

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 861**

51 Int. Cl.:

**C07H 23/00** (2006.01)

**A61K 31/7068** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 35/02** (2006.01)

**C07H 19/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07790281 .5**

96 Fecha de presentación: **23.07.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2045258**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.04.2009**

54 Título: **DERIVADO DE 3'-ETINILCITIDINA.**

30 Prioridad:  
**24.07.2006 JP 2006200587**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.12.2011**

73 Titular/es:  
**TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.  
1-27 KANDANISHIKI-CHO  
CHIYODA-KU, TOKYO 1018444, JP;  
SASAKI, TAKUMA y  
MATSUDA, AKIRA**

72 Inventor/es:  
**TANAKA, Motoaki y  
FUKUSHIMA, Masakazu**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 369 861 T3

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**

Derivado de 3'-etnilcitidina

**5 Campo Técnico**

La presente invención se refiere a derivados de 3'-etnilcitidina que poseen efectos antitumorales excelentes.

**Técnica Anterior**

10 El cáncer, que está caracterizado por proliferación celular anómala, aún continúa siendo una enfermedad intratable, de manera que se necesita vivamente desarrollar un agente terapéutico eficaz para su tratamiento a corto plazo. Basándose en el conocimiento de que la biosíntesis de ácidos nucleicos es esencial para la proliferación celular, se han llevado a cabo energicamente muchas investigaciones con el fin de obtener un antagonista del metabolismo capaz de inhibir el metabolismo de ácidos nucleicos. Hasta ahora, se han desarrollado antagonistas del metabolismo basados en citidina y se utilizan ahora clínicamente para los tratamientos del cáncer. Por ejemplo, la citarabina (Documento No de Patente 1), la ancitabina (Documento No de Patente 2), y la gemcitabina (Documento de Patente 1), que exhiben actividades antitumorales a través de la inhibición de la síntesis de ADN, se pueden mencionar como tales antagonistas. Mientras tanto, el nucleósido de 3'-etnilpirimidina que contiene 3'-etnilcitidina (ECyd), que fue desarrollado por Matsuda *et al.*, es conocido como antagonista del metabolismo de ácidos nucleicos capaz de inhibir la síntesis de ARN (Documento de Patente 2, y Documentos No de Patente 3 y 4).

25 La ECyd es conocida por poseer un efecto antitumoral excelente mucho mayor que cualquiera de los fármacos basados en fluoropirimidina, contra 5 cepas de cáncer gástrico, 3 cepas de cáncer de colon, 2 cepas de cáncer de páncreas, 1 cepa de cada uno de cáncer de esófago, cáncer de conductos biliares, cáncer de pulmón, cáncer de mama y cáncer de riñón, como se confirma por medio de un método que comprende una administración intravenosa (0,25 mg/kg durante diez días seguidos) a ratones atímicos trasplantados subcutáneamente con células tumorales humanas (Documentos No de Patente 5 y 6).

30 Sin embargo, tales fármacos de administración intravenosa tienen muchos problemas tales como dolores mentales y físicos de pacientes con cáncer y el alto coste médico atribuible al tratamiento de pacientes externos. Si fuera posible sustituir un fármaco oral por fármacos de administración intravenosa, y de ese modo conseguir casi el mismo efecto terapéutico, cabría esperar que la calidad de vida (QOL) mejorara espectacularmente. Sin embargo, es mucho menos probable que la administración oral de ECyd exhiba un efecto antitumoral tan alto como el de la administración intravenosa. Por lo tanto, se ha demandado con mucho interés el desarrollo de un fármaco oral que tenga una actividad anti-tumoral equivalente a la obtenida por medio de la administración intravenosa de ECyd.

[Documento de Patente 1] Publicación de Patente Japonesa (*kokoku*) Núm. 37394/1994

[Documento de Patente 2] JP-B-3142874

40 [Documento No de Patente 1] Evance, J. S. et al. Proc. Soc. Exp. Bio. Med., 106, 350 (1961)

[Documento No de Patente 2] Hoshi, A. et al. Gann, 67, 725 (1972)

[Documento No de Patente 3] Hattori, H. et al. J. Med. Chem. 39, 5005-5011 (1996)

[Documento No de Patente 4] Hattori, H. et al. J. Med. Chem., 41, 2892-2902 (1998)

[Documento No de Patente 5] Oncology Report Vol. 3, 1029 a 1034, 1996

45 [Documento No de Patente 6] Motohiro Tanaka et al., Cancer & Chemotherapy Vol. 24-4, págs. 476 a 482, 1997

[Documento No de Patente 7] Ludwig, P. S. et al. Synthesis (2002) 2387-2392

**Descripción de la Invención**

50 **Problemas a ser resueltos por la Invención**

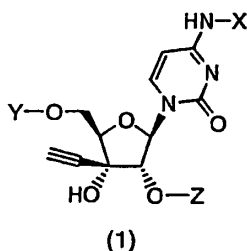
En vista de lo anterior, un objeto de la presente invención es proporcionar un derivado de ECyd que exhiba un efecto antitumoral superior al de ECyd cuando se administre oralmente.

**Medios para Resolver los Problemas**

60 En un intento de alcanzar el objeto anteriormente mencionado, los autores de la presente invención han llevado a cabo estudios exhaustivos, y han encontrado que un derivado de 3'-etnilcitidina representado por la siguiente fórmula (1) o una de sus sales muestra una actividad tumoral excelente cuando se administra oralmente. La presente invención se ha completado en base a este descubrimiento.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un derivado de 3'-etnilcitidina representado por la fórmula (1):

[F1]



(donde X representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilcarbonilo del cual el radical alquilo es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado que puede tener un sustituyente, o un grupo alcoxicarbonilo del cual el radical alcoxi es un grupo alcoxi C1-C6 lineal o ramificado que puede tener un sustituyente; uno de Y y Z representa un átomo de hidrógeno o un grupo (R<sup>1</sup>) (R<sup>2</sup>) (R<sup>3</sup>) Si- y el otro representa un grupo (R<sup>4</sup>) (R<sup>5</sup>) (R<sup>6</sup>) Si-; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup>, que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representan cada uno un grupo alquilo C1-C10 lineal o ramificado que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo C3-C6 que puede tener un sustituyente, o un grupo arilo C6-C14 que puede tener un sustituyente) o una de sus sales.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene un compuesto representado por la fórmula (1) o una de sus sales y un portador farmacéutico.

La presente invención también proporciona un fármaco antitumoral que contiene un compuesto representado por la fórmula (1) o una de sus sales y un portador farmacéutico.

La presente invención también proporciona un fármaco antitumoral oral que contiene un compuesto representado por la fórmula (1) o una de sus sales y un portador farmacéutico.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto representado por la fórmula (1) o una de sus sales para producir un fármaco, particularmente un fármaco antitumoral.

La presente invención también proporciona un método para el tratamiento de tumores, caracterizado porque el método comprende administrar un compuesto representado por la fórmula (1) o una de sus sales en una cantidad eficaz a un sujeto que lo necesite.

### Efectos de la Invención

El derivado de 3'-etinilcitidina o una de sus sales de la presente invención es un fármaco antitumoral útil que muestra una actividad tumoral excelente y una absorción oral excelente.

### Mejores Modos de Llevar a Cabo la Invención

El derivado de 3'-etinilcitidina o una de sus sales de la presente invención es un compuesto representado por la fórmula (1), teniendo el compuesto una estructura química en la que se ha introducido un grupo sililo en el grupo hidroxilo de la posición 2' y/o 5'.

