

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 329 428**

⑮ Int. Cl.:

C07H 19/067 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **98109318 .0**

⑯ Fecha de presentación : **22.05.1998**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **0882734**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **09.12.1998**

⑭ Título: **Derivados de 5'-deoxi-citidina.**

⑬ Prioridad: **02.06.1997 EP 97108791**

⑮ Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
4070 Basel, CH

⑮ Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.11.2009

⑯ Inventor/es: **Hattori, Kazuo;**
Ishikawa, Tohru;
Ishitsuka, Hideo;
Kohchi, Yasunori;
Oikawa, Nobuhiro;
Shimma, Nobuo y
Suda, Hitomi

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.11.2009

⑯ Agente: **Isern Jara, Jorge**

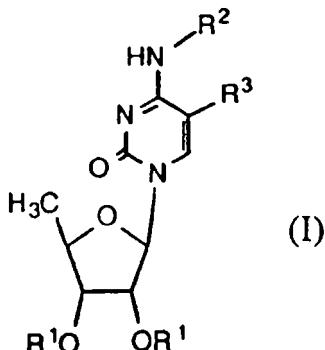
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de 5'-deoxi-citidina.

5 El presente invento se refiere a nuevos derivados de 5'-deoxi-citidina, composiciones farmacéuticas, un equipo respectivo para asistir a un suministro de 5-fluorouracil de modo selectivo a tejidos tumorales y procedimiento para la fabricación de los nuevos derivados de 5'-deoxi-citidina.

10 Mas particularmente el presente invento se refiere a nuevos derivados de 5'-deoxi-citidina representados por la fórmula general (I),



en donde R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo elegido entre acetilo, propionilo, benzoilo, toluoilo, glicilo, alanilo, β-alanilo, valilo, lisilo; R² es un átomo de hidrógeno, o grupo -CO-OR⁴ [en donde R⁴ es un grupo hidrocarbúrico lineal o ramificado, saturado o no saturado, constituido por uno a quince átomos de carbono, o un grupo de la fórmula -(CH₂)_n-Y (en donde Y es ciclohexilo o fenilo; n es un número entero de 0 a 4)]; R³ es un átomo de hidrógeno, bromo, yodo, trifluorometilo, etilo, propilo, ciano, vinilo, 1-clorovinilo, etinilo, prop-1-inilo, but-1-inilo, pent-1-inilo, hex-1-inilo, o bromoetinilo; con la condición de que R² y R³ no significan un átomo de hidrógeno al mismo tiempo.

35 Si bien 5-fluorouracil (5-FU) o sus derivados son clínicamente útiles agentes antitumorales para el tratamiento de varios tumores sólidos, en general todavía no son satisfactorios en términos de eficacia y seguridad. Estos inconvenientes se deben principalmente a rápida inactivación de 5-FU mediante dihidropirimidin dehidrogenasa (DPD) y/o el suministro insatisfactorio de 5-FU a tejidos tumorales con respecto a selectividad del tumor. Se ha expuesto ya los intentos para mejorar la actividad antitumoral de 5-FU o sus derivados mediante inhibición de DPD: la coadministración de 5-FU o su derivado con un inhibidor de DPD tal como uracilo [USP 4-328.229], 5-etiniluracilo [WO92/04901], 5-cloro-2,4-dihidropiridina [USP 5.525.603], etc. Esta coadministración resultó en mejora de la actividad antitumoral de 5-FU o sus derivados, pero el perfil de seguridad no fue así mejorado debido a insuficiente selectividad en el suministro del inhibidor de DPD a tejidos tumorales (como consecuencia, el nivel de 5-FU aumentó tanto en tumor como en plasma).

45 Por contra, de conformidad con el presente invento se ha encontrado que la co-administración de un nuevo derivado de 5'-deoxi-citidina representado por la fórmula general (I) con 5-FU o su derivado resulta en el suministro mejorado de modo significante de 5-FU selectivamente a tejidos tumorales en comparación con la combinación de 5-FU o su derivado con un inhibidor de DPD conocido tal como 5-etiniluracilo, y muestra actividad antitumoral significantemente mejorada en modelos de xenotransplante de cáncer humano.

50 A continuación se explica con mas detalle los grupos respectivos de la fórmula general (I):

55 Explicación de R¹:

R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo elegido entre acetilo, propionilo, benzoilo, toluoilo, glicilo, ananilo, β-alanilo, valilo, lisilo.

60 Explicación de R²:

R² es un átomo de hidrógeno, o grupo -CO-OR⁴ [en donde R⁴ es un grupo hidrocarbúrico lineal o ramificado, saturado o no saturado, constituido por uno a quince átomos de carbono, o un grupo de la fórmula -(CH₂)_n-Y (en donde Y es ciclohexilo o fenilo); n es un número entero de 0 a 4)]

En el grupo anterior R⁴, el término “un grupo hidrocarbúrico lineal o ramificado, saturado o no saturado, constituido por uno a quince átomos de carbono” de preferencia significa metilo, etilo, n-propilo, 1-isopropil-2-metilpropilo, 1,1,2-trimetil-propilo, n-butilo, isobutilo, 2-ethylbutilo, 3,3-dimetilbutilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, 2-propilpentilo, n-hexil, 2-ethylhexilo, n-heptilo, n-octilo, alilo, 2-buten-1-ilo, 3-buten-1-ilo, 3-penten-1-ilo, 4-penten-1-ilo, 3-hexen-1-ilo, 4-hexen-1-ilo, 5-hexen-1-ilo, n-tridecilo y similares.

El término “un grupo de la fórmula -(CH₂)_n-Y (en donde Y es ciclohexilo o fenilo; n es un número entero de 0 a 4)” significa, de preferencia, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, 2-ciclohexiletilo, 3-ciclohexilpropilo, 4-ciclohexil-butilo, fenilo, bencilo, fenetilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo y similares. En la modalidad mas preferida de los compuestos de conformidad con el presente invento, R⁴ significa n-propilo, n-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-ethylbutilo, feniletilo, y ciclohexilmetilo.

Explicación de R³:

R³ es un átomo de hidrógeno, bromo, yodo, trifluorometilo, etilo, propilo, ciano, vinilo 1-clorovinilo, etinilo, prop-1-inilo, but-1-inilo, pent-1-inilo, hex-1-inilo o bromoetinilo; con la condición de que R² y R³ no signifiquen un átomo de hidrógeno al mismo tiempo.

Derivados preferidos de 5'-deoxi-citidina del presente invento son:

5'-deoxi-5-etinilcitidina,

5'-deoxi-5-prop-1-inilcitidina,

5-but-1-inil-5'-deoxicitidina,

5'-deoxi-5-pent-1-inilcitidina,

5'-deoxi-5-hex-1-inilcitidina,

5'-deoxi-5-yodocitidina,

5-bromo-5'-deoxicitidina,

5-(1-clorovinil)-5'-deoxicitidina,

5'-deoxi-5-vinilcitidina,

5'-deoxi-5-trifluorometilcitidina,

5-ciano-5'-deoxicitidina,

5'-deoxi-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina,

5'-deoxi-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)-5-prop-1-inilcitidina,

5-but-1-inil-5'-deoxi-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina,

5'-deoxi-5-pent-1-inil-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina,

5'-deoxi-5-hex-1-inil-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina,

5'-deoxi-5-iodo-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina,

5-bromo-5'-deoxi-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina,

5-(1-clorovinil)-5'-deoxi-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina,

N⁴-(etoxicarbonil)-5'-deoxi-5-vinilcitidina,

5'-deoxi-N⁴-(n-propoxicarbonil)-5-vinilcitidina,

N⁴-(n-butoxicarbonil)-5'-deoxi-5-vinilcitidina,

5'-deoxi-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)-5-vinilcitidina,

ES 2 329 428 T3

N⁴-(benziloxicarbonil)-5'-deoxi-5-vinilcitidina,
5'-deoxi-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)-5-trifluorometilcitidina,
5-ciano-5'-deoxi-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina,
5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(metoxicarbonil)citidina,
5'-deoxi-N⁴-(etoxicarbonil)-5-etinilcitidina,
5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(n-propoxicarbonil)citidina,
5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(isopropoxicarbonil)citidina,
N⁴-(n-butoxicarbonil)-5'-deoxi-5-etinilcitidina,
5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(isobutoxicarbonil)citidina,
5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina,
5'-deoxi-5-etinil-N⁴-[(2-propilpentiloxi)carbonil]citidina,
5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(isopentiloxicarbonil)citidina,
5'-deoxi-5-etinil-N⁴-[(2-metilpentiloxi)carbonil]citidina,
5'-deoxi-5-etinil-N⁴-[(3-metilpentiloxi)carbonil]citidina,
5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(n-hexiloxicarbonil)citidina,
5'-deoxi-N⁴-[(2-etylbutil)oxicarbonil]-5-etinilcitidina,
5'-deoxi-N⁴-[(2-etylhexil)oxicarbonil]-5-etinilcitidina,
5'-deoxi-5-etinil-N⁴-[(2-feniletoxi)carbonil]citidina,
N⁴-(ciclohexiloxicarbonil)-5'-deoxi-5-etinilcitidina,
N⁴-[(ciclohexilmethoxi)carbonil]-5'-deoxi-5-etinilcitidina,
5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(neopentiloxicarbonil)citidina,
5'-deoxi-N⁴-[(3,3-dimetilbutoxi)carbonil]-5-etinilcitidina,
2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(n-propoxicarbonil)citidina
2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina
2',3'-di-O-acetyl-N⁴-(etoxicarbonil)-5'-deoxi-5-vinilcitidina
2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxi-N⁴-(n-propoxicarbonil)-5-vinilcitidina,
2',3'-di-O-acetyl-N⁴-(n-butoxicarbonil)-5'-deoxi-5-vinilcitidina,
2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxi-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)-5-vinilcitidina,
2',3'-di-O-acetyl-N⁴-(benziloxicarbonil)-5'-deoxi-5-vinilcitidina,
5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(n-decilioxicarbonil)citidina,
5'-deoxi-5-etinil-N⁴-[(2,6-dimetilciclohexiloxi)-carbonil]citidina,
5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(benziloxicarbonil)citidina,
5'-deoxi-5-etinil-N⁴-[(1-isopropil-2-metil-propoxi)carbonil]citidina,
5'-deoxi-5-etinil-N⁴-[(3-metoxibenziloxi)-carbonil]citidina.

Los nuevos derivados de 5'-deoxi-citidina representados por la fórmula (I) pueden producirse de conformidad con los métodos siguientes. En el proceso siguiente A-F, P¹ representa un grupo protector hidroxi tal como acetilo, benzoilo, trimetilsililo, ter-butildimetilsililo y similares.

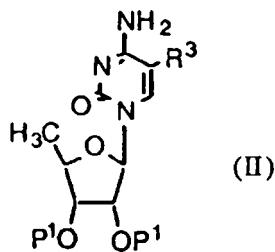
5

Procedimiento A

Los compuestos representados por la fórmula (I) en donde R¹, R² y R³ son como se ha definido antes pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (II)

10

15



20

25

[en donde P¹ es un grupo hidroxi-protector, y R³ es como se ha definido antes]

30

con un compuesto representado por la fórmula general (III),



35

[en donde R⁴ es como se ha definido antes; X es cloro o bromo], en presencia de aceptor de ácido, seguido, de ser necesario, por separación del (de los), grupo(s) protector(es).

45

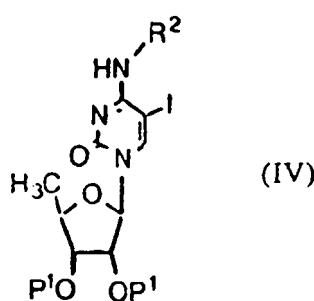
Procedimiento B

40

Los compuestos representados por la fórmula (I), en donde R¹ y R² son como se ha definido antes y R³ es vinilo, 1-clorovinilo, etinilo, prop-1-inilo, but-1-inilo, pent-1-inilo, hex-1-inilo, o bromoetinilo, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (IV).

50

55



60

[en donde P¹ y R² son como se ha definido antes],

con un derivado de acetileno o vinilo en presencia de un catalizador de paladio, seguido, de ser necesario, mediante separación del (de los) grupo(s) protectores.

