faz a hidrogenação de 5'-benzoato de N-benzoil-2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina sobre o catalizador paládio a 10% em carvão em metanol/tetrahydrofurano, 1:1, pode obter-se 5'-benzoato de N-benzoil-2',3'-didesoxi-citidina.

Exemplo 16

Por um processo análogo ao do Exemplo 9, quando se faz a hidrogenação de 5'-(fenil-acetato de N-(fenil-acetil)-2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina com o catalizador paládio a 10% sobre carvão em metanol/tetrahydrofurano, 1:1, pode obter-se 5'-fenil-acetato de N-fenil-acetil-2',3'-didesoxi-citidina.

Exemplo 17

Durante 3 horas agitou-se à temperatura de 0,021 g (0,00010 mole) de 2',3'-didesoxi-citidina, de 0,25 ml de anidrido acético e de 1,0 ml de piridina anidra. Depois diluiu-se a mistura homogênea com 5 ml de metanol e agitou-se a 25°C durante 0,5 horas. Evaporou-se a mistura até à secura sob vácuo. O resíduo recristalizou com 1,0 ml de acetonitrilo para proporcionar 0,024 g de 5'-acetato de N-acetil-2',3'-didesoxi-citidina.

4

P. F. 210-211°C; $[\alpha]_D^{25} + 91^\circ$ (c 0,50), CH₃OH).

Exemplo 18

Durante 18 horas agitou-se à temperatura ambiente uma mistura de 10,0 g (0,047 mole) de 2',3'-didesoxi-citidina, de 25,0 g (0,192 mole) de anidrido propiônico e de 50 ml de piridina anidra. Depois evaporou-se a solução homogênea até à secura, sob vácuo. Dissolveu-se o resíduo em 100 ml de acetato de etilo, filtrou-se através de uma placa de 1/8" (3 mm) de terra de diatomáceas e evaporou-se até à secura sob vácuo. Triturou-se o produto sólido com quatro porções de 100 ml de hexano e secou-se para proporcionar 8,8 g de 5'-propionato de N-propanoil-2',3'-didesoxi-citidina. P. F. 110-112°C; $[\alpha]_D^{25} + 83^\circ$ (c 0,59, CH₃OH). Este sólido formou geles com uma diversidade de dissolventes.

Exemplo 19

Durante 18 horas agitou-se à temperatura ambiente uma mistura de 9,50 g (0,045 mole) de 2',3'-didesoxi-citidina, 30,0 g (0,190 mole) de anidrido-2-metil-propiônico e 60 ml de piridina anidra. Evaporou-se a solução homogênea até à secura sob vácuo. Dissolveu-se o resíduo em 300 ml de éter quente, filtrou-se e evaporou-se até à secura sob vácuo. Dissolveu-se o produto sólido em 150 ml de éter quente e adicionou-se 150 ml de hexano. Ao arrefecer até à temperatura ambiente formou-se um gel espesso. Isolou-se o gel por filtração e secou-se sob vácuo para proporcionar 6,60 g de 5'-(2-metil-propanoato) de N-2-metil-propanoil-2',3'-

-didesoxi-citidina. P. F. 120-122°C; $[\alpha]_D^{25} + 86^\circ$ (c 0,60 , CH₃OH).

Exemplo 20

Durante 18 horas agitou-se à temperatura ambiente uma mistura de 10,5 g (0,50 mole) de 2',3'-didesoxi-citidina, 35,0 g (0,221 mole) de anidrido butanóico e 70 ml de piridina anidra . Depois evaporou-se a solução homogênea até à secura sob vácuo . Dissolveu-se o resíduo em 350 ml de acetato de etilo quente, fil-
trou-se e evaporou-se até à secura sob vácuo. Triturou-se o re-
síduo com 200 ml de éter e com 200 ml de hexano quente e secou-se para proporcionar 8,55 g de 5'-butanoato de N-butanoil-2',3'-di-
desoxi-citidina. P. F. 98-99°C; $[\alpha]_D^{25} + 82^\circ$ (c 0,53 , CH₃OH).

Exemplo 21

Durante duas horas agitou-se à temperatura de 0°C uma mistura de 0,021 g (0,00010 mole) de 2',3'-didesoxi-citidina , 0,25 ml de cloreto de palmitoilo e de 1 ml de piridina. Dilui-se a mistura com alguns pedaços de gelo e manteve-se a agitação du-
rante 10 minutos. Diluiu-se a mistura com 75 ml de cloreto de metileno. Lavou-se esta solução com duas porções de 25 ml de uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio e sódio. Ex-
traíu-se as camadas aquosas com 25 ml de cloreto de metileno. Fez-
-se a secagem das camadas orgânicas reunidas sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se até à secura sob vácuo. O resíduo recristalizou com uma quantidade mínima de metanol qu

te para proporcionar 0,058 g de 5'-palmitato de N-palmitoil-2',3'-didesoxi-citidina. P. F. 86-89°C; $[\alpha]_D^{25} + 44^\circ$ (c 0,48, CH₃, OH).

Exemplo 22

Por um processo análogo ao do Exemplo 20, quando se trata 2',3'-didesoxi-citidina com cloreto de estearoilo em piridina pode obter-se 5'-estearato de N-estearoil-2',3'-didesoxi-citidina.

Exemplo 23

Por um processo análogo ao do Exemplo 21, quando se trata 2',3'-didesoxi-citidina com anidrido benzoico em piridina pode obter-se 5'-benzoato de N-benzoil-2',3'-didesoxi-citidina.

Exemplo 24

Por um processo análogo aos dos exemplos 20 ou 21, quando se trata 2',3'-didesoxi-citidina com cloreto de fenil-acetilo ou anidrido-fenil-acético em piridina pode obter-se 5'-fenil-acetato de N-fenil-acetil-2',3'-didesoxi-citidina.