Un compuesto conocido de los derivados de 3'-etinilcitidina que tiene un grupo sililo en la posición 2' y/o 5' es la 4-N-benzoil-2'-O-(terc-butildimetilsilil)-3'-C-trimetilsililetinilcitidina (Documento No de Patente 7). Sin embargo, este compuesto difiere estructuralmente del derivado de 3'-etinilcitidina de la presente invención ya que el compuesto conocido tiene un grupo trimetilsililo como sustituyente en la posición 3' en el grupo etinilo y tiene un grupo benzoilo como sustituyente en la posición 4-N. Además, el compuesto conocido se describe meramente como un intermedio de síntesis, y no se informa sobre la actividad antitumoral del compuesto.

Los ejemplos del "grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado" del "grupo alquilcarbonilo del cual el radical alquilo es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado que puede tener uno o varios sustituyentes" representado por X en la fórmula (1) incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, y n-hexilo. De estos, se prefieren los grupos alquilo C1-C6 lineales, siendo más preferidos metilo y n-hexilo. Los ejemplos del "sustituyente" del "grupo alquilcarbonilo del cual el radical alquilo es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado que puede tener uno o varios sustituyentes" representado por X en la fórmula (1) incluyen un grupo amino del cual están sustituidos uno o dos átomos de hidrógeno con un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado; p. ej., metilamino, dimetilamino, y dietilamino. De estos, se prefiere un grupo amino del cual están sustituidos dos átomos de hidrógeno con un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado, siendo más preferido dimetilamino.

- 5 Los ejemplos del "grupo alcoxi C1-C6 lineal o ramificado" del "grupo alcoxycarbonilo del cual el radical alcoxi es un grupo alcoxi C1-C6 lineal o ramificado que puede tener uno o varios sustituyentes" representado por X en la fórmula (1) incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, n-pentiloxi, y n-hexiloxi. De estos, se prefieren los grupos alcoxi C1-C4 lineales o ramificados, siendo más preferido terc-butoxi. Los ejemplos del "sustituyente" del "grupo alcoxycarbonilo del cual el radical alcoxi es un grupo alcoxi C1-C6 lineal o ramificado que puede tener uno o varios sustituyentes" representado por X en la fórmula (1) incluyen un grupo alcoxi C1-C6 lineal o ramificado; p. ej., metoxi, siendo más preferido sin sustituyente.
- 10 Los ejemplos del "grupo alquilo C1-C10 lineal o ramificado" del "grupo alquilo C1-C10 lineal o ramificado que puede tener uno o varios sustituyentes" representado por R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup> en la fórmula (1) incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, n-hexilo, thexilo, n-octilo, y n-decilo. De estos, son preferidos los grupos alquilo C1-C8 lineales o ramificado tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, n-hexilo, thexilo, y n-octilo. Los ejemplos más preferidos son metilo, isopropilo, terc-butilo, y hexilo.
- 15 Los ejemplos del "sustituyente" del "grupo alquilo C1-C10 lineal o ramificado que puede tener uno o varios sustituyentes" representado por R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup> en la fórmula (1) incluyen un grupo cicloalquilo C3-C6 tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo; grupos alcoxi C1-C3 tales como metoxi, etoxi, e isopropoxi; grupos arilo C6-C14 tales como fenilo y naftilo; hidroxilo; amino; átomos de halógeno tales como cloro y bromo; ciano; y nitro.
- 20 Los ejemplos del "grupo cicloalquilo C3-C6" del "grupo cicloalquilo C3-C6 que puede tener uno o varios sustituyentes" representado por R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup> en la fórmula (1) incluyen un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.
- 25 Los ejemplos del "sustituyente" del "grupo cicloalquilo C3-C6 que puede tener uno o varios sustituyentes" representado por R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup> en la fórmula (1) incluyen grupos alquilo C1-C3 lineales o ramificados tales como un grupo metilo, etilo, y isopropilo; grupos cicloalquilo C3-C6 tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo; grupos alcoxi C1-C3 tales como metoxi, etoxi, e isopropoxi; grupos arilo C6-C14 tales como fenilo y naftilo; hidroxilo; amino; átomos de halógeno tales como cloro y bromo; ciano; y nitro.
- 30 Los ejemplos del "grupo arilo C6-C14" del "grupo arilo C6-C14 que puede tener uno o varios sustituyentes" representado por R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup> en la fórmula (1) incluyen fenilo y naftilo, prefiriéndose fenilo.
- 35 Los ejemplos del "sustituyente" del "grupo arilo C6-C14 que puede tener uno o varios sustituyentes" representado por R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup> en la fórmula (1) incluyen grupos alquilo C1-C3 lineales o ramificados tales como un grupo metilo, etilo, y isopropilo; grupos cicloalquilo C3-C6 tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo; grupos alcoxi C1-C3 tales como metoxi, etoxi, e isopropoxi; grupos arilo C6-C14 tales como fenilo y naftilo; hidroxilo; amino; átomos de halógeno tales como cloro y bromo; ciano; y nitro.
- 40 Los ejemplos de los grupos (R<sup>1</sup>) (R<sup>2</sup>) (R<sup>3</sup>) Si- y (R<sup>4</sup>) (R<sup>5</sup>) (R<sup>6</sup>) Si-, que son idénticos o diferentes entre sí y están representados por Y y Z en la fórmula (1), incluyen terc-butildimetilsililo, triisopropilsililo, triisobutilsililo, dimetil-n-octilsililo, dimetilhexilsililo, trimetilsililo, trietilsililo, tri-n-propilsililo, tri-n-butilsililo, tri-n-hexilsililo, n-propildimetilsililo, n-butildimetilsililo, isobutildimetilsililo, n-pentildimetilsililo, n-hexildimetilsililo, n-decildimetilsililo, (3,3-dimetilbutil)dimetilsililo, 1,2-dimetilpropildimetilsililo, di-terc-butilmetsililo, di-n-butilmetsililo, dietilisopropilsililo, n-octildiisopropilsililo, n-octildiisobutilsililo, ciclohexildimetilsililo, diciclohexilmetsililo, isopropildifenilsililo, trifenilsililo, dimetilfenilsililo, terc-butildifenilsililo, metildifenilsililo, difenil(difenilmetsil)ililo, p-toluidimetilsililo, bifenildimetilsililo, bifenildiisopropilsililo, tri(2-bifenil)sililo, tri(o-toluil)sililo, tri(2-metoxifenil)sililo, tribencilsililo, bencildimetilsililo, fenetildimetilsililo, (3-fenilpropil)dimetilsililo, p-(terc-butil)fenetildimetilsililo, fenetildiisopropilsililo, neofildimetilsililo, bromometildimetilsililo, clorometildimetilsililo, 4-clorobutildimetilsililo, (diclorometil)dimetilsililo, 3-cloropropildimetilsililo, 3,3,3-trifluoropropildimetilsililo, 1H,1H,2H,2H-perfluoro-n-decildimetilsililo, 1H,1H,2H,2H-perfluoro-n-octildimetilsililo, 3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafuoro-n-hexildimetilsililo, bis(clorometil)metsililo, pentafluorofenildimetilsililo, pentafluorofenilpropildimetilsililo, 3,5-bis(trifluorometil)fenildimetilsililo, 2-acetoxietildimetilsililo, 3-acetoxipropildimetilsililo, 3-metacriloxipropildimetilsililo, 3-cianopropildiisopropilsililo, [3-(trimetilsiloxi)propil]dimetilsililo, n-butildiisopropilsililo, diisopropil-n-propilsililo, diisopropil(2,2-dimetilpropil)sililo, (3-metilbutil)diisopropilsililo, (2-etilbutil)diclopropilsililo, terc-amildietilsililo, terc-butildiisobutilsililo, dietil(3-metilpentan-3-il)sililo, isobutildiisopropilsililo, dietil(2-metilpentan-2-il)sililo, ciclopropildiisopropilsililo, diciclopropilisobutilsililo, diisopropil(3-metoxipropil)sililo, (3-etoxipropil)diisopropilsililo, [3-(terc-butiloxi)propil]diisopropilsililo, terc-butildi(3-etoxipropil)sililo, y 3-fenoxipropildimetilsililo. En los (R<sup>1</sup>) (R<sup>2</sup>) (R<sup>3</sup>) Si- y (R<sup>4</sup>) (R<sup>5</sup>) (R<sup>6</sup>) Si- preferidos, uno o dos grupos de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup>, o de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup>, que son idénticos o diferentes entre sí, son grupos alquilo C1-C4 lineales o ramificados, y los uno o dos grupos restantes, que son idénticos o diferentes entre sí, son grupos alquilo C2-C8 lineales o ramificados o fenilo. Los ejemplos de tales grupos sililo incluyen terc-butildimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetil-n-octilsililo, dimetilfenilsililo, dimetilhexilsililo, y terc-butildifenilsililo. En los (R<sup>1</sup>) (R<sup>2</sup>) (R<sup>3</sup>) Si- y (R<sup>4</sup>) (R<sup>5</sup>) (R<sup>6</sup>) Si- más preferidos, dos grupos de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup>, o de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup>, que son idénticos o diferentes entre sí, son grupos alquilo C1-C3 lineales o ramificados, y el grupo restante es un grupo alquilo C2-C8 lineal o ramificado.