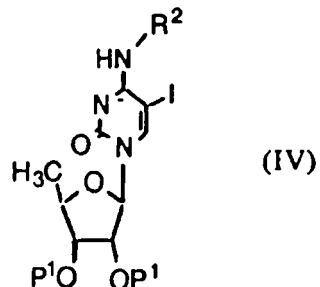
65

ES 2 329 428 T3

Procedimiento C

Los compuestos representados por la fórmula (I), en donde R¹ y R² son como se ha definido antes y R³ es un grupo ciano, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (IV)

5



[en donde P¹ y R² son como se ha definido antes],

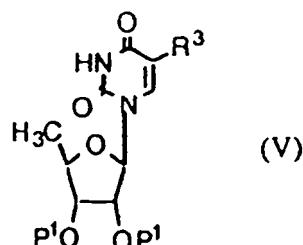
con un cianuro de metal alcalino, seguido, de ser necesario, de separación del (de los) grupo(s) protectores.

25

Procedimiento D

Los compuestos representados por la fórmula (I), en donde R¹ y R³ son como se ha definido antes y R² es un átomo de hidrógeno, pueden prepararse también haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (V)

30



45 [en donde P¹ y R³ son como se ha definido antes],

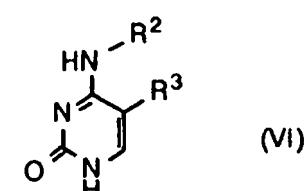
con cloruro de fósforilo en presencia de un acceptor de ácido, seguido de tratamiento con amoniaco seguido, de ser necesario, mediante separación del (de los) grupo(s) protectores.

50

Procedimiento E

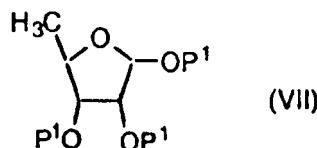
Los compuestos representados por la fórmula (I), en donde R¹, R² y R³ son como se ha definido antes, pueden prepararse también acoplando un compuesto representado por la fórmula (VI)

55



[en donde R² y R³ son como se ha definido antes],

con un compuesto representado por la fórmula (VII)



10

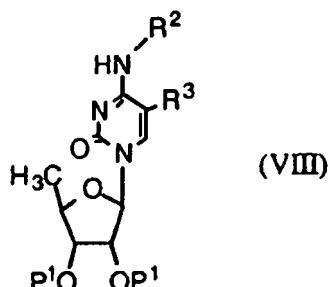
[en donde P¹ es como se ha definido antes],

15 en presencia de catalizador de ácido Lewis, seguido, de ser necesario, mediante separación del (de los) grupo(s) protectores.

Procedimiento F

20 Los compuestos representados por la fórmula (I), en donde R³ es vinilo, 1-clorovinilo, R¹ y R² son como se ha definido antes pueden prepararse mediante hidrogenación catalítica de un compuesto un compuesto representado por la fórmula (VIII)

25



30

35 [en donde P¹ es un radical hidroxi-protector, R³ es un radical etinilo o 1-cloroetinilo, y R² es como se ha definido antes], con catalizador Lindlar, seguido, de ser necesario, mediante separación del (de los) grupo(s) protectores.

40

A continuación se expondrán con mas detalle procedimientos para producir nuevos derivados de 5'-deoxi-citidina representados por la fórmula (I) de conformidad con el presente invento.

45 Procedimiento A

Ejemplos específicos de compuestos representados por la fórmula general (II) incluyen:

50 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxi-5-ethinylcitidina,

2',3'-bis-O-(ter-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-ethinyl-citidina,

2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxi-5-prop-1-inilcitidina,

55 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-prop-1-inilcitidina,

2',3'-di-O-acetyl-5-but-1-inil-5'-deoxicitidina,

60 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5-but-1-inil-5'-deoxicitidina,

2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxi-5-pent-1-inilcitidina,

2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-pent-1-inilcitidina,

65 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxi-5-hex-1-inilcitidina,

2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-hex-1-inilcitidina,

2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxi-5-yodocitidina,
 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-yodocitidina,
 5 2',3'-di-O-acetyl-5-bromo-5'-deoxicitidina,
 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5-bromo-5'-deoxicitidina,
 10 2',3'-di-O-acetyl-5-(1-clorovinil)-5'-deoxicitidina,
 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5-(1-clorovinil)-5'-deoxicitidina,
 15 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-vinilcitidina,
 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxi-5-trifluorometilcitidina,
 20 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-trifluoro-metilcitidina,
 2',3'-di-O-acetyl-5-(3-benciloxibencil)-5'-deoxicitidina,
 2',3'-di-O-acetyl-5-ciano-5'-deoxicitidina,
 25 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5-ciano-5'-deoxicitidina y similares.

25 La reacción del compuesto de la fórmula general anterior (II) con el compuesto de la fórmula general anterior (III) puede llevarse a cabo en un disolvente tal como piridina, dioxano, tetrahidrofurano, a cetonitrilo, cloroformo, diclorometano y similares en presencia de un aceptor de ácido tal como trietilamina, piridina, picolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, lutidina y similares. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura entre 0 y 30°C.

30 El(los) grupo(s) protector(es) pueden separarse, de ser necesario, después de la reacción con los procedimientos conocidos por los expertos en el arte, por ejemplo mediante hidrólisis básica o acídica, o tratamiento con anión de fluoruro.

35 Procedimiento A

Ejemplos específicos de compuestos representados por la fórmula general (IV) incluyen:

40 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-yodo-N⁴-(metoxicarbonil)citidina,
 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-N⁴-(etoxi-carbonil)-5-yodocitidina,
 45 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-yodo-N⁴-(n-propoxicarbonil)-citidina,
 N⁴-(n-butoxicarbonil)-2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-yodocitidina,
 50 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-yodo-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)-citidina,
 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-yodo-N⁴-(isopentiloxicarbonil)-citidina,
 55 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-yodo-N⁴-(n-hexiloxicarbonil)-citidina,
 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-N⁴-[(2-etil-butil)oxicarbonil]-5-yodocitidina,
 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-yodo-N⁴-[(2-feniletoxi)-carbonil]citidina,
 60 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-N⁴-[(ciclohexilmethoxy)carbonil]-5'-deoxi-5-yodocitidina,
 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-yodo-N⁴-(neopentiloxicarbonil)citidina,
 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-N⁴-[(3,3-dimetilbutoxi)-carbonil]-5-yodocitidina,
 65 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxi-5-iodo-N⁴-(etoxicarbonil)-citidina,
 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxi-5-iodo-N⁴-(n-propoxicarbonil)citidina
 2',3'-di-O-acetyl-N⁴-(n-butoxicarbonil)-5'-deoxi-5-yodocitidina,
 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxi-5-iodo-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina, y similares

ES 2 329 428 T3

Ejemplos específicos de los derivados de acetileno o vinilo utilizados para esta reacción de acoplamiento son trimetilsilil acetileno, ter-butildimethylsilyl acetileno, 1-butina, 1-pentina, 1-heptina, 1-hexina, 3-metil-1-butina, 3,3-dimetil-1-butina, ciclohexilacetileno, fenilacetileno, 3-fenil-1-propina, tri-n-butil(vinil)estannano y similares.

5 La reacción de acoplamiento de un compuesto representado por la fórmula (IV) con un derivado de acetileno puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador de paladio tal como bis(trifenilfosfina)paladio (II) cloruro-cobre (I) yodo, bis(trifenilfosfina)paladio (II) acetato-cobre (I) yodo y similares.

10 La reacción de acoplamiento de un compuesto representado por la fórmula (IV) con un derivado de vinilo puede llevarse a cabo en presencia de catalizador de paladio tal como tris(dibencilidenacetona)dipaladio, tetrakis(tri-fenil-fosfina)paladio, bis(acetonitrilo)paladio (II) cloruro en presencia de tri-2-furilfosfina, trifenilfosfina y similares.

15 Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente tal como cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilformamida y similares. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura entre 0 y 80°C, de preferencia entre 10 y 60°C.

Procedimiento C

20 La reacción del compuesto de la fórmula general anterior (IV) con cianuro de metal alcalino tal como cianuro sódico, cianuro potásico, etc. puede llevarse a cabo en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo y similares. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura entre 0 y 100°C, de preferencia entre 10 y 30°C.

25 Procedimiento D

Ejemplos específicos de los compuestos representados por la fórmula general (V) incluyen:

30 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-eticinil-uridina,

2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-prop-1-iniluridina,

2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5-but-1-inil-5'-deoxiuridina,

35 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-pent-1-iniluridina,

2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-hex-1-iniluridina,

40 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-yodouridina,

5-bromo-2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxiuridina,

2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5-(1-clorovinil)-5'-deoxiuridina,

45 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-viniluridina,

2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-trifluorometiluridina,

50 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5-ciano-5'-deoxiuridina.

Los materiales de partida expuestos antes pueden prepararse a partir de los derivados de uracilo conocidos 5-sustituidos con el método similar al procedimiento E en donde se utiliza el derivado de uracilo 5-sustituido en lugar 55 del derivado de glicosina 5-sustituido.

La reacción del compuesto de la fórmula general anterior (V) con cloruro de fosforilo puede llevarse a cabo en un disolvente tal como piridina, dioxano, tetrahidro-furano, acetonitrilo, cloroformo, diclorometano y similares en presencia de aceptor de ácido tal como trietilamina, piridina, picolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, lutidina, imidazol, N-metilimidazol, triazol y similares a una temperatura entre 0 y 30°C, seguido de tratamiento con amoníaco acuoso o gas amonícal en un disolvente tal como metanol, etanol, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y similares a una temperatura entre 0 y 30°C.

65 Procedimiento E

Ejemplos específicos de los compuestos representados por la fórmula general (VI) incluyen 5-eticinilcitosina, 5-prop-1-inilcitosina, 5-prop-1-inilcitosina, 5-but-1-inil-5'-deoxicitosina, 5-pent-1-inilcitosina, 5-hex-1-inilcitosina, 5-

yodocitosina, 5-bromocitosina, 5-(1-clorovinil)-citosina, 5-vinilcitosina, 5-trifluorometilcitosina, 5-(3-benziloxi-benzil)citosina, 5-cianocitosina, 5-etinil-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citosina y similares.

Ejemplos específicos de los compuestos representados por la fórmula general (VII) incluyen 5-deoxi-1,2,3-O-triacetil-D-ribofuranosida, 5-deoxi-1,2,3-O-tribenzoil-D-ribofuranosida conocidos y similares.

Un compuesto de la fórmula (VI) puede convertirse primero en el derivado de trimetilsililo con reactivo de sililación tal como hexametildisilazano, seguido de reacción de acoplamiento con un compuesto representado por la fórmula (VII) en presencia de catalizador de ácido Lewis tal como estaño-(IV)-cloruro, titanio-(IV)-cloruro y similares. Esta reacción de acoplamiento se desarrolla en un disolvente tal como acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, nitrometano, tolueno y similares, a una temperatura entre 0 y 30°C, de preferencia entre 0 y 10°C.

Procedimiento F

Ejemplos específicos de los compuestos representados por la fórmula general (VIII) incluyen

5'-deoxi-5-etinilcitolina,

5'-deoxi-N⁴-(etoxicarbonil)-5-etinilcitolina

5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(n-propoxicarbonil)citolina,

N⁴-(n-butoxicarbonil)-5'-deoxi-5-etinilcitolina,

5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citolina,

N⁴-(benciloxicarbonil)-5'-deoxi-5-etinilcitolina,

2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxi-5-etinilcitolina

2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(etoxicarbonil)-citolina,

2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(n-propoxicarbonil)citolina,

2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citolina y similares.

La hidrogenación catalítica del grupo etinilo del compuesto de fórmula (VIII) puede llevarse a cabo utilizando catalizador Lindlar de conformidad con el método conocido por los expertos en el arte [véase Synthetic Method, 1952, vol. 7, P38 (Interscience Publishers, Inc., New York)].

Los nuevos derivados de 5'-deoxi-citolina del presente invento pueden utilizarse como agente antitumoral junto con vehículos farmacéuticos fisiológicamente aceptables.

El presente invento proporciona también una composición farmacéutica que comprende un derivado de 5'-deoxi-citolina representado por la fórmula general (I) y 5-fluorouracil (5-FU) o un derivado respectivo. Con esta composición el derivado 5'-deoxi-citolina potencia el efecto antitumoral de 5-fluorouracil o su derivado suministrando una cantidad significativamente superior de 5-FU de forma selectiva a los tejidos tumorales sin aumento significante de concentración de 5-FU en plasma.