Exemplo 25

Durante uma hora agitou-se à temperatura de 70-75°C uma mistura de 21,1 g (0,100 mole) de 2',3'-didesoxi-citidina de 30,0 g (0,29 mole) de anidrido acético e de 1,0 litros de etanol

absoluto. Evaporou-se a solução homogênea até à secura sob vácuo. Depois diluiu-se o produto sólido com 100 ml de tolueno e evaporou-se até à secura sob vácuo para proporcionar 25,3 g de N-acetil-2', 3'-didesoxi-citidina sobre a forma sólida. P. F. 140°C. $[\alpha]_D^{25} + 103^\circ$ (c 0,56, CH₃OH).

Exemplo 26

Durante duas horas agitou-se à temperatura de 65-70°C uma mistura de 10,0 g (0,047 mole) de 2',3'-didesoxi-citidina, 1,36 g de anidrido propiônico e 500 ml de etanol absoluto. Evaporou-se a solução homogênea até à secura sob vácuo. Depois dissolveu-se o produto sólido em 200 ml de etanol absoluto, filtrou-se e evaporou-se até à secura sob vácuo. Recristalizou-se o sólido com 100 ml de etanol absoluto quente para proporcionar em duas colheitas 5,0 g de N-propanoil-2',3'-didesoxi-citidina, P. F. 167-169°C; $[\alpha]_D^{25} + 97^\circ$ (c 0,50, CH₃OH).

Exemplo 27

Durante uma hora agitou-se à temperatura de 65-70°C uma mistura de 9,50 gramas (0,045 mole) de 2',3'-didesoxi-citidina, 15,8 g (0,100 mole) de anidrido 2-metil-propiônico e de 500 ml de etanol absoluto. Evaporou-se a solução homogênea até à secura no vácuo. Depois dissolveu-se o produto sólido com 200 ml de etanol, filtrou-se e evaporou-se até à secura sob vácuo. O sólido recristalizou a partir de 100 ml de etanol absoluto quente para proporcionar em duas colheitas 8,50 g de uma mistura, 1:1, de N-2-metil-propanoil-2',3'-didesoxi-citidina e de ácido

2-metil-propiónico. P. F. 112-113⁰C; $[\alpha]_D^{25} + 69^0$ (c 0,50 , CH₃OH).

Dissolveu-se uma amostra de 3,0 g em 500 ml de acetato de etilo quente e lavou-se esta solução com 200 ml de uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio e sódio. Extrauiu-se a camada aquosa com 200 ml de acetato de etilo, fez-se a secagem das camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se até à secura sob vácuo para proporcionar 1,50 gramas de N-2-metil-propanoil-2',3'-didesoxi-citidina, P.F. 58-62⁰C; $[\alpha]_D^{25} + 84^0$ (c 0.48, CH₃OH). Este composto formou geles com uma diversidade de solventes.

Exemplo 28

Durante uma hora agitou-se a 65-70⁰C uma mistura de 9,50 gramas (0,045 mole) de 2',3'-didesoxi-citidina, 15,8 g (0,100 mole) de anidrido butanóico e de 500 ml de etanol absoluto. Evaporou-se a solução homogênea até à secura sob vácuo. Depois dissolveu-se o produto sólido em 200 ml de etanol absoluto, filtrou-se e concentrou-se até 100 ml para efectuar a cristalização. Efectuou-se uma primeira colheita de 6,80 gramas de uma mistura a 2:1 de N-butanoil 2',3'-didesoxi-citidina e de ácido butanoico. P.F. 146-147⁰C; $[\alpha]_D^{25} + 78^0$ (c 0,53, CH₃OH).

Dissolveu-se uma amostra de 6,60 em 500 ml de acetato de etilo quente e lavou-se esta solução com 100 ml de uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio e sódio. Extrauiu-se a camada aquosa com 100 ml de acetato de etilo. Fez-se a secagem das camadas orgânicas reunidas sobre sulfato de magnésio anidro,

filtrou-se e evaporou-se até à secura sob vácuo para proporcionar 4,50 g de N-butanoil 2',3'-didesoxi-citidina. P.F. 154-156°C; $[\alpha]_D^{25} + 88^\circ$ (c 0,57, CH₃OH). Este produto formou geles com uma variedade de dissolventes.

Exemplo 29

Por um processo análogo ao do exemplo 28, quando se trata 2',3'-didesoxi-citidina com uma solução de anidrido palmítico em etanol absoluto pode obter-se N-palmitoil-2',3'-didesoxi-citidina.

Exemplo 30

Por um processo análogo ao do exemplo 28, quando se trata 2',3'-didesoxi-citidina com uma solução de anidrido esteárico em etanol absoluto pode obter-se N-estearoil-2',3'-didesoxi-citidina.

Exemplo 31

Durante 18 horas aqueceu-se ao refluxo uma mistura de 1,0 gramas (0,0047 mole) de 2',3'-didesoxi-citidina, 2,30 g (0,010 mole) de anidrido benzoico e 100 ml de etanol absoluto. Arrefeceu-se a mistura e evaporou-se até à secura sob vácuo. Triturou-se o resíduo com 100 ml de éter para remover o sub produto benzoato de etilo. O resíduo recristalizou com 140 ml de acetato de etilo para proporcionar N-benzoil-2',3'-didesoxi-citidina.

P.F. 174-175°C; $[\alpha]_D^{25} + 90^\circ$ (c 0,50, CH₃OH).

Exemplo 32

Por um processo análogo ao do exemplo 28, quando se trata 2',3'-didesoxi-citidina com uma solução de anidrido fenil-acético em etanol absoluto pode obter-se N-fenil-acetil-2',3'-didesoxi-citidina.