Los ejemplos de tales grupos sililo incluyen un grupo terc-butildimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetil-n-octilsililo, y dimetilhexilsililo. En los (R<sup>1</sup>) (R<sup>2</sup>) (R<sup>3</sup>) Si- y (R<sup>4</sup>) (R<sup>5</sup>) (R<sup>6</sup>) Si- particularmente más preferidos, dos grupos de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, y R<sup>3</sup>, o de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup>, que son idénticos o diferentes entre sí, son grupos alquilo C1-C3 lineales o ramificados, y el grupo restante es un grupo alquilo C3-C6 ramificado. Los ejemplos de tales grupos sililo incluyen

5 terc-butildimetilsililo, triisopropilsililo, y dimetilhexilsililo.  
En fórmula (1), uno de Y y Z es un átomo de hidrógeno o un grupo (R<sup>1</sup>) (R<sup>2</sup>) (R<sup>3</sup>) Si-, y el otro representa un grupo (R<sup>4</sup>) (R<sup>5</sup>) (R<sup>6</sup>) Si-. Preferiblemente, uno de Y y Z es un átomo de hidrógeno, y el otro es un grupo (R<sup>4</sup>) (R<sup>5</sup>) (R<sup>6</sup>) Si-.

10 Preferiblemente, en el compuesto de la presente invención representado por la fórmula (1), X es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilcarbonilo del cual el radical alquilo es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado que puede tener uno o varios sustituyentes, o un grupo alcocarbonilo del cual el radical alcoxi es un grupo alcoxi C1-C6 lineal o ramificado que puede tener uno o varios sustituyentes; uno de Y y Z es un átomo de hidrógeno o un grupo (R<sup>1</sup>) (R<sup>2</sup>) (R<sup>3</sup>) Si- y el otro es un grupo (R<sup>4</sup>) (R<sup>5</sup>) (R<sup>6</sup>) Si-; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup>, que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, son cada uno un grupo alquilo C1-C10 lineal o ramificado que puede tener uno o varios sustituyentes, un grupo cicloalquilo C3-C6 que puede tener uno o varios sustituyentes, o un grupo arilo C6-C14 que puede tener uno o varios sustituyentes.

20 Más preferiblemente, en la fórmula (1), X es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilcarbonilo del cual el radical alquilo es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado que puede tener, como sustituyente o sustituyentes, un grupo amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado, o un grupo alcocarbonilo del cual el radical alcoxi es un grupo alcoxi C1-C6 lineal o ramificado; uno de Y y Z es un átomo de hidrógeno o un grupo (R<sup>1</sup>) (R<sup>2</sup>) (R<sup>3</sup>) Si- y el otro es un grupo (R<sup>4</sup>) (R<sup>5</sup>) (R<sup>6</sup>) Si-; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup>, que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, son cada uno un grupo alquilo C1-C10 lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo C3-C6, o un grupo arilo C6-C14,

25 Aún más preferiblemente, en la fórmula (1), X es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilcarbonilo del cual el radical alquilo es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado que puede tener un grupo dimetilamino como sustituyente o sustituyentes, o un grupo alcocarbonilo del cual el radical alcoxi es un grupo alcoxi C1-C6 lineal o ramificado; uno de Y y Z es un átomo de hidrógeno o un grupo (R<sup>1</sup>) (R<sup>2</sup>) (R<sup>3</sup>) Si- y el otro es un grupo (R<sup>4</sup>) (R<sup>5</sup>) (R<sup>6</sup>) Si-; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup>, que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, son cada uno un grupo alquilo C1-C10 lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo C3-C6, o un grupo arilo C6-C14,

30 Aún más preferiblemente, en la fórmula (1), X es un átomo de hidrógeno; uno de Y y Z es un átomo de hidrógeno o un grupo (R<sup>1</sup>) (R<sup>2</sup>) (R<sup>3</sup>) Si- y el otro es un grupo (R<sup>4</sup>) (R<sup>5</sup>) (R<sup>6</sup>) Si-; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup>, que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, son cada uno un grupo alquilo C1-C10 lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo C3-C6, o un grupo arilo C6-C14,

35 Aún más preferiblemente, en la fórmula (1), X es un átomo de hidrógeno; uno de Y y Z es un átomo de hidrógeno o un grupo (R<sup>1</sup>) (R<sup>2</sup>) (R<sup>3</sup>) Si- y el otro es un grupo (R<sup>4</sup>) (R<sup>5</sup>) (R<sup>6</sup>) Si-; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup>, que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, son cada uno un grupo alquilo C1-C8 lineal o ramificado o un grupo fenilo.

40 Aún más preferiblemente, en la fórmula (1), X es un átomo de hidrógeno; uno de Y y Z es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo (R<sup>4</sup>) (R<sup>5</sup>) (R<sup>6</sup>) Si-; y R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup>, que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, son cada uno un grupo alquilo C1-C8 lineal o ramificado o un grupo fenilo.

45 Aún más preferiblemente, en la fórmula (1), X es un átomo de hidrógeno; uno de Y y Z es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo terc-butildimetilsililo, un grupo trietilsililo, un grupo triisopropilsililo, un grupo dimetil-n-octilsililo, un grupo dimetilfenilsililo, un grupo dimetilhexilsililo, o un grupo terc-butildifenilsililo.