Se prefiere especialmente una composición farmacéutica que comprende 2',2'-di-O-acetyl-5'-deoxi-5-vinilcitolina y 5-fluorouracil o un derivado respectivo.

Para la combinación de un derivado de 5'-deoxi-citolina representado por la fórmula general (I) con 5-FU o un derivado respectivo para el tratamiento de cáncer con una eficacia mejorada y perfil de seguridad, el derivado de 5-FU se elige, de preferencia, del grupo constituido por:

5-fluoro-1-(2-tetrahidrofuranil)uracilo,

1-(n-hexiloxicarbonil)-5-fluorouracilo,

5'-deoxi-5-fluorouridina,

5'-deoxi-5-fluoro-N⁴-(n-propoxicarbonil)citolina,

N⁴-(n-butoxicarbonil)-5'-deoxi-5-fluorocitolina,

5'-deoxi-5-fluoro-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina,
 5'-deoxi-5-fluoro-N⁴-(isopentiloxicarbonil)citidina,
 5 5'-deoxi-5-fluoro-N⁴-(n-hexiloxicarbonil)citidina,
 5'-deoxi-N⁴-[(2-ethylbutil)oxicarbonil]-5-fluorocitidina,
 10 5'-deoxi-5-fluoro-N⁴-[(2-feniletoxi)carbonil]citidina,
 N⁴-[(ciclohexilmethoxy)carbonil]-5'-deoxi-5-fluorocitidina,
 5'-deoxi-5-fluoro-N⁴-(neopentiloxicarbonil)-citidina,
 15 5'-deoxi-N⁴-[(3,3-dimetilbutoxi)carbonil]-5-fluorocitidina,
 5'-deoxi-5-fluoro-N⁴-(3,5-dimetilbenzoil)citidina,
 20 5'-deoxi-5-fluoro-N⁴-(3,5-dichlorobenzoil)citidina,
 2'3'-di-O-acetyl-5'-deoxi-5-fluoro-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina y similares.

Un compuesto de la fórmula (I) puede administrarse solo o simultáneamente con 5-F o un derivado respectivo.

25 Así pues, la composición farmacéutica del presente invento puede obtenerse formulando un compuesto de la fórmula (I) y 5-FU o un derivado respectivo en un solo preparado o puede proporcionarse en forma de dos preparados individuales separados.

30 Una composición farmacéutica de la fórmula (I) puede administrarse antes o simultáneamente con la administración de 5-FU o un derivado respectivo; de preferencia, dentro de 3 horas antes o simultáneamente con la administración de 5-FU o un derivado respectivo.

35 En la composición farmacéutica del presente invento que comprende 5-FU o un derivado respectivo y un derivado de 5'-deoxi-citidina representado por la fórmula general (I), la relación molar apropiada de dos componentes es de alrededor de 0,001-10 moles, de preferencia 0,002-0,5 mol de un compuesto de la fórmula (I) por mol de 5-FU o su derivado.

40 El presente invento proporciona también un equipo que comprende una composición farmacéutica (componente A) contenido un compuesto de la fórmula (I) y una composición farmacéutica (componente B) contenido 5-FU o un derivado respectivo.

45 Así pues, el presente invento se refiere también a composiciones farmacéuticas de un compuesto de fórmula (I) y, opcionalmente, 5-FU o un derivado respectivo y un equipo respectivo para el tratamiento de cáncer colorectal, cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer de pulmón, cáncer cervical, cáncer de vejiga y otras enfermedades malignas y similares.

50 Las composiciones farmacéuticas y los componentes A y B del equipo del presente invento pueden administrarse en cualquier forma, por ejemplo comprimidos, píldoras, supositorios, cápsulas, gránulos, polvos o emulsiones, etc. Los vehículos farmacéuticamente aceptables y excipientes útiles en la formulación de la composición farmacéutica del presente invento son los comúnmente utilizados. Los materiales farmacéuticamente aceptables pueden ser un material de vehículo inerte orgánico o inorgánico apropiado para administración enteral, percutánea o parenteral tal como agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles y vaselina. La composición farmacéutica proporcionada por el presente invento puede administrarse oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, soluciones, jarabes, suspensiones o elixires. La administración puede llevarse a cabo también parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones estériles, suspensiones o emulsiones; o localmente, por ejemplo en forma de soluciones, suspensiones, pomadas, polvos o aerosoles. La composición farmacéutica puede esterilizarse y/o contener otros adyuvantes tal como agentes conservantes, estabilizantes, emulgentes, agentes mejoradores del sabor, sales para variación de la presión osmótica o sustancias que actúan como tampones.

60 La composición farmacéutica puede prepararse en forma convencional.

65 Las gamas de dosificación para la composición farmacéutica del presente invento dependen de la vía de administración, la edad, peso y estado del paciente y la enfermedad particular que ha de tratarse. En el caso de administración oral, rectal o parenteral para adultos una dosis diaria aproximada está en la gama de alrededor de 1 mg a alrededor de 2,000 mg de un compuesto de fórmula (I) y de alrededor de 10 mg a alrededor de 4.000 mg de 5-FU o su derivado,

ES 2 329 428 T3

dependiendo del tipo de derivado de 5-FU utilizado. La administración oral es una vía preferida de administración de la composición farmacéutica de conformidad con el presente invento.

El suministro selectivo al tumor de 5-FU a través de la inhibición selectiva de DPD de tumor mediante un compuesto de fórmula (I) es evidente a partir de la prueba descrita que sigue.

1. Inhibición selectiva de DPD tumoral mediante el compuesto A del ejemplo 6

La actividad del compuesto A del ejemplo 6 para inhibir la actividad DPD se comparó con la del inhibidor de DPD conocido 5-etiniluracil (5-EU) en ratas desnudas BALB/c que comportan el xenoinjerto de cáncer de próstata humano PC-3. Se extirpó el hígado y tejidos tumorales de cada grupo de tres ratones a 2 y 8 horas después de la administración del compuesto A (0,5 mmol/kg) y 5-EU (0,05 μ mol/kg). La actividad DPD en estos tejidos se midió luego como se describe en otra parte (Naguib *et al.*, Cancer Research 45, 5405-5412, 1985). 5-EU inhibió la actividad DPD tanto en el hígado como en el tejido tumoral, mientras que el compuesto A inhibió fuertemente la actividad solo en el tejido tumoral (Tabla 1). Estos resultados sugieren que el compuesto A del ejemplo 6 inhibe la actividad DPD selectivamente en tejidos tumorales.

20

TABLA 1

Inhibición de actividad DPD por el compuesto A del ejemplo 6

25 Actividades DPD (pmol/mg proteína/min)

30	Tejidos	Control		5-EU		Compuesto A	
		2 h	8 h	2 h	8 h	2 h	8 h
35	Hígado	288	162	46	83	177	326
	Tumor	31	29	17	13	9	9

40

2. Aumento selectivo de niveles de 5-FU en tumores mediante el compuesto A del ejemplo 6 en ratones tratados con fluoropirimidinas

El experimento mostrado en la Tabla 2 demuestra que el compuesto A del ejemplo 6 aumenta 5-FU AUC (área bajo curva) de modo selectivo en tumores en ratones tratados con fluoropirimidinas. En este estudio, se administró fluoropirimidinas, tal como 5-FU, doxifluridina [5'-deoxi-5-fluorouridina] y capecitabina [5'-deoxi-5-fluoro-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina], a ratones desnudos BALB/c comportando el xenoinjerto de cáncer gástrico humano MKN28 en combinación con el compuesto A o 5-EU. Luego se midieron niveles de 5-FU en el plasma y tejidos tumorales a 0,25, 0,5, 2, 4 y 7 horas después de cada administración de fluoropirimidina (n = 3 ratones), y se calculó 5-FU AUC tanto en el plasma como en tejidos tumorales en ratones tratados con 5-FU, capecitabina o doxifluridina. Debido a que el aumento de los niveles de 5-FU en el plasma resulta en la toxicidad sistémica de 5-FU, 5-EU debe mejorar la eficacia y toxicidad de las fluoropirimidinas.

Por contra, el compuesto A aumenta notablemente el 5-FU AUCs solo en tejidos tumorales probablemente como resultado de la inhibición selectiva tumoral del compuesto A de la actividad DPD que cataboliza 5-FU. Por consiguiente el compuesto A del ejemplo 6 mejora la eficacia de las fluoropirimidinas con poco aumento de su toxicidad.

60

65

ES 2 329 428 T3

TABLA 2

5-FU AUC en el plasma y tumores en ratones tratados con fluoropirimidinas

	Compuestos de prueba (μ mol/kg)	Fluoropirimidinas (mmol/kg)	5-FU AUC (nmolohr/ml)	
			Plasma	Tumor
5				
10	Exp. 1			
	-	5-FU (0,3)	9,3	1,3
	Compuesto A (2)	5-FU (0,3)	9,5	6,0
	5-EU (1)	5-FU (0,3)	75	48
15		Capecitabina (1,5)	1,3	30
	Compuesto A (2)	Capecitabina (1,5)	3,1	67
	5-EU (1)	Capacitabina (1,5)	53	120
20	Exp. 2			
	-	Doxifluridina (0,75)	2,6	8,0
	Compuesto A (2)	Doxifluridina (0,75)	11	30
	5-EU (1)	Doxifluridina (0,75)	86	73
25		Capecitabina (1,5)	1,5	30
	Compuesto A (2)	Capecitabina (1,5)	3,8	76
	5-EU (1)	Capecitabina (1,5)	54	120

30

3. Mejora de actividad antitumoral de Capecitabina por el compuesto A del ejemplo 6

Se examinó el compuesto A del ejemplo 6 respecto de su actividad para mejorar la eficacia de la capecitabina en ratones desnudos BALB/c que comportan xenoinjerto de cáncer de próstata humano PC-3. El compuesto A y la capecitabina se administraron oralmente de forma simultánea o secuencial 5 días sucesivos por semana durante 3 semanas a partir del día 53 después de la inoculación del tumor cuando el tumor resultó palpable. El día 75 el volumen del tumor fue mayor y se calculó el porcentaje de la inhibición de crecimiento del tumor. Como muestra la Tabla 3, la capecitabina inhibió el crecimiento del tumor hasta una mayor extensión cuando el compuesto A se administró en combinación de forma simultánea o secuencialmente. Debido a que el compuesto A de por sí es no citotóxico (datos no mostrados), mejora la eficacia de la capecitabina inhibiendo la actividad de DPD.

TABLA 3

Mejora de la eficacia de capecitabina mediante el compuesto A del ejemplo 6

	Capeci- tabina (mmol/kg/d)	Compues- to A (μ mol/kg/d)	Cambio de volu- men de tumor (mm^3)	Inhibición crecimiento corporal tumor (%)	Supervi- vientes (g)día 75 día 75
45	-	-	981	-	-3,6 5/5
50	1,0	-	757	23	-3,4 5/5
55	1,0	1,0	323*	67	-1,8 5/5
60	1,0	1,0*	201*	80	-0,3 4/5

65 * $p < 0,05$ comparado con el grupo de control
El compuesto A se dió una hora antes de la administración de capecitabina

ES 2 329 428 T3

Los ejemplos que siguen tienen por objeto ilustrar el presente invento con mayor detalle, pero no deben entenderse, en modo alguno, limitativos de su alcance.

5 Ejemplo de referencia 1

a) *Preparación de 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxi-5-eticiluridina*

Se suspendió 5-etiniluracilo (12 g, 88,2 mmol) en una solución de sulfato amónico (570 mg, 4,3 mmol) en hexametildisilazano (240 ml). Se sometió a reflujo la suspensión durante 6 horas. Después de concentrar la mezcla reaccional bajo presión reducida se adicionó al residuo una solución de 5-deoxi-1,2,3-tri-O-acetyl-D-ribofrancosida (27,5 g, 105,8 mmol) en acetonitrilo (300 ml). Luego se adicionó a la mezcla una solución de tetracloruro estanníco anhídrico (27,6 g, 105,8 mmol) en nitrometano (60 ml) manteniendo la temperatura inferior a 0°C. Después de agitar la mezcla a 0°C durante 4 horas mas, se adicionó bicarbonato sódico y le siguió la instilación de agua. Después se agitó la mezcla durante 2 horas, se filtró la mezcla reaccional para eliminar material insoluble, el cual se lavó con acetato de etilo. Se combinaron el filtrado y las lavazas y se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. Se evaporó el filtrado bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía de gel de sílice (utilizando n-hexano:acetato de etilo = 1:2 como eluente) dió 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxi-5-eticiluridina (13,7 g, rendimiento del 48%).