Exemplo 33

Durante uma hora agitou-se à temperatura ambiente uma mistura de 0,50 g (0,0017 mole) de 5'-acetato de N-acetil-2',3'-didesoxi-citidina e de 100 ml de amônia metanólica a 16%. Evaporou-se a mistura até à secura. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica. A eluição com as primeiras fracções de cloreto de metileno/metanol, 10:1, proporcionou 0,060 gramas de N-acetil-2',3'-didesoxi-citidina, P.F. 140°C; $[\alpha]_D^{25} + 103^\circ$ (c 0,56, CH₃OH). A eluição das últimas fracções de cloreto de metileno/etanol, 10:1, proporcionou 0,100 g de 5'-acetato de 2',3'-didesoxi-citidina. P.F. 154-156°C; $[\alpha]_D^{25} + 91^\circ$ (c 0,45, CH₃OH). Obtêm-se resultados idênticos quando se trata 5'-acetato de N-acetil-2',3'-didesoxi-citidina com metanol/água/trietil-amina, 7:2:1, à temperatura ambiente durante uma hora.

Exemplo 34

Por um processo análogo ao do exemplo 33, quando se trata

ta 5'-propionato de N-propanoil-2',3'-didesoxi-citidina com amônia metanólica e se efectua a cromatografia em coluna pode obter-se N-propanoil-2',3'-didesoxi-citidina e 5'-propanoato de 2',3'-didesoxi-citidina.

Exemplo 35

Durante uma hora agitou-se à temperatura ambiente uma mistura de 3,40 gramas (0,0097 mole) de 5'-(2-metil-propanoato) de N-(2-metil-propanoil)-2',3'-didesoxi-citidina e de 150 ml de amônia metanólica a 15% e evaporou-se até à secura sob vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica. A eluição com cloreto de metileno/metanol, 25:1, proporcionou N-2-metil-propanoil-2',3'-didesoxi-citidina; $[\alpha]_D^{25} + 79^\circ$ (c 0,50, CH₃OH).

A eluição com cloreto de metileno/metanol, 15:1, proporcionou seguidamente 5'-(2-metil-propanoato) de 2',3'-didesoxi-citidina; $[\alpha]_D^{25} + 67^\circ$ (c 0,54, CH₃OH).

Exemplo 36

Durante uma hora agitou-se à temperatura ambiente uma mistura de 3,40 g (0,0097 mole) de 5'-butanoato de N-butanoil-2',3'-didesoxi-citidina, e 150 ml de amônia metanólica a 15% e evaporou-se até à secura sob vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica. A eluição com cloreto de metileno/metanol, 25:1, proporcionou N-butanoil-2',3'-dideso-

xi-citidina. A eluição com cloreto de metileno/metanol, 15:1 proporcionou 5'-butanoato de 2',3'-didesoxi-citidina, P.F. 99-103°C; $[\alpha]_D^{25} + 76^{\circ}$ (c 0,54, CH₃OH).

Exemplo 37

Por um processo análogo ao do exemplo 36, quando se trata 5'-palmitoato de N-palmitoil-2',3'-didesoxi-citidina com amônia metanólica pode obter-se N-palmitoil-2',3'-didesoxi-citidina e 5'-palmitoato de 2',3'-didesoxi-citidina.

Exemplo 38

Por um processo análogo ao do exemplo 36, quando se trata 5'-estearato de N-estearoil-2',3'-didesoxi-citidina com amônia metanólica pode obter-se N-estearoil-2',3'-didesoxi-citidina e 5'-estearato de 2',3'-didesoxi-citidina.

Exemplo 39

Por um processo análogo ao do exemplo 36, quando se trata 5'-benzoato de N-benzoil-2',3'-didesoxi-citidina com amônia metanólica pode obter-se N-benzoil-2',3'-didesoxi-citidina e 5'-benzoato de 2',3'-didesoxi-citidina.

Exemplo 40

Por um processo análogo ao do exemplo 36, quando se trata 5'-fenil-acetato de N-fenil-acetil-2',3'-didesoxi-citidina

com amônia metanólica pode obter-se N-fenil-acetil-2',3'-didesoxi-citidina e 5'-fenil-acetato de 2',3'-didesoxi-citidina.

Exemplo 41

A uma solução de 1,05 g (0,005 mole) de 2',3'-didesoxi-citidina em 5 ml de dimetilformamida adicionou-se 2 ml (0,015 mole) de N,N-dimetilformamida-dimetil-acetal. Depois de se agitar à temperatura ambiente durante 15 horas evaporou-se a solução reaccional sob vácuo para proporcionar 1,2 g (93%) de um produto sólido amarelo tênue constituído por 2',3'-didesoxi-N-[(dimetil-amino)metileno]citidina.

Exemplo 42

Durante uma hora agitou-se à temperatura ambiente uma mistura de 0,532 g (0,002 mole) de 2',3'-didesoxi-N-[(dimetil-amino)metileno]citidina, 3,0 ml de anidrido acético e 4,0 ml de piridina, para proporcionar 5'-acetato de 2',3'-didesoxi-N-[(dimetil-amino)metileno]citidina. Adicionou-se a esta solução 5,0 ml de metanol e evaporou-se a mistura até à secura sob vácuo. Depois diluiu-se o resíduo com 5,0 ml de tolueno e evaporou-se até à secura sob vácuo. Fez-se a hidrólise do resíduo e purificou-se por cromatografia em coluna de gel de sílica. A eluição com cloreto de metileno/metanol, 10:1, proporcionou 1,05 g de 5'-acetato de 2',3'-didesoxi-citidina, P.F. 154-156°C; $[\alpha]_D^{23} + 91^\circ$ (c 0,45, CH₃OH).