50 Los ejemplos específicos de tales compuestos preferidos incluyen los siguientes derivados de 3'-etnilcitidina (1) a (17) o sus sales:

- 55 (1) 1-[5-O-(terc-butildimetilsilil)-3-C-etinil-β-D-ribofuranosil]citosina,  
 (2) 1-[5-O-trietilsilil-3-C-etinil-β-D-ribofuranosil]citosina,  
 (3) 1-[5-O-triisopropilsilil-3-C-etinil-β-D-ribofuranosil]citosina,  
 (4) 1-[5-O-(dimetil-n-octilsilil)-3-C-etinil-β-D-ribofuranosil]citosina,  
 (5) 1-[5-O-dimetilfenilsilil-3-C-etinil-β-D-ribofuranosil]citosina,  
 (6) 1-[5-O-dimetilhexilsilil-3-C-etinil-β-D-ribofuranosil]citosina,  
 60 (7) 1-[5-O-(terc-butildifenilsilil)-3-C-etinil-β-D-ribofuranosil]citosina,  
 (8) 1-[2,5-bis-O-(terc-butildimetilsilil)-3-C-etinil-1-β-D-ribofuranosil]citosina,  
 (9) 1-[2-O-(terc-butildimetilsilil)-3-C-etinil-1-β-D-ribofuranosil]citosina,  
 (10) 1-(2,5-bis-O-triisopropilsilil-3-C-etinil-1-β-D-ribofuranosil)citosina,  
 (11) 1-(2-O-triisopropilsilil-3-C-etinil-1-β-D-ribofuranosil)citosina,

- (12) 1-(2,5-bis-O-dimetilhexilsilil-3-C-etinil-1-β-D-ribofuranosil)citosina,  
 (13) 1-(2-O-dimetilhexilsilil-3-C-etinil-1-β-D-ribofuranosil)citosina,  
 (14) 1-[5-O-(terc-butildimetilsilil)-3-C-etinil-β-D-ribofuranosil]-4-N-heptanoilcitosina,  
 (15) 1-[5-O-(terc-butildimetilsilil)-3-C-etinil-β-D-ribofuranosil]-4-N-(terc-butoxicarbonil)citosina,  
 (16) 1-[5-O-(terc-butildimetilsilil)-3-C-etinil-β-D-ribofuranosil]-4-N-(N,N-dimetilglicil)citosina, y  
 (17) 1-[5-O-(trioisopropilsilil)-3-C-etinil-β-D-ribofuranosil]-4-N-(N,N-dimetilglicil)citosina.

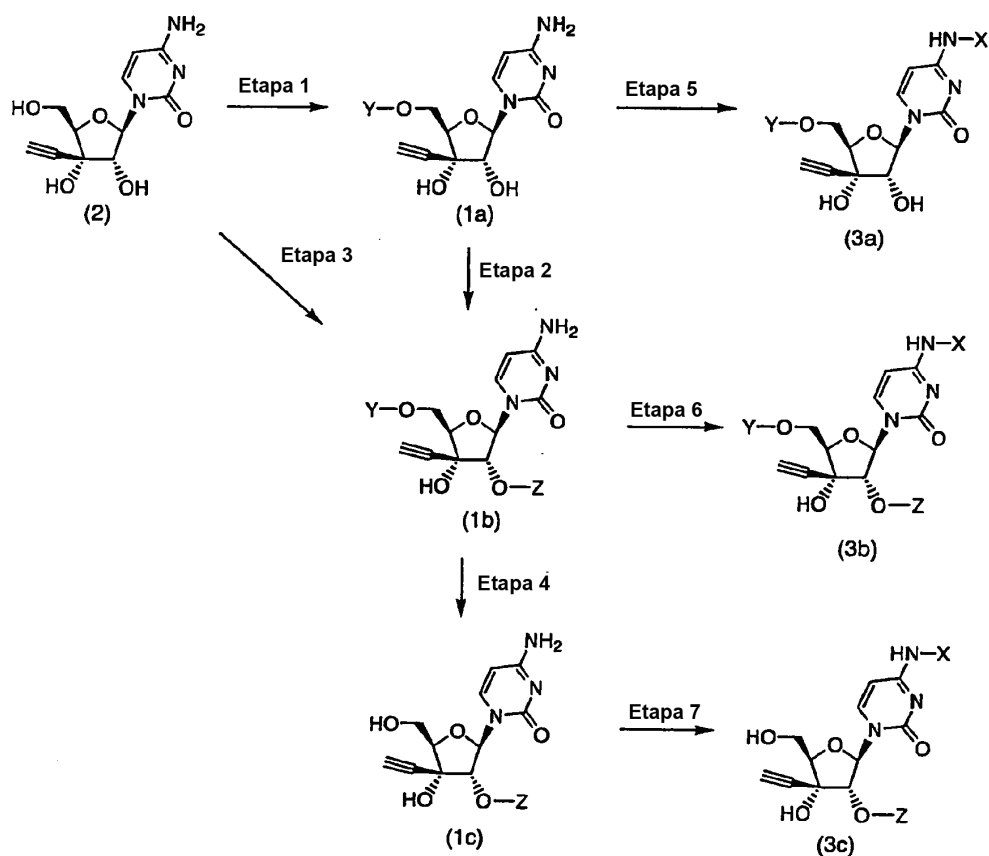
Los ejemplos específicos de tales compuestos preferidos incluyen los siguientes derivados de 3'-etinilcitosina o sus sales:

- (1) 1-[5-O-(terc-butildimetilsilil)-3-C-etinil-1-β-D-ribofuranosil]citosina,  
 (3) 1-(5-O-trioisopropilsilil-3-C-etinil-1-β-D-ribofuranosil)citosina,  
 (6) 1-(5-O-dimetilhexilsilil-3-C-etinil-1-β-D-ribofuranosil)citosina,  
 (9) 1-[2-O-(terc-butildimetilsilil)-3-C-etinil-1-β-D-ribofuranosil]citosina,  
 (11) 1-(2-O-trioisopropilsilil-3-C-etinil-1-β-D-ribofuranosil)citosina, y  
 (13) 1-(2-O-dimetilhexilsilil-3-C-etinil-1-β-D-ribofuranosil)citosina.

No se impone ninguna limitación concreta sobre la sal del derivado de 3'-etinilcitosina de la presente invención, con tal que la sal sea farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de la sal incluyen sales de ácidos minerales mineral tales como hidrocloreto, hidrobromuro, sulfato, nitrato, y fosfato; y sales de ácidos orgánicos tales como acetato, propionato, tritrato, fumarato, maleato, malato, citrato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, y trifluoroacetato. Dependiendo de la identidad del sustituyente o los sustituyentes, el derivado de 3'-etinilcitosina de la presente invención puede formar isómeros ópticos o isómeros geométricos, y la presente invención abarca tales isómeros ópticos e isómeros geométricos, con la condición de que la estereoestructura del esqueleto de 3'-etinilcitosina se mantenga como se especifica en la fórmula (1). Estos isómeros se pueden utilizar también después de ser resueltos o utilizar en forma de una mezcla. El derivado de 3'-etinilcitosina de la presente invención también abarca especies amorfas, polimorfismos, y solvatos tales como los hidratos.

El derivado de 3'-etinilcitosina o una de sus sales de la presente invención se puede producir de acuerdo con el siguiente esquema de reacción que incluye las Etapas 1 a 7:

[F2]



(donde X, Y, y Z tienen los mismos significados que se han definido antes).

5

#### (Etapa 1)

En la Etapa 1, una 3'-etincitidina representado por la fórmula (2) o una de sus sales se hace reaccionar con un agente sililante trisustituido conocido generalmente tal como un haluro de sililo trisustituido, un triflato de sililo trisustituido, o una sililacetamida sustituida, representado por  $(R^1)(R^2)(R^3)Si-W$  o  $(R^4)(R^5)(R^6)Si-W$  (donde W representa un átomo de halógeno, un grupo trifluorometanosulfonilo, un grupo acetamino, o similares, y  $R^1$  a  $R^6$  tienen los mismos significados que se han definido antes), con lo que se puede producir un compuesto representado por la fórmula (1a).