20 MALDI-MS: (m/z) 359[M+Na]+, 375[M+K]+.

1H -NMR: (270MHz; $CDCl_3$): δ 1.47 (3H, d, J = 6.6), 2.10 (3H, s), 2.12 (3H, s), 3.23 (1H, s), 4.19-4.28 (1H, m), 5.01-5.05 (1H, m), 5.30-5.34 (1H, m), 5.90 (1H, d, J = 4.95), 7.57 (1H, s), 8.34 (1H, br.s).

25 b) *Preparación de 2',3'-bis-O-(ter-butildimetilsilil)-5'-deoxi-5-eticiluridina*

A una solución de 2',3'-di-O-(ter-butildimetilsilil)-5'-deoxi-5-eticiluridina (13,7 g, 40,7 mmol) disuelta en metanol (100 ml) se adicionó a gotas una solución de hidróxido sódico (3,3 g, 81,4 mmol) en agua (10 ml) con agitación a 0°C. 30 Después de agitación a 0°C durante 30 minutos mas, se ajustó la mezcla reaccional a pH7 con ácido clorhídrico 1N acuoso. Luego se evaporó la mezcla bajo presión reducida.

El residuo se disolvió en DMF (250 ml), y se adicionó a la solución, con agitación, imidazol (41,6 g, 610 mM) y ter-butildimetilclorosilano (30,7 g, 203 mmol). Se prosiguió la agitación de la mezcla durante 23 horas. Se repartió la mezcla reaccional entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se reextrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía de gel de sílice (utilizando n-hexano:acetato de etilo = 3:1 como eluente) dió 2',3'-bis-O-(ter-butildimetilsilil)-5'-deoxi-5-eticiluridina (14,9 g, rendimiento del 76%).

40 FAB-MS: (m/z) 481[M+H]+.

1H -NMR: (270MHz; $CDCl_3$): δ 0.10-0.13 (12H, m), 0.91 (18H, m), 1.40 (3H, d, J = 6.6), 3.21(1H, s), 3.58 (1H, dd, J = 4.29, 6.6), 4.08-4.17 (2H, m), 5.62(1H, d, J = 2.64), 7.68(1H, s), 8.24(1H, br.s).

45 Los compuestos que siguen se prepararon de igual modo al descrito antes utilizando los derivados de uracilo 5-sustituidos conocidos correspondientes:

50 2',3'-bis-O-(ter-butildimetilsilil)-5'-deoxi-5-trifluoro-metiluridina

FAB-MS: (m/z) 525 [M+H]+.

1H -NMR: (400MHz; $CDCl_3$): δ 0.00 (6H, s), 0.02 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.83 (9H, s), 0.83 (9H, s), 1.32 (3H, d, J = 5.9), 3.47 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.16 (1H, m), 5.54 (1H, d, J = 2.2), 7.84 (1H, s), 8.43 (1H, br.s).

55

2',3'-bis-O-(tert-butildimetilsilil)-5-(3-benciloxibencil)-5'-deoxi-uridina

FAB-MS: (m/z) 653 [M+H]+.

1H -NMR: (270MHz; $CDCl_3$): δ -0.09-0.01 (12H, m), 0.77-0.82 (18H, m), 0.90 (3H, d, J = 6.3), 3.27 (1H, m), 3.31 (1H, d, J = 16.5), 3.61 (1H, d, J = 16.5), 3.86 (1H, m), 3.95 (1H, m), 4.94 (2H, s), 5.50 (1H, d, J = 2.0), 6.68-6.78 (4H, m), 7.12-7.34 (6H, m), 8.54 (1H, br.s).

65

ES 2 329 428 T3

Los compuestos que siguen pueden prepararse de igual modo que se ha descrito antes utilizando los derivados de uracilo 5-sustituidos conocidos correspondientes:

5 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-prop-1-iniluridina,
2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5-but-1-inil-5'-deoxiuridina,
10 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-pent-1-iniluridina,
5-bromo-2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-uridina,
15 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5-(1-chlorovinil)-5'-deoxiuridina,
2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-viniluridina.

Ejemplo 1

20 *Preparación de 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-etinilcxitidina*

A una solución de dimetilaminopiridina (19,0 g, 155,5 mmol) en acetonitrilo (120 ml) y piridina (12,6 ml, 155,5 mmol), se adicionó a gotas en un baño de hielo bajo atmósfera de Ar cloruro de fosforilo (14,4 g, 93,8 mM). Despues de agitar la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente se adicionó a 5°C con enfriamiento en un baño de hielo una solución de 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-etiniluridina (14,9 g, 31,1 mmol) en acetonitrilo (80 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se adicionó en una porción solución de amoníaco acuosa (10 ml) a la mezcla reaccional mientras se mantenía la temperatura inferior a 10°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 45 minutos. Luego se diluyó la mezcla reaccional con agua (200 ml) a temperatura ambiente y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con solución de ácido 1N-corrhídrico acuosa, bicarbonato sódico saturado acuoso y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía de gel de sílice (utilizando n-hexano:acetato de etilo = 2:1 como eluente) dió 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-etinilcxitidina (14.8g, rendimiento del 99%).

35 MALDI-MS: (m/z) 502[M+Na]⁺, 518[M+K]⁺.

40 ¹H-NMR: (400MHz; CDCl₃): δ 0.05 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.12 (3H, s), 0.24 (3H, s), 0.89 (9H, s), 0.92 (9H, s), 1.41 (3H, d, J = 6.35), 3.36 (1H, s), 3.46 (1H, dd, J = 3.91, 7.81), 4.19-4.26 (2H, m), 5.57 (1H, s), 5.79 (1H, br.s), 7.57 (1H, br.s), 7.80(1H, s).

De modo análogo al ejemplo 1 se obtuvieron los compuestos siguientes.

45 Ejemplo 2

2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-yodocxitidina

50 FAB-MS: (m/z) 582[M+H]⁺.

55 ¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d6) δ 0.00 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.82 (9H, s), 0.88 (9H, s), 1.30 (3H, d, J = 6.6), 3.78 (1H, dd, J = 4.6, 4.3), 3.93 (1H, m), 4.33 (1H, dd, J = 4.9, 4.6), 5.67 (1H, d, J = 5.0), 6.67 (1H, br.s), 7.87(2H, br.s).

55 Ejemplo 3

2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-trifluoro-metilcxitidina

60 FAB-MS: (m/z) 524 [M+H]⁺.

65 ¹H-NMR: (400MHz; CDCl₃): δ 0.00 (6H, s), 0.08 (3H, s), 0.19 (3H, s), 0.84 (9H, s), 0.87 (9H, s), 1.35 (3H, d, J = 6.6), 3.38 (1H, m), 4.15 (1H, m), 4.21 (1H, m), 5.51 (1H, s), 7.97 (1H, s).

ES 2 329 428 T3

Ejemplo 4

5-(3-benciloxibencil)-2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxicitidina

5 FAB-MS: (m/z) 652 [M+H]+.

¹H-NMR: (270MHz; CDCl₃): δ -0.01 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.09 (3H, s), 0.22 (3H, s), 0.86 (9H, s), 0.90 (9H, s), 1.10 (3H, d, J = 6.6), 3.37 (1H, m), 3.57 (2H, s), 4.08-4.18 (2H, m), 5.03 (2H, s), 5.59 (1H, s), 6.75-6.90 (3H, m), 7.11 (1H, s), 7.26 (1H, m), 7.31-7.44 (5H, m).

10

Ejemplo 5

2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5-ciano-5'-deoxicitidina

15 FAB-MS: (m/z) 481[M+H]+.

¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d6): δ -0.04 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.76 (9H, s), 0.82 (9H, s), 1.21 (3H, d, J = 6.3), 3.81 (1H, m), 4.05 (1H, t, J = 5.0), 4.71 (1H, t, J = 5.0), 5.65 (1H, d, J = 5.3), 6.41 (1H, s), 7.69 (1H, br.s), 7.85 (1H, br.s).

20

Los compuestos que siguen pueden obtenerse de conformidad a un modo análogo al del ejemplo 5.

25 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-prop-1-inilcitidina,
2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5-but-1-inil-5'-deoxi-citidina,
30 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-pent-1-inil-citidina,
2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-hex-1-inil-citidina,
5-bromo-2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxicitidina,
35 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5-(1-chlorovinil)-5'-deoxicitidina,
2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-vinilcitidina.

Ejemplo 6

Preparación de 5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)-citidina

45 a) Se disolvió 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-etinilcitidina (45 mg, 0,09 mmol) en diclorometano (1 ml) y piridina (33 μ l, 0,42 mM). A la mezcla se le adicionó a gotas, en un baño de hielo, bajo Ar, n-pentil cloroformato (42 mg, 0,28 mmol). Se agitó la mezcla reaccional a temperatura ambiente durante 2 horas. Se adicionó agua y se agitó la mezcla reaccional durante 30 minutos. Se repartió la mezcla reaccional entre diclorometano y agua. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se evaporó bajo presión reducida.

50

La purificación del residuo mediante cromatografía de gel de sílice (utilizando n-hexano:acetato de etilo = 4:1 como eluente) dió 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina (40 mg, 72% rendimiento).

55 FAB-MS: (m/z) 594[M+H]+.

¹H-NMR: (270MHz; CDCl₃): δ 0.12-0.27 (12H, m), 0.90-0.92 (21H, m), 1.26-1.42 (7H, m), 1.64-1.74 (2H, m), 3.25-3.51 (2H, m), 4.15-4.23 (4H, m), 5.55-5.60 (1H, m), 7.62 (0.5H, br.s), 7.73 (0.5H, br.s), 8.00 (0.5H, br.s), 12.3 (0.5H, br.s).

60

b) A una solución de 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina (19 mg, 0,03 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml) se adicionó a gotas fluoruro de tetrabutilamonio (93 ml, 0,09 mmol) [1.0M solución de tetrahidrofurano] a temperatura ambiente bajo atmósfera de Ar. Luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se evaporó la mezcla reaccional bajo presión reducida. Se repartió el residuo entre diclorometano y agua. Se reextrajo la fase acuosa con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía de gel de sílice (utilizando diclorometano: metanol = 20: 1 como un eluente) dió 5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)-citidina (compuesto A) (9 mg, 81% rendimiento).

ES 2 329 428 T3

FAB-MS: (m/z) 366[M+H]+.

¹H-NMR: (400MHz; DMSO-d6): δ 0.88 (3H, t, $J=6.84$), 1.30-1.32 (7H, m), 1.59-1.63 (2H, m), 3.67-3.71 (1H, m), 3.90-4.46 (5H, m), 5.07 (1H, m), 5.42 (1H, m), 5.66 (1H, m), 7.89 (0.5H, br.s), 8.14 (0.5H, br.s), 9.53 (0.5H, br.s), 11.7 (0.5H, br.s).

De modo análogo al del ejemplo 6 se obtuvieron los compuestos siguientes (ejemplos 7-41).

10 Ejemplo 7

5'-deoxi-5-etil-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina

FAB-MS: (m/z) 370[M+H]+.

¹H-NMR: (270MHz; CDCl₃): δ 0.91(3H, t, $J = 6.93$), 1.16 (3H, t, $J = 7.5$), 1.36 (4H, m), 1.41 (3H, d, $J = 6.6$), 1.72 (2H, m), 2.47 (2H, q, $J = 7.5$), 3.22 (1H, br.s), 3.93 (1H, m), 4.16 (2H, t, $J = 6.93$), 4.28 (2H, m), 4.49 (1H, br.s), 5.66 (1H, d, $J = 3.63$), 7.37 (1H, br.s), 12.46(1H, br.s).

20 Ejemplo 8

5'-deoxi-5-yodo-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina

25 FAB-MS: (m/z) 468 [M+H]+, 490[M+Na]+.

¹H-NMR: (270 MHz; DMSO-d6): δ 1.36 (3H, t, $J = 7.0$), 1.76-1.78 (7H, m), 2.09 (2H, m), 4.18 (1H, m), 4.36 (1H, m), 4.54 (2H, t, $J = 5.9$), 5.54 (1H, br.d, $J = 5.0$), 5.84 (1H, br.d, $J = 5.0$), 6.09 (1H, d, $J = 4.3$), 8.47 (1H, s), 12.24 (1H, br.s).