4

Exemplo 43

Por um processo análogo ao do exemplo 42, quando se trata 2',3'-didesoxi-N-[(dimetilamino)metileno]citidina com anidrido propanoico e piridina pode obter-se 5'-propionato de 2',3'-didesoxi-N-[(dimetil-amino)metileno]citidina. Após a adição de metanol à solução de piridina e depois da cromatografia em coluna de gel de sílica pode obter-se 5'-propionato de 2',3'-didesoxi-citidina.

Exemplo 44

Por um processo análogo ao do exemplo 42, quando se trata 2',3'-didesoxi-N-[(dimetil-amino)metileno]citidina com anidrido 2-metil-propiónico e piridina pode obter-se 5'-(2-metil-propionato) de 2',3'-didesoxi-N-[(dimetil-amino)metileno]citidina. Depois de se adicionar o metanol à solução de piridina e após a cromatografia em coluna de gel de sílica pode obter-se 5'-(2-metil-propionato) de 2',3'-didesoxi-citidina.

Exemplo 45

Por um processo análogo ao do exemplo 42, quando se trata 2',3'-didesoxi-N-[(dimetil-amino)metileno]citidina com anidrido butanóico e piridina pode obter-se 5'-butanoato de 2',3'-didesoxi-N-[(dimetil-amino)metileno]citidina. Depois de se adicionar metanol à solução de piridina e após cromatografia em coluna de gel de sílica pode obter-se 5'-butanoato de 2',3'-didesoxi-piridina.

Exemplo 46

Por um processo análogo ao do exemplo 42, quando se trata 2',3'-didesoxi-N-[(dimetil-amino)metileno]citidina com anidrido de palmitoilo e piridina pode obter-se 5'-palmitoato de 2',3'-didesoxi-N-[(dimetil-amino)metileno]citidina. Depois de se adicionar metanol à solução de piridina e após cromatografia em coluna de gel de sílica pode obter-se 5'-palmitoato de 2',3'-didesoxi-citidina.

Exemplo 47

Por um processo análogo ao do exemplo 42, quando se trata 2',3'-didesoxi-N-[(dimetil-amino)metileno]citidina com anidrido de estearoilo e com piridina pode obter-se 5'-estearato de 2',3'-didesoxi-N-[(dimetil-amino)metileno]citidina. Depois de se adicionar metanol à solução de piridina e após cromatografia em coluna de gel de sílica pode obter-se 5'-estearato de 2',3'-didesoxi-citidina.

Exemplo 48

Por um processo análogo ao do exemplo 42, quando se trata 2',3'-didesoxi-N-[(dimetil-amino)metileno]citidina com anidrido benzóico e piridina pode obter-se 5'-benzoato de 2',3'-didesoxi-N-[(dimetil-amino)metileno]citidina. Depois de se adicionar metanol à solução de piridina e após a cromatografia em coluna de gel de sílica pode obter-se 5'-benzoato de 2',3'-didesoxi-citidina.

4

Exemplo 49

Por um processo análogo ao do exemplo 42, quando se trata 2',3'-didesoxi-N-(dimetil-amino)metileno citidina com anidrido fenil-acético e piridina pode obter-se 5'-fenil-acetato de 2',3'-didesoxi-N-(dimetil-amino)metileno citidina. Depois da adição de metanol à solução de piridina e após a cromatografia em coluna de gel de sílica pode obter-se 5'-fenil-acetato de 2',3'-didesoxi-citidina.

Exemplo 50

Durante 18 horas agitou-se à temperatura ambiente uma mistura de 2,09 g de 2',3'-desidro-2',3'-didesoxi-citidina, 2,38 gramas de N,N-dimetilformamida-dimetil-acetal e 4 ml de N,N-dimetilformamida. Evaporou-se a mistura até à secura à temperatura de 40-45°C/0,5 mm Hg. O resíduo cristalizou em repouso. A recristalização com cloreto de metileno/hexano proporcionou depois 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-N-(dimetil-amino)metileno citidina, P.F. 150-151°C; $[\alpha]_D^{25} + 50,8^\circ$ (c 0,534, CH₃OH).

Quando se trata depois esta substância com um anidrido em piridina é possível obter os compostos seguintes, de acordo com o exemplo 42:

anidrido acético	5'-acetato de 2',3'-didesidro-2',3'- -didesoxi-N-(dimetil-amino)metileno citidina
anidrido propiônico	5'-propanoato de 2',3'-didesidro-

	-2',3'-didesoxi-N-(dimetil-amino)-metileno/citidina
anidrido 2-metil-propionico	5'-(2-metil-propanoato) de 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-N-(dimetil-amino)metileno/citidina
anidrido butanico	5'-butanoato de 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-N-(dimetil-amino)metileno/citidina
anidrido palmítico	5'-palmitoato de 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-N-(dimetil-amino)metileno/citidina
anidrido esteárico	5'-estearato de 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-N-(dimetil-amino)metileno/citidina
anidrido benzóico	5'-benzoato de 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-N-(dimetil-amino)metileno/citidina
anidrido fenil-acético	5'-fenil-acetato de 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-N-(dimetil-amino)metileno/citidina.

Quando se expõe cada um destes compostos a um gel de sílica obtem-se o correspondente 5'-éster de 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina.

4

Exemplo 51

Durante a noite agitou-se à temperatura ambiente uma mistura de 2,09 gramas (0,010 mole) de 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina, 5,10 g (0,050 mole) de anidrido acético e de 50 ml de etanol absoluto. Evaporou-se até à secura a solução homogênea sob vácuo. Triturou-se o produto sólido com éter para proporcionar 2,2 g de N-acetil 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina sólido, P.F. $> 350^{\circ}\text{C}$.