La reacción se puede realizar de acuerdo con un método conocido generalmente. No se impone ninguna limitación concreta sobre el disolvente empleado en la reacción, y se puede emplear cualquier disolvente con tal que sea inerte para la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen diclorometano, cloroformo, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, y dimetilsulfoxido. Estos disolventes se pueden utilizar solos o combinados. Si se requiere, la reacción se puede realizar en presencia de una base. Los ejemplos de la base empleada incluyen aminas orgánicas tales como imidazol, 1-metilimidazol, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, lutidina, y colidina; y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, y carbonato de potasio. La base *per se* se puede emplear como disolvente.

El haluro de sililo trisustituido que se emplea en la reacción y está representado por  $(R^1)(R^2)(R^3)Si-W$  o  $(R^4)(R^5)(R^6)Si-W$  se puede producir a través de un método conocido generalmente. Por ejemplo, se hacen reaccionar trihalogenosilano, monoalquildihalogenosilano, o dialquilmohalogenosilano con un alquil litio o un reactivo de Grignard de interés, para formar de ese modo un silano trisustituido representado por  $(R^1)(R^2)(R^3)Si-H$  o  $(R^4)(R^5)(R^6)Si-H$ , que se hace reaccionar a continuación con un reactivo electrofílico tal como N-bromosuccinimida o N-clorosuccinimida. En la producción de un silano trisustituido representado por  $(R^1)(R^2)(R^3)Si-H$  o  $(R^4)(R^5)(R^6)Si-H$ , se puede utilizar un aditivo tal como bromuro de cobre. Si se requiere, el silano trisustituido representado por  $(R^1)(R^2)(R^3)Si-H$  o  $(R^4)(R^5)(R^6)Si-H$  y el haluro de sililo trisustituido representado por  $(R^1)(R^2)(R^3)Si-W$  o  $(R^4)(R^5)(R^6)Si-W$

(R<sup>6</sup>) Si-W se puede aislar/purificar. Alternativamente, compuesto de silano y haluro de sililo producidos se pueden utilizar en la Etapa 1 sin llevar a cabo la purificación.

5 En la reacción, con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula (2), el (R<sup>1</sup>) (R<sup>2</sup>) (R<sup>3</sup>) Si-W o (R<sup>4</sup>) (R<sup>5</sup>) (R<sup>6</sup>) Si-W anteriormente mencionado se utiliza en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 moles, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles, y la base se utiliza en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 moles, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 moles. La temperatura de reacción es de -30 a 100°C, preferiblemente de 0 a 30°C, y el tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, preferiblemente de 1 a 20 horas. Si se requiere, el compuesto representado por la fórmula (1a) producido a través de la reacción se puede aislar/purificar. Alternativamente, el compuesto se puede utilizar en una etapa posterior sin llevar a cabo la purificación.

#### (Etapa 2)

15 En la Etapa 2, el derivado de 3'-etilicitidina representado por la fórmula (1a) se hace reaccionar con el agente sililante trisustituido anteriormente mencionado representado por (R<sup>1</sup>) (R<sup>2</sup>) (R<sup>3</sup>) Si-W o (R<sup>4</sup>) (R<sup>5</sup>) (R<sup>6</sup>) Si-W en presencia de una base, para producir de ese modo un compuesto representado por la fórmula (1b). La reacción se puede realizar de una manera similar a la de la Etapa 1.

#### 20 (Etapa 3)

Similar a la Etapa 1, en la Etapa 3, la 3'-etilicitidina representada por la fórmula (2) se hace reaccionar con el agente sililante trisustituido anteriormente mencionado representado por (R<sup>1</sup>) (R<sup>2</sup>) (R<sup>3</sup>) Si-W o (R<sup>4</sup>) (R<sup>5</sup>) (R<sup>6</sup>) Si-W en presencia de una base, para producir de ese modo un compuesto representado por la fórmula (1b). La temperatura de reacción es de -30 a 150°C, preferiblemente de 0 a 100°C, y el tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, preferiblemente de 1 a 40 horas. Si se requiere, el compuesto representado por la fórmula (1b) producido a través de la reacción se puede aislar/purificar. Alternativamente, el compuesto se puede utilizar en una etapa posterior sin llevar a cabo la purificación.

#### 30 (Etapa 4)

En la Etapa 4, se produce un compuesto representado por la fórmula (1c) a partir del derivado de 3'-etilicitidina representado por la fórmula (1b) en un medio ácido. No se impone ninguna limitación concreta sobre el ácido con tal que pueda eliminar el sustituyente Y. Los ejemplos del ácido incluyen ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico; y ácidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido propiónico, ácido fórmico, ácido metanosulfónico, y ácido p-toluenosulfónico. Estos ácidos se pueden mezclar con agua. Si se requiere, se puede utilizar un disolvente. Los ejemplos del disolvente incluyen diclorometano, cloroformo, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfoxido, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, y agua. Estos disolventes se pueden utilizar solos o combinados. La temperatura de reacción es de -30 a 150°C, preferiblemente de 0 a 100°C, y el tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, preferiblemente de 1 a 20 horas.

#### (Etapa 5)

45 En la Etapa 5, el derivado de 3'-etilicitidina representado por la fórmula (1a) es modificado con un grupo X, para producir de ese modo un compuesto representado por la fórmula (3a).

En el caso en el que el grupo X es un grupo carbonilo que tiene un grupo alquilo, la modificación se realiza a través de condensación con un haluro de ácido X-V (donde V indica un átomo de halógeno), un anhídrido de ácido X-O-X, o un ácido carboxílico X-OH. No se impone ninguna limitación concreta sobre el disolvente empleado en la reacción, y se puede emplear cualquier disolvente con tal que sea inerte para la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen diclorometano, cloroformo, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfoxido, y agua. Estos disolventes se pueden utilizar solos o combinados. Cuando se emplea el haluro de ácido X-V o el anhídrido de ácido X-O-X, se puede utilizar una base. Los ejemplos de la base empleada incluyen aminas orgánicas tales como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, lutidina, y colidina; y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, y carbonato de potasio. La base *per se* se puede emplear como disolvente. No se impone ninguna limitación concreta sobre la reacción de condensación con el ácido carboxílico X-OH, con tal que la reacción produzca generalmente una amida a partir del ácido carboxílico y la amina. Por ejemplo, se pueden emplear un método en el que se emplea un anhídrido de ácido mixto, un método en el que se emplea un agente condensante, o métodos similares. Los ejemplos de la base utilizada en el método en el que se emplea un anhídrido de ácido mixto incluyen aminas orgánicas tales como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, lutidina, y colidina; y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, y carbonato de potasio. La base *per se* se puede



emplear como disolvente. En cuanto al reactivo para formar un anhídrido de ácido mixto con el ácido carboxílico X-OH, se pueden emplear clorocarbonato de isobutilo, cloruro de pivaloilo, etc.. Cuando se utiliza un agente condensante, se pueden utilizar compuestos de carbodiimida tales como diciclohexilcarbodiimida o hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; o 1,1'-carbonyldiimidazol o un compuesto similar. Los ejemplos de los coadyuvantes de condensación incluyen hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboximida, y 4-(N,N-dimetilamino)piridina. Si se requiere, se puede utilizar una base durante la reacción. Los ejemplos de la base empleada incluyen aminas orgánicas tales como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, lutidina, y colidina; y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, y carbonato de potasio. La base *per se* se puede emplear como disolvente.