30 Ejemplo 9

5'-deoxi-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)-5-trifluorometilcitidina

35 FAB-MS: (m/z) 410[M+H]+.

¹H-NMR: (270MHz; CDCl₃): δ 0.88-0.94 (3H, m), 1.32-1.39 (4H, m), 1.42 (3H, d, $J = 6.6$), 1.68-1.75 (2H, m), 3.09-3.30 (1H, m), 3.92 (1H, m), 4.15-4.27 (5H, m), 5.67 (1H, d, $J = 3.3$), 8.05-8.31 (1H, m), 12.6 (1H, br.s).

40 Ejemplo 10

5-(3-benziloxibenzil)-5'-deoxi-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina

45 FAB-MS: (m/z) 538 [M+H]+.

¹H-NMR: (270MHz; CDCl₃): δ 0.90 (3H, t, $J = 6.9$), 1.04 (3H, d, $J = 6.6$), 1.26-1.39 (4H, m), 1.72 (2H, m), 3.16 (1H, br.s), 3.67 (1H, d, $J = 16.5$), 3.71 (1H, m), 3.75 (1H, d, $J = 16.5$), 4.10 (2H, m), 4.16 (2H, t, $J = 6.9$), 4.40 (1H, br.s), 5.04 (2H, s), 5.62 (1H, d, $J = 3.3$), 6.79 (1H, d, $J = 7.6$), 6.84-6.89 (2H, m), 6.97 (1H, br.s), 7.22-7.43 (6H, m), 12.41 (1H, br.s).

55 Ejemplo 11

5-ciano-5'-deoxi-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)-citidina

FAB-MS: (m/z) 367[M+H]+.

60 ¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d6): δ 0.88 (3H, t, $J = 6.9$), 1.30 (4H, s), 1.31 (3H, d, $J = 6.3$), 1.62 (2H, m), 3.81 (1H, quin., $J = 6.3$), 3.91 (1H, quin., $J = 6.3$), 4.13 (2H, t, $J = 6.6$), 4.39 (1H, m), 5.09 (1H, d, $J = 6.3$), 5.31 (1H, d, $J = 5.3$), 5.83(1H, d, $J = 4.0$), 7.57 (1H, s), 11.23 (1H, br.s).

Ejemplo 12

5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(n-propoxicarbonil)citidina

5 FAB-MS: (m/z) 338[M+H]+, 360[M+Na]+.

¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d6): δ 0.91 (3H, t, J = 7.3), 1.31 (3H, d, J = 6.3), 1.63 (2H, sextet, J = 7.3), 3.69 (1H, dt, J = 5.9, 5.3), 3.91 (1H, quin., J = 5.9), 4.03 (2H, t, J = 6.6), 4.13 (1H, dt, J = 5.0, 4.3), 4.35 (1H, br.s), 5.05 (1H, d, J = 5.9), 5.41 (1H, d, J = 5.3), 5.66 (1H, d, J = 4.0), 8.01 (1H, br.s).

10

Ejemplo 13

5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(isopropoxicarbonil)-citidina

15 FAB-MS: (m/z) 338[M+H]+.

¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d6): δ 1.24 (6H, d, J = 5.9), 1.31 (3H, d, J = 6.6), 3.68 (1H, dt, J = 5.9, 5.6), 3.90 (1H, quin., J = 5.9), 4.12 (1H, m), 4.30 (1H, s), 4.85 (1H, m), 5.05 (1H, d, J = 5.9), 5.40 (1H, d, J = 5.3), 5.66 (1H, d, J = 3.6), 8.02 (1H, br.s).

20

Ejemplo 14

25 *N⁴-(isobutoxicarbonil)-5'-deoxi-5-etinilcitidina*

FAB-MS: (m/z) 352[M+H]+.

¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d6): δ 0.91 (6H, d, J = 6.6), 1.30 (3H, d, J = 6.3), 1.91 (2H, m), 3.68 (1H, dt, J = 5.9, 5.3), 3.84 (2H, d, J = 6.6), 3.89 (1H, quin., 6.3), 4.11 (1H, m), 4.30 (1H, s), 5.03 (1H, d, J = 5.9), 5.38 (1H, d, J = 5.3), 5.66 (1H, d, J = 4.0), 7.96 (1H, s).

35

Ejemplo 15

5'-deoxi-5-etinil-N⁴-[(2-metilpentiloxi)carbonil]-citidina

FAB-MS: (m/z) 380[M+H]+, 402[M+Na]+.

¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d6): δ 0.85-0.93 (7H, m), 1.31 (3H, d, J = 6.3), 1.28-1.37 (3H, m), 1.77 (1H, m), 3.69 (1H, dt, J = 5.9, 5.6), 3.88 (2H, m), 3.92 (1H, m), 4.13 (1H, dt, J = 4.9, 4.6), 4.37 (1H, br.s), 5.06 (1H, d, J = 5.9), 5.41 (1H, d, J = 5.3), 5.66 (1H, d, J = 4.0), 8.02 (1H, br.s).

45 Ejemplo 16

5'-deoxi-5-etinil-N⁴-[(3-metilpentiloxi)carbonil]-citidina

50 FAB-MS: (m/z) 380[M+H]+.

¹H-NMR: (270MHz; CDCl₃): δ 0.86-0.98 (6H, m), 1.15-1.80 (8H, m), 3.25-3.26 (1H, m), 3.53 (1H, brs), 3.90-3.95 (1H, m), 4.25-4.37 (4H, m), 5.33 (1H, brs), 5.71 (1H, d, J = 4.28), 7.69 (1H, br.s), 8.13 (1H, br.s).

55 Ejemplo 17

5'-deoxi-5-etinil-N⁴-[(2-propilpentiloxi)carbonil]-citidina

MALDI-MS: (m/z) 408.5[M+H]+, 430.5[M+Na]+, 446[M+K]+.

60

¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d6): δ 0.87 (6H, br.m), 1.29 (11H, br.m), 1.66 (1H, br.m), 3.69 (1H, br.m), 3.94-4.5 (5H, br.m), 5.06 (1H, br.m), 5.42 (1H, br.m), 5.66 (1H, br.m), 7.90 (0.5H, br.s), 8.14 (0.5H, br.s), 9.53 (0.5H, br.s).

65

ES 2 329 428 T3

Ejemplo 18

5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(n-octiloxicarbonil)citidina

5 FAB-MS: (m/z) 408[M+H]+, 430[M+Na]+.

¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d6): δ 0.86 (3H, t, J = 5.0), 1.26 (10H, m), 1.31 (3H, d, J = 6.0), 1.60 (2H, m), 3.69 (1H, dt, J = 5.9,5.6), 3.90 (1H, quin., J = 6.3), 4.06 (2H, t, J = 6.3), 4.13 (1H, m), 4.35 (1H, br.s), 5.05 (1H, d, J = 5.9), 5.41 (1H, d, J = 5.3), 5.66 (1H, d, J = 4.0), 8.02 (1H, br.s).

10

Ejemplo 19

5'-deoxi-N⁴-[(2-ethylhexil)oxicarbonil]-5-etinil-citidina

15

FAB-MS: (m/z) 408[M+H]+.

¹H-NMR: (270MHz; CDCl₃): δ 0.88-0.94 (6H, m), 1.30-1.41 (12H, m), 3.25 (1H, d, J = 3.63), 3.53 (1H, m), 3.92-3.94 (1H, m), 4.15-4.37 (4H, m), 5.32 (1H, m), 5.70 (1H, dt, J = 4.61), 7.86 (1H, br.s), 8.14 (1H, br.s).

20

Ejemplo 20

5'-deoxi-5-etinil-N⁴-[(2-pentiletoxi)carbonil]-citidina

25

FAB-MS: (m/z) 400[M+H]+.

30

¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d6): δ 1.31 (3H, d, J = 6.3), 2.94 (2H, t, J = 6.9), 3.69 (1H, dt, J = 5.9,5.6), 3.90 (1H, quin., J = 6.3), 4.14 (1H, m), 4.28 (2H, t, J = 6.9), 4.31 (1H, br.s), 5.05 (1H, d, J = 5.9), 5.41 (1H, d, J = 4.9), 5.66 (1H, d, J = 4.0), 7.27 (5H, m), 8.01 (1H, br.s).

Ejemplo 21

35 *N⁴-(cyclohexiloxicarbonil)-5'-deoxi-5-etinil-citidina*

FAB-MS: (m/z) 378[M+H]+.

40

¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d6): δ 1.06-1.48 (9H, m), 1.69 (2H, m), 1.86 (2H, m), 3.65-3.72 (1H, m), 3.88-3.93 (1H, m), 4.13-4.61 (3H, m), 5.06 (1H, d, J = 6.27), 5.42 (1H, d, J = 4.95), 5.66 (1H, d, J = 3.63), 7.9-8.1 (1H, m), 9.4 (0.5H, br.s), 11.8(0.5H, br.s).

Ejemplo 22

45

N⁴-[(cyclohexilmetoxi)carbonil]-5'-deoxi-5-etinilcitidina

FAB-MS: (m/z) 392[M+H]+, 414[M+Na]+.

50

¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d6): δ 0.86-1.25 (5H, m), 1.31 (3H, d, J = 6.3), 1.61-1.72 (6H, m), 3.69 (1H, dt, J = 5.9,5.6), 3.89 (2H, d, J = 6.3), 3.90 (1H, m), 4.14 (1H, m), 4.36 (1H, br.s), 5.05 (1H, d, J = 5.9), 5.41 (1H, d, J = 5.3), 5.66 (1H, d, J = 4.0), 8.02 (1H, br.s).

55 Ejemplo 23

5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(neopentiloxicarbonil)-citidina

60

FAB-MS: (m/z) 366[M+H]+, 388[M+Na]+.

¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d6): δ 0.93 (9H, s), 1.30 (3H, br.d), 3.67-4.27 (5.5H, br.m), 4.47 (0.5H, br.s), 5.06 (1H, br.m), 5.39 (1H, br.m), 5.43 (1H, br.m), 7.88 (0.5H, br.s), 8.16 (0.5H, br.s), 9.56 (0.5H, br.s), 11.69 (0.5H, br.s).

65

ES 2 329 428 T3

Ejemplo 24

5'-deoxi-*N*⁴-[(3,3-dimetilbutoxi)carbonil]-5-etinilcitidina

5 FAB-MS: (m/z) 380[M+H]+.

10 ¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d6): δ 1.01 (9H, s), 1.39 (3H, br.d), 1.63 (2H, br.t), 3.77 (1H, br.m), 3.98-4.32 (4.5H, br.m), 4.56 (0.5H, br.s), 5.13 (1H, br.m), 5.45-5.51 (1H, br.m), 5.73-5.75 (1H, br.m), 7.96 (0.5H, br.s), 8.23 (0.5H, br.s), 9.57 (0.5H, br.s), 11.76 (0.5H, br.s).

10

Ejemplo 25

5'-deoxi-5-etinil-*N*⁴-(tridecilogxicarbonil)citidina

15 MALDI-MS: (m/z) 478[M+H]+, 516[M+K]+.

20 ¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d6): δ 0.85(3H, d, J = 4.6), 1.24(20H, m), 1.30 (3H, d, J = 6.3), 1.60 (2H, m), 3.68 (1H, dt, J = 5.9,5.6), 3.90 (1H, quin., J = 6.3), 4.05 (2H, t, J = 6.6), 4.13 (1H, dt, J = 5.0,4.3), 4.34 (1H, br.s), 5.05 (1H, d, J = 5.9), 5.40 (1H, d, J = 5.3), 5.65 (1H, d, J = 3.6), 8.00 (1H, br.s).

Ejemplo 26

25 *N*⁴-(*n*-butoxicarbonil)-5'-deoxi-5-etinilcitidina

FAB-MS: (m/z) 352 [M+H]+, 374 [M+Na]+.

30 ¹H-NMR: (270 MHz; DMSO-d6): δ 0.89 (3H, t, J = 7.2), 1.28 - 1.41 (5H, m), 1.53 - 1.64 (2H, m), 3.64 -3.71 (1H, m), 3.85 - 3.92 (1H, m), 4.03 - 4.15 (3H, m), 4.34 (1H, s), 5.04 (1H, d, J = 5.9), 5.39 (1H, d, J = 5.3), 5.64 (1H, d, J = 3.6), 8.06 (1H, br.s).