Exemplo 52

Durante a noite agitou-se à temperatura ambiente uma mistura de 2,09 g (0,010 mole) de 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina, 6,50 g (0,050 mole) de anidrido propiônico e 50 ml de etanol absoluto. Evaporou-se até à secura a solução homogênea, sob vácuo. Triturou-se o sólido com éter/hexano para proporcionar 2,2 g de N-propanoil-2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina sob a forma sólida, P.F. $168-170^{\circ}\text{C}$ (mole), 300°C com decomposição; $\lambda_{\text{D}}^{25} + 101^{\circ}$ (c 0,59, MeOH).

Exemplo 53

Durante a noite agitou-se à temperatura ambiente uma mistura de 2,09 g (0,010 mole) de 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina, 7,91 g (0,050 mole) de anidrido 2-metil-propiônico e de 50 ml de etanol absoluto. Evaporou-se a solução homogênea até à secura, tritureu-se o resíduo com éter/hexano, 1:1, para propor-

cionar 2,1 g de N-2-metil-propanoil-2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina, no estado sólido e branco, P.F. 68-70°C (mole), 285°C (decomposição); $[\alpha]_D^{25} + 78^\circ$ (c 0,57, MeOH).

Exemplo 54

Durante a noite agitou-se à temperatura ambiente uma mistura de 2,09 gramas (0,010 mole) de 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina, 7,91 g (0,050 mole) de anidrido butanóico e 50 ml de etanol absoluto. Evaporou-se a solução homogênea até à secura. Triturou-se o resíduo com éter para proporcionar 2,4 g de N-butanóil-2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina, no estado sólido e branco, P.F. 112-115°C (funde), 320°C (decomposição); $[\alpha]_D^{25} + 82^\circ$ (c 0,47, MeOH).

Exemplo 55

Por um processo análogo ao do exemplo 54, quando se trata 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina com uma solução de anidrido palmítico em etanol absoluto pode obter-se N-palmitoil-2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina.

Exemplo 56

Por um processo análogo ao do exemplo 54, quando se trata 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina com uma solução de anidrido esteárico em etanol absoluto pode obter-se N-estearoil-2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina.



Exemplo 57

Por um processo análogo ao do exemplo 54, quando se trata 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina com uma solução de anidrido benzóico em etanol absoluto, pode obter-se N-benzoil-2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina.

Exemplo 58

Por um processo análogo ao do exemplo 54, quando se trata 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina com uma solução de anidrido fenil-acético em etanol absoluto pode obter-se N-benzoil-2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina.

Exemplo 59

É possível preparar comprimidos por processos convencionais utilizando os seguintes ingredientes:

A. <u>Ingredientes</u>	<u>mg/Pastilhas</u>
1. Composto de fórmula geral I	0,10
2. Lactose anidra	149,25
3. Óxido vermelho de ferro #7067	0,15
4. Celulose microcristalina (Avicel PH-102)	40,0
5. Croscarmelose de sódio, tipo A	8,40
6. Estearato de magnésio	2,10
Total	<u>200,00 mg</u>

<u>B. Ingredientes</u>	<u>mg/Pastilhas</u>
1. Composto de fórmula geral I	5,00
2. Lactose anidra	144,20
3. FD&C Azul #1 Lake	0,10
4. Celulose microcristalina (Avicel PH-102)	40,0
5. Croscarmelose de sódio, tipo A	8,40
6. Estearato de magnésio	<u>2,30</u>
Total	200,00 mg

Exemplo 60

É possível preparar um pó esteril para injeções aplicando técnicas convencionais de liofilização, utilizando os ingredientes seguintes:

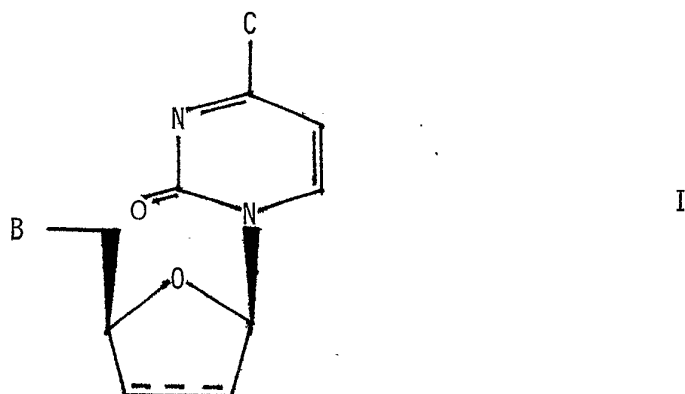
<u>Ingredientes</u>	<u>mg/frasco</u>
1. Composto de fórmula geral I	10,00
2. Manitol	50,00
3. Ácido clorídrico (1% v/v)	
4. Água para injeções	

Nota:

1. Utiliza-se a solução de ácido clorídrico para ajustar o pH da solução total antes de liofilização.
2. A água para injeções é quase totalmente evaporada durante a liofilização.