En la reacción, cuando se emplea el haluro de ácido X-V o el anhídrido de ácido X-O-X, el haluro de ácido X-V o el anhídrido de ácido X-O-X se utiliza en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 moles, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 moles, con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula (1a), y la base se utiliza en una cantidad de 0 a aproximadamente 100 moles, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 moles. La temperatura de reacción es de -30 a 100°C, preferiblemente de -10 a 30°C, y el tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, preferiblemente de 1 a 72 horas. Cuando la condensación con el ácido carboxílico X-OH se realiza a través del anhídrido mixto del método del ácido, con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula (1a), el ácido carboxílico X-OH se utiliza en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 moles, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 moles; el reactivo para formar un anhídrido de ácido mixto se utiliza en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 moles, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 moles; y se utiliza una base en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 moles, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 moles. La temperatura de reacción es de -30 a 100°C, preferiblemente de -10 a 30°C, y el tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, preferiblemente de 1 a 72 horas. Cuando se emplea el agente condensante, con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula (1a), el ácido carboxílico X-OH se utiliza en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 moles, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 moles; el agente condensante se utiliza en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 moles, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 moles; se utiliza un coadyuvante de condensación en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 40 moles, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 moles; y se utiliza una base en una cantidad de 0 a aproximadamente 100 moles, preferiblemente de 0 a aproximadamente 20 moles. La temperatura de reacción es de -30 a 100°C, preferiblemente de -10 a 30°C, y el tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, preferiblemente de 1 a 72 horas. Si se requiere, se puede aislar/purificar el compuesto representado por la fórmula (3a) producido a través de cualquiera de los métodos. Alternativamente, el compuesto se puede utilizar en una etapa posterior sin llevar a cabo la purificación.

Cuando el grupo X es un grupo alcóxicarbonilo, no se impone ninguna limitación concreta sobre la reacción en la Etapa 5 con tal que sea una reacción rutinaria. En un método ilustrativo, un derivado de 3'-etinilcitosidina representado por la fórmula (1a) o una de sus sales se hace reaccionar con un dicarbonato de dialquilo, un haloformiato de alquilo, un (p-nitrofenil)carbonato de alquilo, un éster alquílico de ácido 1-H-imidazol-1-carboxílico, etc. que están representados por X-Q (donde Q representa un grupo alcóxicarbonilo X-O, un átomo de halógeno, un grupo 4-nitrofenilo, un grupo 1-H-imidazol-1-ilo, etc.). La reacción se puede realizar de acuerdo con un método conocido generalmente. No se impone ninguna limitación concreta sobre el disolvente empleado en la reacción, y se puede emplear cualquier disolvente con tal que sea inerte para la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen diclorometano, cloroformo, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, benceno, tolueno, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, y agua. Estos disolventes se pueden utilizar solos o combinados. Si se requiere, la reacción se puede realizar en presencia de una base. Los ejemplos de la base empleada incluyen aminas orgánicas tales como imidazol, 1-metilimidazol, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, lutidina, y colidina; y bases inorgánicas tales como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, y carbonato de potasio. La base *per se* se puede emplear como disolvente.

El haloformiato de alquilo X-Q empleado en la reacción se puede preparar a través de un método conocido generalmente. Por ejemplo, el haloformiato se puede producir a través de una reacción entre trifosgeno y un alcohol alquílico correspondiente. De un modo similar, el (p-nitrofenil)carbonato de alquilo X-Q empleado en la reacción se puede preparar a través de un método conocido generalmente. Por ejemplo, el carbonato se puede preparar a través de la reacción entre el cloroformiato de p-nitrofenilo y un alcohol alquílico correspondiente. Asimismo, el éster alquílico de ácido 1-H-imidazol-1-carboxílico X-Q empleado en la reacción se puede preparar a través de un método conocido generalmente. Por ejemplo, el éster se puede preparar a través de reacción entre 1,1'-carbonyldiimidazol y un alcohol alquílico correspondiente. Si se requiere, el haloformiato de alquilo, el (p-nitrofenil)carbonato de alquilo, y el éster alquílico de ácido 1-H-imidazol-1-carboxílico representado por X-Q se puede aislar/purificar. Alternativamente, estos compuestos se pueden emplear en la Etapa 5 sin llevar a cabo la purificación.

En la reacción, con respecto a 1 mol del compuesto representado por la fórmula (1a), el compuesto X-Q anteriormente mencionado se utiliza en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 moles, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 moles; y se utiliza una base en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 moles, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 moles. La temperatura de reacción es de -30 a 100°C, preferiblemente de -10 a 30°C, y el tiempo de reacción es de 0,1 a 100 horas, preferiblemente de 1 a 72 horas. Si se requiere, el compuesto representado por la fórmula (3a) producido a través de la reacción se puede aislar/purificar. Alternativamente, el compuesto se puede utilizar en una etapa posterior sin llevar a cabo la purificación.

#### 10 (Etapa 6)

Similar a la Etapa 5, en la Etapa 6, el derivado de 3'-etilicitidina representado por la fórmula (1b) se modifica con un grupo X, para producir de ese modo un compuesto representado por la fórmula (3b).

#### 15 (Etapa 7)

Similar a la Etapa 5, en la Etapa 7, el derivado de 3'-etilicitidina representado por la fórmula (1c) se modifica con un grupo X, para producir de ese modo un compuesto representado por la fórmula (3c).

20 El compuesto de la presente invención producido de este modo se puede transformar en sus sales, particularmente sales farmacéuticamente aceptables, a través de un método conocido generalmente.

El compuesto o una de sus sales de la presente invención se puede aislar y purificar a través de un método de separación/purificación conocido generalmente tal como concentración, extracción con disolvente, filtración, 25 recristalización, o una técnica cromatográfica.

Según se describe a modo de Ejemplos, el compuesto o una de sus sales de la presente invención muestran un efecto antitumoral excelente cuando se administra oralmente. De este modo, es un fármaco útil, particularmente un fármaco antitumoral, para seres humanos y mamíferos.

30 Al utilizar el compuesto de la presente invención como fármaco, el compuesto se combina con un portador farmacéuticamente aceptable, y se puede elegir una variedad de formas de administración de acuerdo con propósitos profilácticos y de tratamiento. Se pueden emplear formas de administración cualesquiera, y sus ejemplos incluyen fármacos orales, inyectables, supositorios, pomadas, y parches. De estos, se emplean preferiblemente las formas orales. Estos fármacos se pueden producir a través de cualquier método farmacéutico conocido en la técnica.

El portador farmacéuticamente aceptable que se va a emplear pueden ser sustancias portadoras orgánicas e inorgánicas que se emplean habitualmente. En los fármacos sólidos, el portador se incorpora en forma de un vehículo, un lubricante, un aglutinante, un disgregante, o un aditivo similar. En los fármacos líquidos, el portador se 40 incorpora en forma de un disolvente, un coadyuvante de disolución, un agente suspensor, un agente isotónico, un tampón, un agente analgésico, o un aditivo similar. También se pueden incorporar otros aditivos tales como un conservante, un antioxidante, un colorante, y un agente edulcorante según se necesite.