Ejemplo 27

35 5'-deoxi-5-etinil-*N*⁴-(*n*-hexilogxicarbonil)citidina

FAB-MS: (m/z) 380 [M+H]+, 402 [M+Na]+.

40 ¹H-NMR: (270 MHz; DMSO-d6): δ 0.95 (3H, t, J = 6.6), 1.38 - 1.40 (9H, m), 1.63 - 1.71 (2H, m), 3.74 -3.80 (1H, m), 3.94 - 4.03 (1H, m), 4.14 (2H, t, J = 6.6), 4.19 - 4.24 (1H, m), 4.43 (1H, s), 5.13 (1H, d, J = 5.9), 5.49 (1H, d, J = 5.3), 5.74 (1H, d, J = 4.0), 8.09 (1H, br.s).

Ejemplo 28

5'-deoxi-5-etinil-*N*⁴-(*n*-decilogxicarbonil)citidina

50 MS:FAB-MS: (m/z) 436 [M+H]+.

55 ¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d6): d 0.85 (3H, t, J = 6.4), 1.15 - 1.42 (17H, m), 1.60 (2H, m), 3.69 (1H, m), 3.90 (1H, m), 4.05 (2H, t, J = 6.6), 4.13 (1H, m), 4.34 (1H, br.s), 5.04 (1H, d, J = 5.6), 5.40 (1H, d, J = 4.9), 5.66 (1H, d, J = 3.6), 8.01 (1H, br.s).

Ejemplo 29

5'-deoxi-5-etinil-*N*⁴-[(2,6-dimetilcilohehexiloxi)-carbonil]citidina

60 MS:FAB-MS: (m/z) 406 [M+H]+.

65 ¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d6): d 0.83 (36H, d, J = 6.3), 1.20 - 1.50 (9H, m), 1.55 - 1.75 (2H, m), 3.68 (1H, m), 3.93 (1H, m) 4.12 - 4.20 (2H, m), 4.45 (0.7H, s), 4.86 (0.3H, s), 5.04 (1H, d, J = 5.6), 5.43 (1H, br.s), 5.67 (1H, br.s), 7.96 (0.3H, br.s), 8.14 (0.7H, br.s), 9.50 (0.7H, br.s) 12.00 (0.3H, br.s).

ES 2 329 428 T3

Ejemplo 30

5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(benziloxicarbonil)citidina

5 MS:FAB-MS: (m/z) 386 [M+H]+.

¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d6): d 1.30 (3H, d, J = 6.3), 3.69 (1H, m), 3.89 (1H, m), 4.13 (1H, m), 4.35 (1H, br.s), 5.05 (1H, d, J = 5.9), 5.14 (2H, s), 5.41 (1H, d, J = 5.3), 5.66 (1H, d, J = 3.6), 7.31 - 7.45 (5H, m), 8.01 (1H, br.s).

10 Ejemplo 31

5'-deoxi-5-etinil-N⁴-[1-isopropil-2-metilpropoxi]-carbonil]citidina

15 MS:FAB-MS: (m/z) 394 [M+H]+.

¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d6): d 0.93 (12H, d, J = 6.6), 1.40 (3H, d, J = 6.6), 1.97 (2H, m), 3.33 (1H, d, J = 3.6), 3.55 (1H, s), 3.91 (1H, m), 4.30 (1H, m), 4.36 (1H, m), 4.62 (1H, m), 5.40 (1H, s), 5.72 (1H, d, J = 4.3), 7.69 (1H, s), 8.11 (1H, s).

20 Ejemplo 32

5'-deoxi-5-etinil-N⁴-[(3-metilbenziloxi)-carbonil]citidina

25 MS:FAB-MS: (m/z) 416 [M+H]+.

¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d6): d 1.31 (3H, d, J = 6.0), 3.70 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.90 (1H, m) 4.14 (1H, m), 4.26 (0.5H, br.s), 4.44 (0.5H, br.s), 5.06 (2H, s), 5.16 (1H, br.s), 5.41 (1H, br.s), 5.66 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 7.9), 7.00 (2H, m), 7.30 (1H, dd, J = 7.9, 7.9), 7.89 (0.5H, br.s), 8.14 (0.5H, br.s), 9.72 (0.5H, br.s), 11.7 (0.5H, br.s).

30 Ejemplo 33

5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(metoxicarbonil)citidina

35 MS:FAB-MS: (m/z) 310 [M+H]+.

¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d6): d 1.30 (3H, d, J = 6.3), 3.66 (3H, s), 3.70 (1H, m), 3.90 (1H, quin., J = 6.3), 4.13 (1H, m), 4.34 (1H, s), 5.05 (1H, d, J = 5.9), 5.40 (1H, d, J = 5.3) 5.66 (1H, d, J = 4.0), 8.00 (1H, br.s).

40 Ejemplo 34

5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(etiloxicarbonil)citidina

45 MS:FAB-MS: (m/z) 324 [M+H]+.

¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d6): d 1.23 (3H, t, J = 6.93), 1.31 (3H, d, J = 6.27), 3.69 (1H, m), 3.90 (1H, m), 4.08-4.14 (3H, m), 4.35 (1H, br.s), 5.05 (1H, d, J = 5.94), 5.40 (1H, d, J = 5.27), 5.66 (1H, d, J = 3.63), 8.02 (1H, br.s).

50 Ejemplo 35

5'-deoxi-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina

FAB-MS: (m/z) 342[M+H]+.

55 ¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d6): δ 0.88 (3H, t, J=6.9), 1.31(4H, m), 1.32 (3H, d, J=6.3), 1.55-1.63 (2H, m), 3.63 (1H, dt, J=5.6, 5.6), 3.93 (1H, quin., J=6.3), 3.98 (1H, m), 4.01 (2H, t, J=6.9), 5.04 (1H, d, J=5.9), 5.42 (1H, d, J=4.6), 5.73 (1H, d, J=3.0), 7.07 (1H, d, J=7.6), 7.97 (1H, d, J=7.6), 10.66 (1H, br. s).

60 Ejemplo 36

5'-deoxi-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)-5-vinilcitidina

65 MS:LC-MS: (m/z) 368 [M+H]+.

¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d6): δ 0.88 (3H, t, J = 7.1), 1.31 (7H, m), 1.61 (2H, m), 3.74 (1H, m), 3.91 (1H, m), 4.06 (2H, t, J = 6.4), 4.22 (1H, m), 5.08 (1H, d, J = 5.3), 5.20 (1H, d, J = 11.3), 5.40 (1H, d, J = 4.9), 5.69 (1H, d, J = 4.0), 5.88 (1H, d, J = 17.9), 6.57 (1H, dd, J = 11.3, 17.9), 7.78 (1H, s), 11.88 (1H, s).

ES 2 329 428 T3

Ejemplo 37

5'-deoxi-N⁴-(benziloxicarbonil)-5-vinilcitidina

5 MS:FAB-MS: (m/z) 388 [M+H]+, 410 [M+Na]+.

¹H-NMR: (270 MHz; DMSO-d6): δ 1.30 (3H, d, J = 6.3), 3.73 (1H, m), 3.92 (1H, m), 4.23 (1H, m), 5.13 (2H, s), 5.04-5.22 (2H, m), 5.42 (1H, d, J = 5.3), 5.69 (1H, d, J = 4.3), 5.69 (1H, dd, J = 15.8, 2.0), 6.55 (1H, dd, J = 11.2, 15.8), 7.36-7.42 (5H, m), 7.78 (1H, s), 11.87 (1H, s).

10

Ejemplo 38

N⁴-(etoxicarbonil)-5'-deoxi-5-vinilcitidina

15 15 MS:FAB-MS: (M/Z) 326 [M+H]+, 348 [M+NA]+.

¹H-NMR: (270 MHZ; DMSO-D6): Δ 1.23 (3H, T, J = 7.26), 1.32 (3H, D, J = 6.27), 3.70-3.76 (1H, M), 3.89-3.94 (1H, M), 4.11 (2H, Q, J = 7.26), 4.22 (1H, M), 5.09 (1H, D, J = 5.61), 5.18-5.22 (1H, M), 5.42 (1H, D, J = 5.61), 5.69 (1H, D, J = 3.96), 5.85-5.92 (1H, M), 6.57 (1H, DD, J = 11.88, 17.82), 7.79 (1H, S), 11.88 (1H, BR.S).

Ejemplo 39

25 25 *5'-deoxi-5-iodo-N⁴-[(2-pheniletoxi)carbonil]citidina*

MS:FAB-MS: (m/z) 502 [M+H]+.

30 ¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d6): δ 1.30 (3H, d, J = 6.3), 2.96 (2H, t, J = 7.1), 3.69 (1H, m), 3.88 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.29 (2H, t, J = 7.1), 5.07 (1H, d, J = 5.9), 5.38 (1H, d, J = 5.3), 5.62 (1H, d, J = 4.6), 7.19 - 7.35 (5H, m), 8.01 (1H, s), 11.70 (1H, br.s).

Ejemplo 40

35 35 *5'-deoxi-5-yodo-N⁴-(isopropoxicarbonil)citidina*

MS:MALDI-TOF: (m/z) 462.5 [M+Na]+.

40 ¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d6): δ 1.24 (6H, d, J = 6.3), 1.30 (3H, d, J = 6.3), 3.69 (1H, m), 3.88 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.87 (1H, m), 5.07 (1H, d, J = 5.6), 5.38 (1H, d, J = 5.3), 5.62 (1H, d, J = 4.3), 8.02 (1H, s), 11.77 (1H, br.s).

Ejemplo 41

45 45 *N⁴-(ciclohexiloxicarbonil)-5'-deoxi-5-yodocitidina*

MS:LC-MS: (m/z) 479.9 [M+H]+.

50 ¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d6): δ 1.23-1.42 (6H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.3), 1.70 (2H, m), 1.89 (2H, m), 3.69 (1H, m), 3.88 (1H, m), 4.16 (1H, m), 4.60 (1H, m), 5.05 (1H, d, J = 5.9), 5.37 (1H, d, J = 5.3), 5.62 (1H, d, J = 4.3), 8.00 (1H, s).

55 Los compuestos que siguen pueden obtenerse de modo análogo al del ejemplo 6:

5'-deoxi-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)-5-prop-1-inilcitidina,

5-but-1-inil-5'-deoxi-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina,

60 60 5'-deoxi-5-pent-1-inil-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina,

5'-deoxi-5-hex-1-inil-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina,

65 65 5'-deoxi-5-bromo-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina,

5'-deoxi-5-(1-clorovinil)-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina,

5'-deoxi-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)-5-vinilcitidina,
 5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(isopentiloxicarbonil)citidina, y
 5 5'-deoxi-N⁴-[(2-ethylbutyl)oxicarbonil]-5-etinilcitidina.

Ejemplo 42

10 *Preparación de 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxi-5-yodocitidina*

Se suspendió 5-yodocitosina (1,0 g; 4,22 mmol) y una cantidad catalítica de (NH₄)₂SO₄ en una solución de tolueno (10 ml) y hexametildisilazano (20 ml). Se calentó la suspensión a 110°C durante 18 horas para resultar una solución límpida. Después de concentración de la solución de reacción bajo presión reducida, se adicionó al residuo acetonitrilo (25 ml) y 5-deoxi-1,2,3-tri-O-acetyl-D-ribofuranosida (1,32 g; 5,06 mmol). Luego se adicionó a gotas a la mezcla durante 5 minutos cloruro estanníco anhidro (0,58 ml; 5,06 mmol) en nitrometano (5 ml). Durante la adición se mantuvo la mezcla por debajo de 0°C mediante enfriamiento con hielo. Después de agitación de la mezcla a 0 - 5°C durante 2 horas, se adicionaron 2 g de bicarbonato sódico, seguido de la instilación de agua (0,7 ml). Después de la adición se agitó la mezcla vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se filtró la mezcla reaccional para separar el material insoluble, que se lavó con CH₂Cl₂. Se combinó el filtrado y las lavazas y se lavó con agua y bicarbonato sódico acuoso saturado y luego se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto crudo mediante cromatografía instantánea sobre SiO₂ (eluente: MeOH al 5%/CH₂Cl₂) para dar 5'-deoxi-2',3'-di-O-acetyl-5-yodocitidina en forma de un sólido incoloro. (1,22 g, rendimiento del 66%).