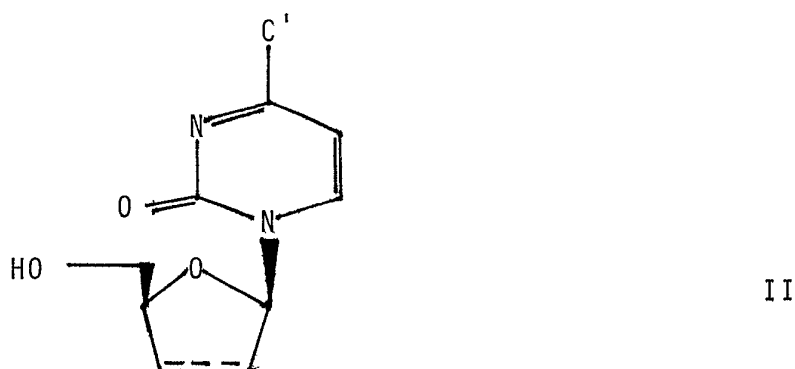
REIVINDICAÇÕES

1. - Processo para a preparação de compostos de fórmula geral



na qual a ligação a tracejado é eventual; B representa um grupo OH ou um grupo de fórmula geral $OC(O)R$; C representa um grupo de fórmula geral $NHC(O)R_1$ ou $N=CH-NR_2R_3$ nas quais R_1 , R_2 e R_3 representam, independentemente, um grupo alquilo, alcoxi-alquilo, aralquilo, arilóxi-alquilo ou arilo de cadeia linear ou ramificada, caracterizado pelo facto de:

a) de se fazer reagir um composto de fórmula geral

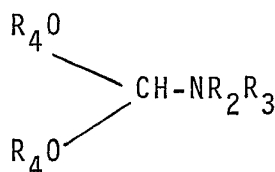


4

na qual a ligação a tracejado é eventual e C' representa um grupo NH_2 ou um grupo de fórmula geral $\text{N}=\text{CH}-\text{NR}_2\text{R}_3$ com um aminoácido de fórmula geral $(\text{RCO})_2$ ou um halogeneto da fórmula geral RCOX

na qual R tem o significado definido antes e X representa um átomo de halogênio;

b) se fazer reagir um composto de fórmula geral II, na qual C' representa um grupo NH_2 , com um composto de fórmula geral



na qual R_4 representa um grupo alquilo inferior e R_2 e R_3 têm o significado definido antes, e, se necessário, de se hidrogenar a ligação tracejada presente num composto de fórmula geral I obtido e/ou de se hidrolisar seletivamente um grupo éster B ou um grupo de base Schiff C num composto de fórmula geral I obtido.

2. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se fazer reagir 2',3'-dedisidro-2'-3'-didesoxi-cidina ou 2',3'-didesoxi-citidina com um anidrido de fórmula geral $(\text{RCO})_2$ no seio de um dissolvente alcoólico, para se obter um composto de fórmula geral I na qual B representa um grupo OH e C representa



um grupo OH e C representa um grupo de fórmula geral NHC(O)R .

3. - Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo facto de no conjunto de fórmula geral II a ligação tracejada estar ausente.

4. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se fazer reagir o composto de fórmula geral II com um composto de fórmula geral $(\text{RCO})_2\text{O}$ ou RCOX na qual R representa um grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-pentadecilo, n-heptadecilo, fenilo ou benzilo.

5. - Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações de 1 a 4, para a preparação de N-butanoil-2',3'-didesoxicitidina, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais independentemente substituídos.

6. - Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações de 1 a 4 para a preparação de:

N-acetil-2',3'-didesoxicitidina;

N-propanoil-2',3'-didesoxicitidina;

N-(2-metil-propanoil)-2',3'-didesoxicitidina;

N-palmitoil-2',3'-didesoxicitidina;

N-estearoil-2',3'-didesoxicitidina;

N-benzoil-2',3'-didesoxicitidina;

N-(fenilacetil)-2',3'-didesoxicitidina;

2',3'-didesoxi-N-[(dimetilamino)metileno]-citidina;

5'-acetato de N-acetil-2',3'-didesoxicitidina;

5'-propanoato de N-propanoil-2',3'-didesoxicitidina;

5'-(2-metil-propanoato) de N-(2-metilpropanoil)-2',3'-didesoxicitidina;

5'-butanoato de N-butanoil-2',3'-didesoxicitidina;

5'-palmitoato de N-palmitoil-2',3'-didesoxicitidina;

5'-estearato de N-estearoil-2',3'-didesoxicitidina;

5'-benzoato de N-benzoil-2',3'-didesoxicitidina;

5'-(fenilacetato) de N-(fenilacetil)-2',3'-didesoxicitidina;

5'-butanoato de 2',3'-didesoxi-N-[(dimetilamino)metileno]citidina;

5'-palmitato de 2',3'-didesoxi-N-[(dimetilamino)metileno]citidina;

5'-estearato de 2',3'-didesoxi-N-[(dimetilamino)metileno]citidina;

5'-benzoato de 2',3'-didesoxi-N-[(dimetilamino)metileno]citidina;

5'-acetato de 2',3'-didesoxi-N-[(dimetilamino)metileno]citidina;

5'-propanoato de 2',3'-didesoxi-N-[(dimetilamino)metileno]citidina;

5'-(2-metilpropanoato) de 2',3'-didesoxi-N-[(dimetilamino)metileno]citidina;

5'-(fenilacetato) de 2',3'-didesoxi-N-[(dimetilamino)metileno]citidina;



leno7 citidina, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

7. - Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações de 1 a 4 para a preparação de:

N-acetil-2',3'-desidro-2',3'-didesoxicitidina;

N-(2-metil-propanoil)-2',3'-didesidro-2',3'-didesoxicitidina;

N-propanoil-2',3'-didesidro-2',3'-didesoxicitidina;

N-palmitoil-2',3'-didesidro-2',3'-didesoxicitidina;

N-estearoil-2',3'-didesidro-2',3'-didesoxicitidina;

N-butanoil-2',3'-didesidro-2',3'-didesoxicitidina;

N-benzoil-2',3'-didesidro-2',3'-didesoxicitidina;

N-(fenilacetil)-2',3'-didesidro-2',3'-didesoxicitidina;