En la preparación de un fármaco sólido, el compuesto de la presente invención se combina con un vehículo y aditivos opcionales tales como un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un colorante, y un agente edulcorante/aromatizante, y la mezcla se forma en comprimidos, comprimidos recubiertos, gránulos, polvo, cápsulas, etc. a través de un método rutinario. Estos aditivos se pueden emplear generalmente en la técnica, y sus ejemplos incluyen lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa microcristalina, y ácido silícico (vehículos); agua, etanol, propanol, jarabe simple, glucosa líquida, almidón líquido, gelatina líquida, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilalmidón, metilcelulosa, etilcelulosa, goma laca, fosfato de calcio, y polivinilpirrolidona (aglutinantes); almidón seco, alginato sódico, polvo de agar, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de calcio, laurilsulfato de sodio, monoglicérido de ácido esteárico, y lactosa (disgregantes); talco purificado, sales de ácido esteárico, bórax, y polietilenglicol (lubricantes); óxido de titanio y óxido de hierro (colorantes); y sacarosa, cáscara de naranja, ácido cítrico, y ácido tartárico (agentes edulcorantes/aromatizantes).

55 En la preparación de un fármaco líquido oral, el compuesto de la presente invención se combina con aditivos tales como un agente edulcorante, un tampón, un estabilizante, y un agente aromatizante, y la mezcla se forma en un fármaco líquido oral, un jarabe, un elixir, etc., a través de un método rutinario. En este caso, el agente edulcorante/aromatizante puede ser el mismo que se ha descrito antes. Los ejemplos del tampón incluyen citrato de sodio, y los ejemplos del estabilizador incluyen tragacanto, acacia, y gelatina.

En la preparación de un inyectable, el compuesto de la presente invención se combina con aditivos tales como un regulador del pH, un tampón, un estabilizante, un agente isotónico, y un anestésico local, y la mezcla se forma en inyectables subcutáneos, intramusculares, e intravenosos, a través de un método rutinario. En este caso, los

ejemplos del regulador del pH y del tampón incluyen citrato de sodio, acetato de sodio, y fosfato de sodio, y los ejemplos del estabilizador incluyen piro-sulfito de sodio, EDTA, ácido tioglicólico, y ácido tioláctico. Los ejemplos del anestésico local incluyen hidrocloreuro de procaína e hidrocloreuro de lidocaína. Los ejemplos del agente isotónico incluyen cloruro de sodio y glucosa.

En la preparación de un fármaco en supositorio, el compuesto de la presente invención se combina con un portador para la preparación de fármacos conocido en la técnica, tal como polietilenglicol, lanolina, manteca de cacao, y triglicéridos de ácidos grasos y un tensioactivo opcional tal como Tween (Marca Registrada), y la mezcla se forma en supositorios a través de un método rutinario.

En la preparación de una pomada, el compuesto de la presente invención se combina, según se necesite, con aditivos empleados generalmente tales como una base, un estabilizador, un humectante, un conservante, etc., y la mezcla se mezcla y se forma en un fármaco a través de un método rutinario. Los ejemplos de la base para pomada incluyen parafina líquida, vaselina blanca, cera de abejas blanca, alcohol octildodecílico, y parafina. Los ejemplos del conservante incluyen p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de etilo, y p-hidroxibenzoato de propilo.

En la preparación de un fármaco para parches, la pomada, la pomada, la crema, el gel, la pasta anteriormente mencionados o una sustancia similar se aplica a un soporte habitual a través de un método rutinario. Los ejemplos de los soporte adecuados incluyen telas tejidas y no tejidas de algodón, fibra cortada, o fibra química; y películas y láminas de espuma elaboradas de cloruro de vinilo blando, polietileno, o poliuretano.

La dosis unitaria del compuesto de la presente invención que se va a incorporar a cualquiera de los fármacos anteriormente mencionados varía de acuerdo con el estado de los pacientes a los que se va a administrar el compuesto de la invención, la forma de los fármacos, u otros factores. Generalmente, la dosis unitaria es preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 1.000 mg para los fármacos orales, de aproximadamente 0,01 a 500 mg para los inyectables, y de aproximadamente 1 a 1.000 mg para los supositorios. La dosis diaria de un fármaco que tiene cualquiera de las formas de fármaco anteriormente mencionadas varía dependiendo del estado, el peso corporal, la edad, el sexo, etc., del paciente, y por lo tanto, no puede ser determinada necesariamente de manera inmediata. Sin embargo, generalmente, la dosis diaria para un adulto es de aproximadamente 0,05 a 5.000 mg, preferiblemente de 0,1 a 1.000 mg. La dosis unitaria se administra preferiblemente una vez el día o de manera dividida de aproximadamente dos veces a aproximadamente cuatro veces al día.

Los ejemplos de las enfermedades (en el caso de los tumores malignos) que se pueden curar a través de la administración de un fármaco que contiene el compuesto de la presente invención incluyen cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar/conducto biliar, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer del cuerpo uterino, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, tumor testicular, osteosarcoma y sarcoma de tejido blando, leucemia, linfoma maligno, mieloma múltiple, cáncer de piel, y tumor cerebral.

## Ejemplos

La presente invención se describirá a continuación con detalle con referencia a los Ejemplos Comparativos, los Ejemplos (ejemplos de trabajo), los Ejemplos de Ensayo Farmacológicos, y los Ejemplos de Preparación. Sin embargo, se debe considerar que ninguno de ellos limita de la invención.

### Ejemplo 1

#### **1-[5-O-(terc-Butildimetilsilil)-3-C-etinil-β-D-ribofuranosil]citosina (Compuesto 1)**

Se añadió gradualmente cloruro de terc-butildimetilsililo (12,5 g, 82,5 mmoles) enfriando con hielo a una disolución de 3'-etinilcitosina (referida más adelante como ECyd) (20 g, 75 mmoles) e imidazol (12,8 g, 188 mmoles) en N,N-dimetilformamida (referida más adelante como DMF) (75 mL), y la mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida, y se añadió acetato de etilo al residuo. La mezcla se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL) y salmuera saturada (100 mL) y se secó con sulfato de magnesio. El sulfato de magnesio se eliminó por medio de filtración. El producto filtrado se agitó a temperatura ambiente, y los cristales precipitados se recogieron por medio de filtración, para producir de ese modo el Compuesto 1 (11,5 g, 52%).

### Ejemplo 2

#### **1-[5-O-Trietilsilil-3-C-etinil-β-D-ribofuranosil]citosina (Compuesto 2)**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se empleó cloruro de trietilsililo en lugar del cloruro de terc-butildimetilsililo empleado en el Ejemplo 1, con lo que se sintetizó el Compuesto 2.

**Ejemplo 3****1-[5-O-Triisopropilsilil-3-C-etinil-β-D-ribofuranosil]citosina (Compuesto 3)**

5 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se empleó cloruro de triisopropilsililo en lugar del cloruro de terc-butildimetilsililo empleado en el Ejemplo 1, con lo que se sintetizó el Compuesto 3.

**Ejemplo 4****1-[5-O-(Dimetil-n-octilsilil)-3-C-etinil-β-D-ribofuranosil]citosina (Compuesto 4)**

10 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se empleó cloruro de dimetil-n-octilsililo en lugar del cloruro de terc-butildimetilsililo empleado en el Ejemplo 1, con lo que se sintetizó el Compuesto 4.

**Ejemplo 5****1-[5-O-Dimetilfenilsilil-3-C-etinil-β-D-ribofuranosil]citosina (Compuesto 5)**

15 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se empleó cloruro de dimetilfenilsililo en lugar del cloruro de terc-butildimetilsililo empleado en el Ejemplo 1, con lo que se sintetizó el Compuesto 5.