25 FAB-MS: (m/z) 438[M+H]⁺, 460[M+Na]⁺.

¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d6): δ 1.32(3H, d, J = 6.3), 2.04(3H, s), 2.06(3H, s), 4.02(1H, quin., J = 6.3), 5.14 (1H, t, J = 6.6), 5.48(1H, dd, J = 6.6, 4.3), 5.69(1H, d, J = 4.0), 6.78(1H, br.s), 8.01 (1H, br.s), 8.11(1H, s).

30 Ejemplo 43

Preparación de 2',3'-bis-O-(ter-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-yodo-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina

35 a) Se disolvió 5'-deoxi-2',3'-di-O-acetyl-5-yodocitidina (200 mg; 0,46 mmol) en metanol (5 ml). A esta solución se adicionó a gotas y a 0°C 1 mol/l de solución de hidróxido sódico. Después de agitación durante 10 minutos se ajustó la mezcla reaccional a pH 7 con solución de ácido clorhídrico 1N. Se evaporó la mezcla reaccional bajo presión reducida. Se adicionó al residuo una mezcla de imidazol (467 mg; 6,9 mmol) en DMF (5 ml). Luego se adicionó a la mezcla ter-butildimethylcloroosilano (345 mg; 2,29 mmol). Se agitó la mezcla reaccional a 50°C durante 1 hora. Se extrajo la mezcla con diclorometano, se lavó con agua y luego se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre SiO₂ (eluente: 70% de EtOAc/n-hexano a 100% de EtOAc) para dar 5'-deoxi-2',3'-di-O-ter-butildimethylsilyl-5-yodocitidina en forma de un sólido incoloro. (176,5 mg, rendimiento del 66%).

45 FAB-MS: (m/z) 582[M+H]⁺.

¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d6) δ 0.00 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.82 (9H, s), 0.88 (9H, s), 1.30 (3H, d, J = 6.6), 3.78 (1H, dd, J = 4.6, 4.3), 3.93 (1H, m), 4.33 (1H, dd, J = 4.9, 4.6), 5.67 (1H, d, J = 5.0), 6.67 (1H, br.s), 7.87(2H, br.s).

50 b) A una solución agitada de 5'-deoxi-2',3'-bis-O-(ter-butildimethylsilyl)-5-yodocitidina (116 mg, 0.200 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) piridina (84 ml, 1.00 mmol), se adicionó a temperatura ambiente bajo Ar N,N-dimetilamino-piridina (6 mg, 0.05 mmol), y n-pentil cloroformato (95 ml, 0.600 mmol). Después de agitación durante 30 minutos se repartió la mezcla reaccional con diclorometano y agua y se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (15 ml x 4). Se lavo la fase orgánica combinada con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Se evaporó el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto crudo mediante cromatografía instantánea sobre SiO₂ (eluente: 20% EtOAc/n-hexano) para dar 2',3'-bis-O-(ter-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-yodo-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina en forma de un sólido amorfo incoloro. (132.4 mg, rendimiento del 91%).

60 FAB-MS: (m/z) 696 [M+H]⁺.

¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d6): δ 0.00 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.77 (9H, s), 0.81 (9H, s), 1.20-1.27 (10H, m), 1.46-1.55 (2H, m), 3.74 (1H, dd, J = 4.6, 4.6), 3.89-4.01 (3H, m), 4.37 (1H, dd, J = 4.5, 4.6), 5.55 (1H, d, J = 4.6), 7.92 (1H, s), 11.70 (1H, br.s).

65

Ejemplo 44

Preparación de 2',3'-bis-O-(ter-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-[(trimethylsilyl)etinil]-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina

5 A una solución de 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-yodo-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina (130 mg, 0.18 mmol) en CH₂Cl₂(2 ml) y Et₃N(2 ml) Cul (10.7 mg, 0.1056 mmol), se adicionó Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2.6 mg, 0.0036 mmol), y trimetilsilil-acetileno (58.6 ml, 0.40 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo Ar en la oscuridad. Se concentró la mezcla reaccional bajo presión reducida y se disolvió el residuo en EtOAc(25 mlx3), se lavó con 2% de EDTAo2Na acuoso(10 mlx2), agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Se evaporó el filtrado 10 bajo presión reducida. Se purificó el producto crudo mediante cromatografía instantánea sobre SiO₂ (eluente: 10% de EtOAc/n-hexano) para dar 2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5'-deoxi-5-[(trimethylsilyl)etinil]-N⁴-(n-pentiloxicarbonil) citidina en forma de un sólido amarillo incoloro. (30.2 mg, rendimiento del 26%).

15 FAB-MS: (m/z) 666[M+H]⁺, 688[M+Na]⁺.

1H-NMR: (270MHz; DMSO-d6): δ -0.18 (3H, s), -0.16 (3H, s), -0.14 (3H, s), -0.12 (3H, s), 0.00 (9H, s), 0.64 (9H, s), 0.65 (3H, s), 0.67 (9H, s), 1.01 (4H, m), 1.14 (3H, d, J = 6.6), 1.40 (2H, m), 3.58 (1 H, t, J = 4.9), 3.79 (1 H, m), 3.87 (2H, m), 4.20 (1 H, m), 5.43 (1 H, d, J = 3.6), 7.88 (1 H, br.s).

Ejemplo 45

5'-deoxi-2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5-cianocitidina

25 A una solución agitada de 5'-deoxi-2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5-yodocitidina (153 mg, 0.263 mmol) en DMF (5 ml) se adicionó a temperatura ambiente NaCN (34.3 mg, 0.70 mmol). Después de agitación durante 1 día, se concentró la mezcla reaccional bajo presión reducida. Se disolvió el producto crudo en EtOAc, y luego se lavó con agua y salmuera. Se seco el extracto sobre Na₂SO₄ y se filtró. Se concentró el filtrado bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre SiO₂ (eluente: EtOAc) para dar 5'-deoxi-2',3'-bis-O-(tert-butildimethylsilyl)-5-cianocitidina en forma de un sólido amarillo pálido. (71.1 mg, rendimiento del 56%).

30 FAB-MS: (m/z) 481[M+H]⁺.

35 ¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d6): δ -0.04 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.76 (9H, s), 0.82 (9H, s), 1.21 (3H, d, J = 6.3), 3.81 (1 H, m), 4.05 (1H, t, J = 5.0), 4.71 (1 H, t, J = 5.0), 5.65 (1 H, d, J = 5.3), 6.41 (1 H, s), 7.69 (1 H, br.s), 7.85 (1 H, br.s).

Ejemplo 46 de referencia

Preparación de 2',3'-di-O-acetil-5'-deoxi-5-vinilcitidina

40 A una solución de 2',3'-di-O-acetil-5'-deoxi-5-yodocitidina (1.6 g, 3.66 mmol) en 10 ml DMF se adicionó Pd₂(dba)₃ (67 mg, 0.073 mmol) y tri-2-furilfosfina (85 mg, 0.366 mmol) y tri-n-butil(vinil)estannano (2.1 ml, 7.318 mmol) 45 bajo atmósfera de Ar a temperatura ambiente. Después de agitación durante 19h, se adicionó a la mezcla reaccional tri-n-butil(vinil)estannano (2.1 ml, 7.318 mmol), y luego se calentó la mezcla reaccional hasta 40°C con agitación durante 24 h. Se separó el disolvente en vacío y se purificó sobre una columna de gel de sílice (eluente: acetato de etilo ~ CH₂Cl₂: MeOH = 95: 5) para dar 2',3'-di-O-acetil-5'-deoxi-5-vinilcitidina (1.13 g, 92%) en forma de un sólido incoloro:

50 MS:FABMS: (m/z) 338 [M+H]⁺.

55 ¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d6): d 1.33 (3H, d, J = 6.3), 2.05 (3H, s), 2.06 (3H, s), 4.05 (1H, quin., J = 6.3), 5.14 (1H, d, J = 10.8), 5.16 (1H, t, J = 6.6), 5.54 (1H, d, J = 17.2), 5.53 (1H, dd, J = 6.9, 5.9), 5.73 (1H, d, J = 4.3), 6.55 (1H, dd, J = 17.2, 10.8), 7.20 (1H, br. s). 7.57 (1H, br. s), 7.88 (1H, s).

Ejemplo 47

Preparación de 5'-deoxi-5-vinilcitidina

60 A una solución de 2',3'-di-O-acetil-5'-deoxi-5-vinilcitidina (111 mg, 3.29 mmol) en 5 ml de metanol se adicionó 1N NaOH (0.32 ml, 0.32 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitación durante 1 h, se adicionó a la mezcla reaccional HCl 1N (alrededor de 0.3 ml) y luego se concentró la mezcla reaccional bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante extracción en fase sólida (MEGA Bond Elute LRC, eluente: H₂O ~ H₂O: MeOH = 1: 1, gradiente escalonado) para dar 5'-deoxi-5-vinilcitidina (82 mg, 98%) en forma de un sólido incoloro:

MS:LC-MS: (m/z) 253.9 [M+H]⁺.

ES 2 329 428 T3

¹H-NMR: (270MHz; DMSO-d6): d 1.29 (3H, d, J = 6.3), 3.68 (1H, m), 3.86 (1H, m), 4.08 (1H, m), 4.97 (1H, d, J = 5.9), 5.12 (1H, d, J = 11.1), 5.28 (1H, d, J = 5.3), 5.50 (1H, d, J = 17.2), 5.70 (1H, d, J = 3.6), 6.58 (1H, dd, J = 11.1, 17.2), 7.10 (1H, br.s), 7.42 (1H, br.s), 7.64 (1H, s).

5

Los ejemplos que siguen ilustran preparados farmacéuticos que contienen un compuesto proporcionado por el presente invento.

Ejemplo A

10

Se fabricó en forma de por sí conocida cápsulas de gelatina encajadas:

15	5'-Deoxi-5-ethinil-N ⁴ -(n-pentiloxicarbonil)-citidina	40 mg
20	Lactose	70 mg
25	Almidón de maíz	25 mg
30	Esterato de magnesio	1 mg
35	Crospovidone	4 mg
40		140 mg

Ejemplo B

30

Se fabricó en forma de por sí conocida cápsulas de gelatina encajadas:

35	5'-Deoxi-5-fluoro-N ⁴ -(n-pentiloxicarbonil)-citidina	100 mg
40	5'-Deoxi-5-ethinil-N ⁴ -(n-pentiloxicarbonil)-citidina	10 mg
45	Lactose	70 mg
50	Almidón de maíz	25 mg
55	Esterato de magnesio	1 mg
60	Crospovidone	4 mg
65		210 mg

Ejemplo C

50

Se fabricó en forma de por sí conocida comprimidos conteniendo los ingredientes siguientes:

55	5'-Deoxi-5-ethinil-N ⁴ -(n-pentiloxicarbonil)-citidine	40 mg
60	Lactosa	70 mg
65	Esterato de magnesio	3 mg
70	Crospovidone	7 mg
75	Povidone	10 mg
80		130 mg

De ser necesario el comprimido se recubre con película de hidroxipropilmetil celulosa, talco y colorante.

ES 2 329 428 T3

Ejemplo D

Se fabricó en forma de por sí conocida comprimidos conteniendo los ingredientes siguientes:

5	5'-Deoxi-5-fluoro-N ⁴ -(n-pentiloxicarbonil)-citidina	300 mg
10	5'-Deoxi-5-etinil-N ⁴ -(n-pentiloxicarbonil)-citidina	20 mg
Lactose		70 mg
15	Esterato de magnesio	3 mg
Crospovidone		7 mg
20	Povidone	10 mg
		186 mg

De ser necesario el comprimido se recubre con película de hidroxipropilmetil celulosa, talco y colorante.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

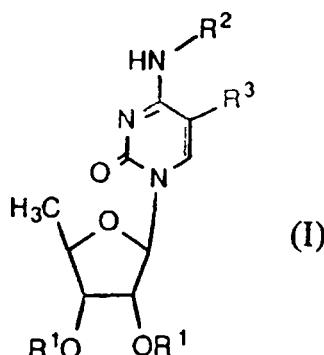
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I)

5

10

15



20 en donde R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo elegido entre acetilo, propionilo, benzoilo, toluoilo, glicilo, alanilo, β -alanilo, valilo, lisilo; R² es un átomo de hidrógeno, o grupo -CO-OR⁴ [en donde R⁴ es un grupo hidrocarbúrico lineal o ramificado, saturado o no saturado, constituido por uno a quince átomos de carbono, o un grupo de la fórmula -(CH₂)_n-Y (en donde Y es ciclohexilo o fenilo; n es un número entero de 0 a 4)]; R³ es un átomo de hidrógeno, bromo, yodo, trifluorometilo, etilo, propilo, ciano, vinilo, 1-clorovinilo, etinilo, prop-1-inilo, but-1-inilo, pent-1-inilo, hex-1-inilo, o bromoetinilo; con la condición de que R² y R³ no significan un átomo de hidrógeno al mismo tiempo y la fórmula (I) no representa 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxi-5-vinilcitidina.