5'-acetato de N-acetil-2',3'-didesidro-2',3'-didesoxicitidina;

5'-propanoato de N-prppanoil-2',3'-didesidro-2',3'-didesoxicitidina;

5'-(2-metilpropanoato) N-(2-metilpropanoil)-2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina;

5'-butanoato de N-butanoil-2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-citidina;

5'-palmitoato de N-palmitoil-2',3'-didesidro-2',3'-didesoxicitidina;

5'-estearato de N-estearoil-2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-

soxicitidina;

5'-benzoato de N-benzoil-2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi
citidina;

5'-(fenilacetato) da N-(fenilacetil)-2',3'-didesidro-2',
3'-didesoxicitidina;

2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-N- ζ (dimetilamino)metile-
no- γ -citidina;

5'-acetato de 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-N- ζ (dime-
tilamino)metileno- γ -citidina;

5'-propanoato de 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-N- ζ (di-
metilamino)metileno- γ -citidina;

5'-(2-metil-propanoato) de 2',3'-didesidro-2',3'-dide-
soxi-N- ζ (dimetilamino)metileno- γ -citidina;

5'-butanoato de 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-N- ζ (dime-
tilamino)metileno- γ -citidina;

5'-(fenilacetato) de 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-N-
- ζ (dimetilamino)metileno- γ -citidina;

5'-palmitato de 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-N- ζ (dime-
tilamino)metileno- γ -citidina;

5'-estearato de 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-N- ζ (dime-
tilamino)metileno- γ -citidina;

5'-benzoato de 2',3'-didesidro-2',3'-didesoxi-N- ζ (dime-
tilamino)metileno- γ -citidina, caracterizado pelo facto de se uti-
lizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

8. - Processo para a preparação de composições farmacêuticas ,



caracterizado pelo facto de se misturar como ingrediente activo um composto de fórmula geral I, preparado de acordo com a reivindicação 1, ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, como ingrediente activo, com um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Lisboa, 7 de Outubro de 1988
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

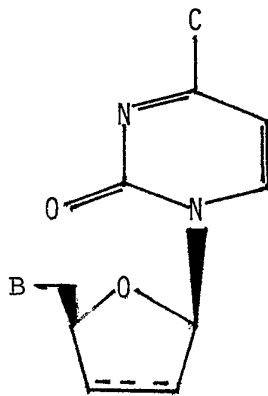




R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS
DE DIDESOXI-CITIDINA E DE COMPOSIÇÕES
FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM" I

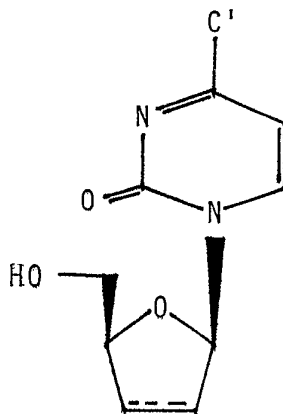
Descreve-se um processo para a preparação de compostos
de fórmula geral



I

caracterizado pelo facto :

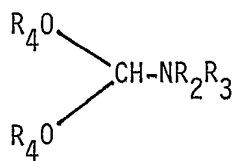
a) de se fazer reagir um composto de fórmula geral



II

com um anidrido de fórmula geral RCOX

ou b) de se fazer reagir um composto de fórmula geral II, na qual C' representa um grupo NH₂, com um composto de fórmula geral



e, se necessário, de se hidrogenar a ligação tracejada presente num composto de fórmula geral I obtido e/ou de se hidrolisar selectivamente um grupo éster B ou um grupo acilamido ou um grupo de base Schiff C num composto de fórmula geral I obtido.

Os compostos assim obtidos possuem actividade contra retrovírus, em especial HIV.

Lisboa, 7 de Outubro de 1988
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

COMPOSTO 2a

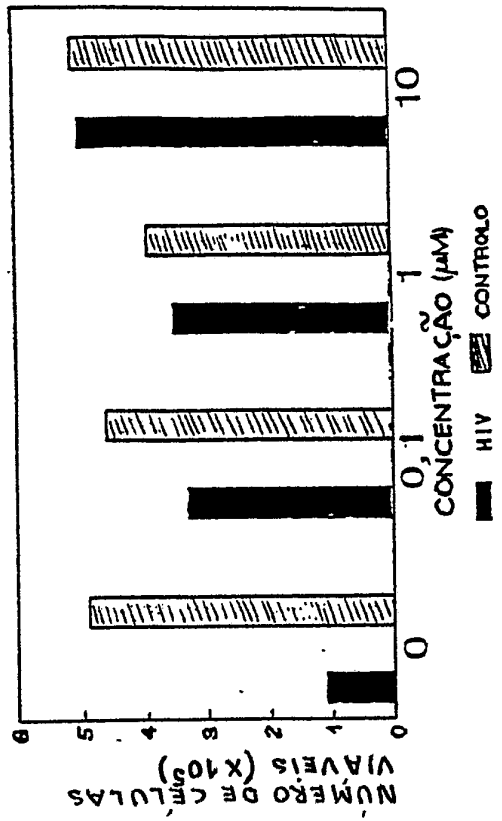


Figura 2

COMPOSTO 1a

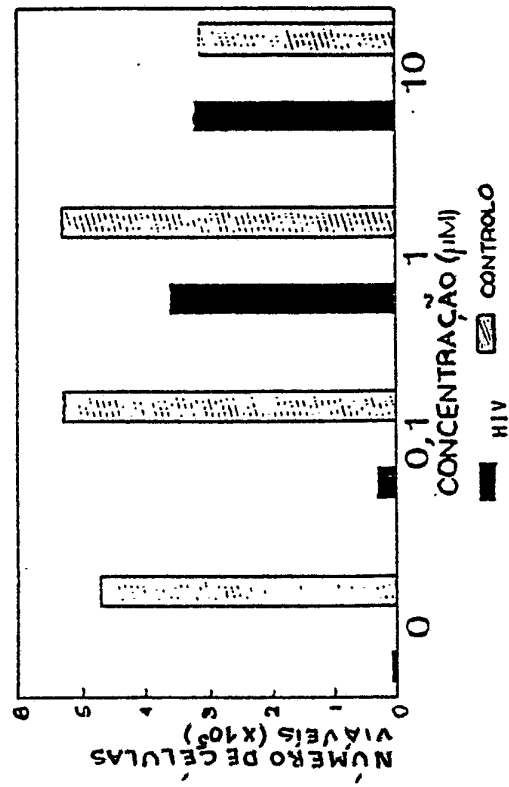


Figura 1

5

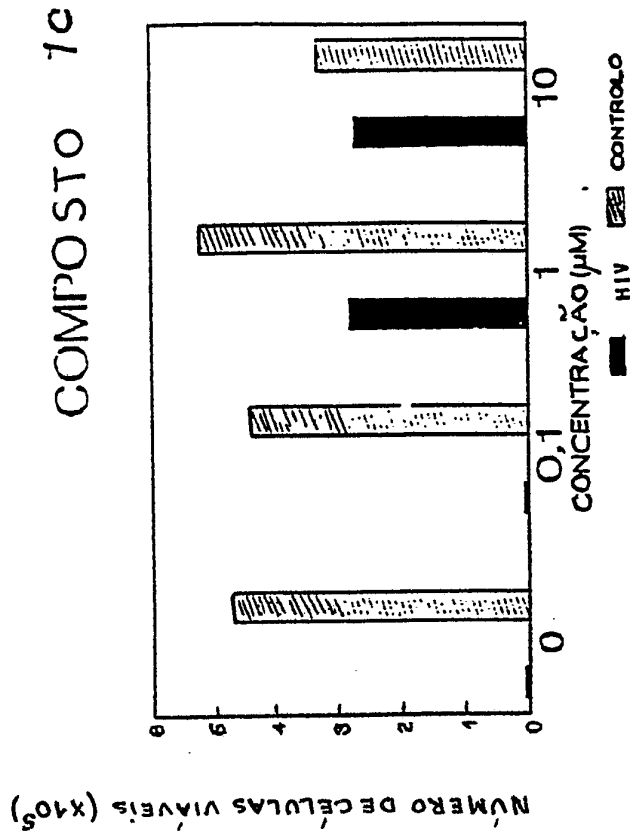


Figura 3

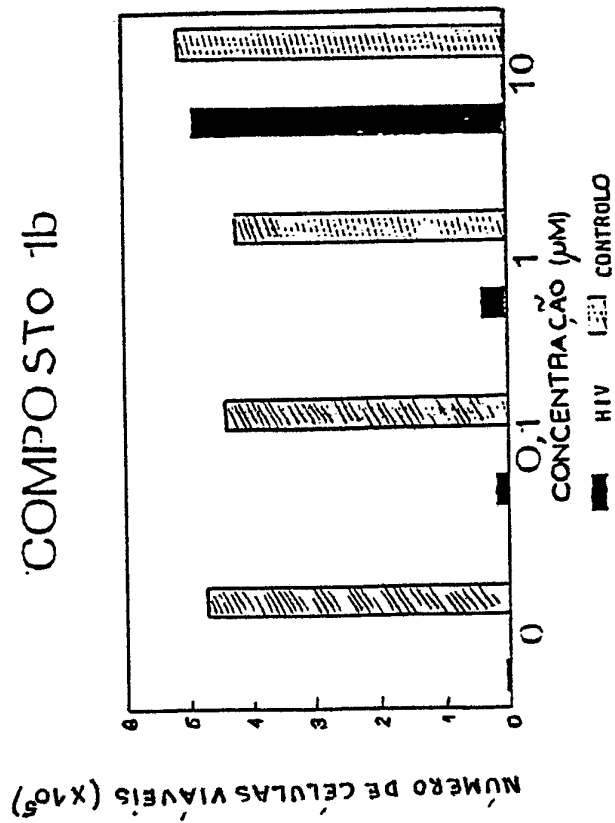


Figura 4

NÚMERO DE CÉLULAS VIÁVEIS ($\times 10^5$)

COMPOSTO 2c

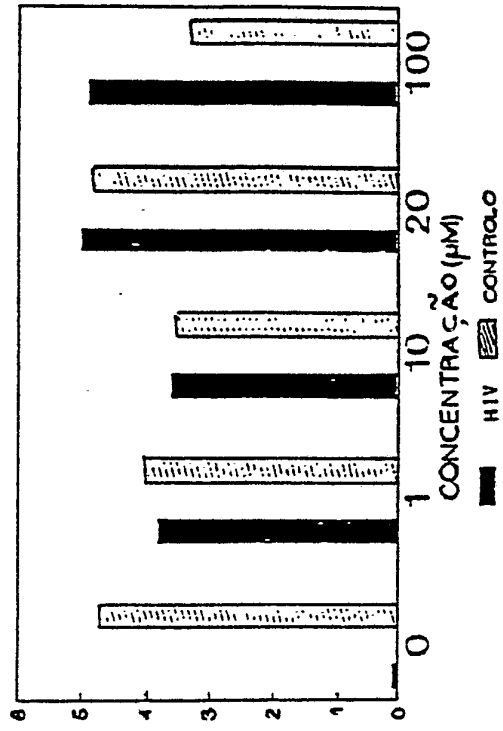


Figura 5