25

2. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido del grupo constituido por:

30

5'-deoxi-5-eticilcitidina,

35

5'-deoxi-5-prop-1-inilcitidina,

40

5'-deoxi-5-pent-1-inilcitidina,

5'-deoxi-5-hex-1-inilcitidina,

45

5'-deoxi-5-yodocitidina,

5-bromo-5'-deoxicitidina,

50

5-(1-clorovinil)-5'-deoxicitidina,

5'-deoxi-5-vinilcitidina,

5'-deoxi-5-trifluorometilcitidina

55

5-ciano-5'-deoxicitidina,

5'-deoxi-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina,

55

5'-deoxi-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)-5-prop-1-inilcitidina,5-but-1-inil-5'-deoxi-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina,

60

5'-deoxi-5-pent-1-inil-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina,5'-deoxi-5-hex-1-inil-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina,

65

5'-deoxi-5-yodo-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina,5-bromo-5'-deoxi-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina,5-(1-clorovinil)-5'-deoxi-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina,

N⁴-(etoxicarbonil)-5'-deoxi-5-vinilcitidina,
 5'-deoxi-N⁴-(n-propoxicarbonil)-5-vinilcitidina,
 5 N⁴-(n-butoxicarbonil)-5'-deoxi-5-vinilcitidina,
 5'-deoxi-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)-5-vinilcitidina,
 10 N⁴-(benciloxicarbonil)-5'-deoxi-5-vinilcitidina,
 5'-deoxi-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)-5-trifluorometilcitidina,
 5-ciano-5'-deoxi-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina,
 15 5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(metoxicarbonil)citidina,
 5'-deoxi-N⁴-(etoxicarbonil)-5-etinilcitidina,
 5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(n-propoxicarbonil)citidina,
 20 5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(isopropoxicarbonil)citidina,
 N⁴-(n-butoxicarbonil)-5'-deoxi-5-etinilcitidina,
 25 5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(isobutoxicarbonil)citidina,
 5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina,
 30 5'-deoxi-5-etinil-N⁴-[(2-propilpentiloxi)carbonil]citidina,
 5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(isopentiloxicarbonil)citidina,
 5'-deoxi-5-etinil-N⁴-[(2-metilpentiloxi)carbonil]citidina,
 35 5'-deoxi-5-etinil-N⁴-[(3-metilpentiloxi)carbonil]citidina,
 5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(n-hexiloxicarbonil)citidina,
 5'-deoxi-N⁴-[(2-etilbutil)oxicarbonil]-5-etinilcitidina,
 40 5'-deoxi-N⁴-[(2-etilhexil)oxicarbonil]-5-etinilcitidina,
 5'-deoxi-5-etinil-N⁴-[(2-feniletoxi)carbonil]citidina,
 45 N⁴-(ciclohexiloxicarbonil)-5'-deoxi-5-etinilcitidina,
 N⁴-[(ciclohexilmetoxi)carbonil]-5'-deoxi-5-etinilcitidina,
 50 5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(neopentiloxicarbonil)citidina,
 5'-deoxi-N⁴-[(3,3-dimetilbutoxi)carbonil]-5-etinilcitidina,
 2',3'-di-O-acetil-5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(n-propoxicarbonil)citidina y
 55 2',3'-di-O-acetil-5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)-citidina,
 2',3'-di-O-acetil-N⁴-(etoxicarbonil)-5'-deoxi-5-vinilcitidina,
 60 2',3'-di-O-acetil-5'-deoxi-N⁴-(n-propoxicarbonil)-5-vinilcitidina,
 2',3'-di-O-acetil-N⁴-(n-butoxicarbonil)-5'-deoxi-5-vinilcitidina,
 2',3'-di-O-acetil-5'-deoxi-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)-5-vinilcitidina, y
 65 2',3'-di-O-acetil-N⁴-(benziloxicarbonil)-5'-deoxi-5-vinilcitidina,
 5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(n-deciloxicarbonil)citidina

ES 2 329 428 T3

5'-deoxi-5-etinil-N⁴-[(2,6-dimetilciclohexiloxi)-carbonil]citidina,

5'-deoxi-5-etinil-N⁴-(benziloxicarbonil)citidina,

5 5'-deoxi-5-etinil-N⁴-[(1-isopropil-2-metil-propoxi)carbonil]citidina,

5'-deoxi-5-etinil-N⁴-[(3-metoxibenciloxi)-carbonil]citidina.

10 3. Un compuesto, de conformidad con la reivindicación 1 o 2 para uso en terapia médica.

10 4. Un compuesto, de conformidad con la reivindicación 1 o 2 para uso en tratamiento de tumor.

15 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en la reivindicación 1 o 2 como un ingrediente activo.

15 6. Una composición farmacéutica para el tratamiento de tumor que comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2 y un ingrediente activo.

20 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o 2 y 5-fluorouracilo o un derivado respectivo.

8. Una composición farmacéutica que comprende 2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxi-5-vinilcitidina y 5-fluorouracilo o un derivado respectivo.

25 9. Una composición de la reivindicación 7 u 8, en donde el 5-fluorouracilo o su derivado se elige del grupo constituido por:

5-fluoro-1-(2-tetrahidrofural)uracilo,

30 1-(n-hexiloxicarbonil)-5-fluorouracilo,

5'-deoxi-5-fluorouridina,

35 5'-deoxi-5-fluoro-N⁴-(n-propoxicarbonil)citidina,

N⁴-(n-butoxicarbonil)-5'-deoxi-5-fluorocitidina,

5'-deoxi-5-fluoro-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina,

40 5'-deoxi-5-fluoro-N⁴-(isopentiloxicarbonil)citidina,

5'-deoxi-5-fluoro-N⁴-(n-hexiloxicarbonil)citidina,

45 5'-deoxi-N⁴-[(2-etilbutil)oxicarbonil]-5-fluorocitidina,

5'-deoxi-5-fluoro-N⁴-[(2-feniletoxi)carbonil]citidina,

N⁴-[(ciclohexilmetoxy)carbonil]-5'-deoxi-5-fluorocitidina,

50 5'-deoxi-5-fluoro-N⁴-(neopentiloxicarbonil)-citidina,

5'-deoxi-N⁴-[(3,3-dimetilbutoxi)carbonil]-5-fluorocitidina,

55 5'-deoxi-5-fluoro-N⁴-(3,5-dimetilbenzoil)citidina,

5'-deoxi-5-fluoro-N⁴-(3,5-dichlorobenzoil)citidina, y

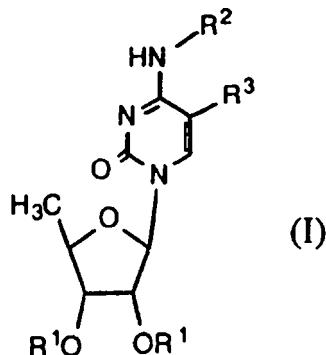
2',3'-di-O-acetyl-5'-deoxi-5-fluoro-N⁴-(n-pentiloxicarbonil)citidina.

60 10. Una composición farmacéutica de la reivindicación 7 u 8 para tratamiento de tumor.

11. Uso de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2 en la fabricación de medicamento para el tratamiento de tumor.

65 12. Un equipo que comprende una composición farmacéutica que contiene un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2 como ingrediente activo y una composición farmacéutica que contiene 5-fluorouracilo o un derivado respectivo como ingrediente activo.

13. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto representado por la fórmula general (I),



en donde R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo elegido entre acetilo, propionilo, benzoilo, toluoilo, glicilo, alanilo, β -alanilo, valilo, lisilo; R^2 es un átomo de hidrógeno, o grupo $-CO-OR^4$ [en donde R^4 es un grupo hidrocarbúrico lineal o ramificado, saturado o no saturado, constituido por uno a quince átomos de carbono, o un grupo de la fórmula $-(CH_2)_n-Y$ (en donde Y es ciclohexilo o fenilo; n es un número entero de 0 a 4)]; R^3 es un átomo de hidrógeno, bromo, yodo, trifluorometilo, etilo, propilo, ciano, vinilo, 1-clorovinilo, etinilo, prop-1-inilo, but-1-inilo, pent-1-inilo, hex-1-inilo, o bromoetinilo; con la condición de que R^2 y R^3 no significan un átomo de hidrógeno al mismo tiempo y la fórmula (I) no representa 2',3'-di-O-acetil-5'-deoxi-5-vinilcitidina

25 que comprende

(A) para un compuesto de la fórmula (I) en donde R^1 , R^2 y R^3 son como se ha definido antes hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (II)



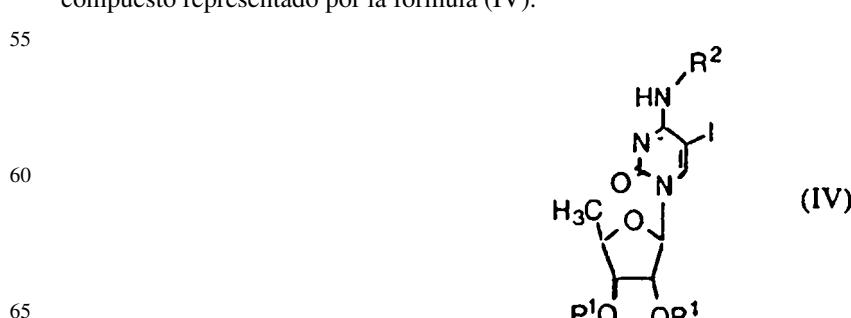
40 en donde P^1 es un grupo hidroxi-protector, y R^3 es como se ha definido antes,

con un compuesto representado por la fórmula general (III),



en donde R^4 es como se ha definido antes; X es cloro o bromo], en presencia de aceptor de ácido, seguido, de ser necesario, de separación del(de los), grupo(s) protector(es),

50 (B) para un compuesto representado por la fórmula (I), en donde R^1 y R^2 son como se ha definido antes y R^3 es vinilo, 1-clorovinilo, etinilo, prop-1-inilo, but-1-inilo, pent-1-inilo, hex-1-inilo, o bromoetinilo, hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (IV).

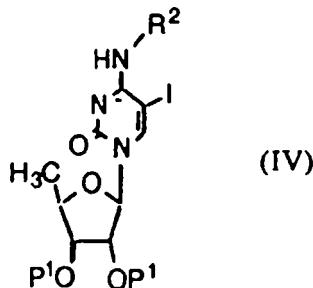


en donde P^1 y R^2 son como se ha definido antes,

ES 2 329 428 T3

con un derivado de acetileno o vinilo en presencia de un catalizador de paladio, seguido, de ser necesario, de separación del(de los) grupo(s) protectores.

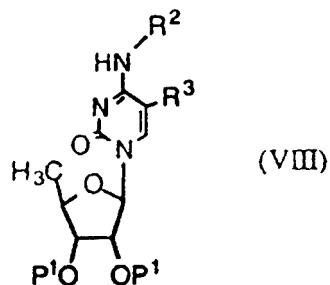
5 (C) para un compuesto representado por la fórmula (I), en donde R^1 y R^2 son como se ha definido antes y R^3 es un grupo ciano, hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (IV)



ES 2 329 428 T3

en presencia de catalizador de ácido Lewis, seguido, de ser necesario, de separación del (de los) grupo(s) protectores.

5 (F) para un compuesto representado por la fórmula (I), en donde R³ es vinilo, 1-clorovinilo, R¹ y R² son como se ha definido antes, hidrogenar catalíticamente un compuesto representado por la fórmula (VIII)



20 en donde P¹ es un radical hidroxi-protector, R³ es un radical etinilo o 1-cloroetinilo, y R² es como se ha definido antes, con catalizador Lindlar, seguido, de ser necesario, de separación del (de los) grupo(s) protectores.

25

30

35

40

45

50

55

60

65