**Ejemplo 6****1-[5-O-Dimetilhexilsilil-3-C-etinil-β-D-ribofuranosil]citosina (Compuesto 6)**

25 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se empleó cloruro de dimetilhexilsililo en lugar del cloruro de terc-butildimetilsililo empleado en el Ejemplo 1, con lo que se sintetizó el Compuesto 6.

**Ejemplo 7****1-[5-O-(terc-Butildifenilsilil)-3-C-etinil-β-D-ribofuranosil]citosina (Compuesto 7)**

30 Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1, excepto que se empleó cloruro de terc-butildifenilsililo en lugar del cloruro de terc-butildimetilsililo empleado en el Ejemplo 1, con lo que se sintetizó el Compuesto 7.

**Ejemplo 8****1-[2,5-bis-O-(terc-Butildimetilsilil)-3-C-etinil-1-β-D-ribofuranosil]citosina (Compuesto 8)**

35 Se disolvió ECyd (5,00 g, 18,7 mmoles) en DMF (19 mL), y a la disolución se le añadieron imidazol (3,82 g, 56,1 mmoles) y cloruro de terc-butildimetilsililo (6,20 g, 41,1 mmoles), seguido de agitación a lo largo de 4 horas a temperatura ambiente en una corriente de nitrógeno. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La disolución se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/cloroformo al 0-5%). Con posterioridad, el producto se cristalizó en hexano/éter, para producir de ese modo el Compuesto 8 (6,36 g, 12,8 mmoles, 69%) en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 9****1-[2-O-(terc-Butildimetilsilil)-3-C-etinil-1-β-D-ribofuranosil]citosina (Compuesto 9)**

40 El Compuesto 8 (2,00 g, 4,03 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano (referido más adelante como THF) (20 mL), y se añadió ácido trifluoroacético acuoso al 80% (20 mL) a la disolución, seguido de agitación a lo largo de 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se hirvió simultáneamente tres veces con etanol, y el producto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/cloroformo al 0-6%), y a continuación se cristalizó en hexano/éter, para producir de ese modo el Compuesto 9 (645 mg, 1,69 mmoles, 42%) en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 10****1-(2,5-bis-O-Triisopropilsilil-3-C-etinil-1-β-D-ribofuranosil]citosina (Compuesto 10)**

Se disolvió ECyd (5,00 g, 18,7 mmoles) en DMF (19 mL), y a la disolución se le añadieron imidazol (5,73 g, 84,2 mmoles) y cloruro de triisopropilsililo (12,8 mL, 59,8 mmoles), seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente en una corriente de nitrógeno. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La disolución se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/cloroformo al 0-6%), para producir de ese modo el Compuesto 10 (5,05 g, 8,70 mmoles, 46%) en forma de una espuma incolora.

#### Ejemplo 11

##### **1-(2-O-Triisopropilsilil-3-C-etinil-1-β-D-ribofuranosil)citosina (Compuesto 11)**

Se disolvió ECyd (4,01 g, 15 mmoles) en DMF (30 mL), y a la disolución se le añadieron imidazol (6,39 g, 93,9 mmoles) y cloruro de triisopropilsililo (8,02 mL, 37,5 mmoles), seguido de agitación en una corriente de nitrógeno durante 3 horas a temperatura ambiente y a continuación durante 24 horas a 50°C. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, y la capa orgánica se lavó cinco veces con agua y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó, y se obtuvieron 10,1 g del residuo. Se disolvieron 1,9 g del residuo obtenido en metanol (5,2 mL), y a la disolución se le añadieron agua (0,58 mL) y ácido metanosulfónico (347 μL, 4,76 mmoles), seguido de agitación a lo largo de 1 hora a 40°C. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó, y el residuo se cristalizó en éter metil terc-butílico - agua - éter diisopropílico. Los cristales formados se cristalizaron de nuevo en metanol-agua-trietilamina, para producir de ese modo el Compuesto 11 (961 mg, 80%) en forma de un sólido de color blanco.

#### Ejemplo 12

##### **1-(2,5-bis-O-Dimetilhexilsilil-3-C-etinil-1-β-D-ribofuranosil)citosina (Compuesto 12)**

Se disolvió ECyd (2,67 g, 10 mmoles) en DMF (100 mL), y a la disolución se le añadieron imidazol (4,50 g, 66 mmoles) y cloruro de dimetilhexilsililo (5,90 g, 33 mmoles), seguido de agitación a lo largo de 48 horas a temperatura ambiente en una corriente de nitrógeno. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La disolución se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/cloroformo al 0-3%), para producir de ese modo el Compuesto 12 (4,34 g, 79%) en forma de una espuma incolora.

#### Ejemplo 13

##### **Sal de ácido trifluoroacético 1-(2-O-dimetilhexilsilil-3-C-etinil-1-β-D-ribofuranosil)citosina (Compuesto 13)**

El Compuesto 12 (2,0 g, 3,6 mmoles) se disolvió en THF (20 mL), y a la disolución se le añadió ácido trifluoroacético acuoso al 80% (20 mL), seguido de agitación a lo largo de 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se hirvió simultáneamente tres veces con etanol. Se añadió cloroformo al residuo hervido simultáneamente, y el sólido de color blanco precipitado se recogió a través de filtración, para producir de ese modo el Compuesto 13 (1,54 g, 81%) en forma de un sólido de color blanco.

#### Ejemplo 14

##### **1-(2-O-Dimetilhexilsilil-3-C-etinil-1-β-D-ribofuranosil)citosina (Compuesto 14)**

El Compuesto 13 (1,0 g, 1,9 mmoles) se disolvió en una mezcla disolvente de metanol/cloroformo al 5% (100 mL), y la disolución se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó, y el residuo se cristalizó en hexano/éter, para producir de ese modo el Compuesto 14 (690 mg, 1,68 mmoles, 88%) en forma de un sólido de color blanco.

#### Ejemplo 15

##### **1-[5-O-(terc-Butildimetilsilil)-3-C-etinil-β-D-ribofuranosil]-4-N-heptanoilcitosina (Compuesto 15)**

El Compuesto 1 (1,27 g, 3,3 mmoles) y anhídrido de ácido heptanoico (1,8 mL, 6,8 mmoles) se añadieron a una mezcla disolvente de dioxano (14 mL) y agua (5 mL), y la mezcla se agitó durante un día a 100°C. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (50 mL), y la capa orgánica se neutralizó con hidróxido de sodio acuoso 1 N. La mezcla resultante se lavó con salmuera saturada (50 mL) y a

continuación se secó sobre sulfato de magnesio. El sulfato de magnesio se eliminó por medio de filtración, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía de gel de sílice (mezcla disolvente de metanol/cloroformo al 4%). El producto eluido se concentró, y el residuo se volvió a cristalizar en isopropanol/hexano, para producir de ese modo el Compuesto 15 (0,55 g, 33%).

5

### Ejemplo 16

#### 1-[5-O-(terc-Butildimetilsilil)-3-C-etinil-β-D-ribofuranosil]-4-N-(terc-butoxicarbonil)citosina (Compuesto 16)

Enfriando con hielo, el Compuesto 1 (1,65 g, 4,3 mmoles) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,4 g, 6,5 mmoles) se añadieron a tetrahidrofurano (20 mL), y la mezcla se agitó durante un día a 50°C. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó a través de cromatografía de gel de sílice (mezcla disolvente de metanol/cloroformo al 4%). El producto eluido se concentró, y el residuo se volvió a cristalizar en hexano, para producir de ese modo el Compuesto 16 (0,52 g, 26%).

15

### Ejemplo 17

#### 1-[5-O-(terc-Butildimetilsilil)-3-C-etinil-β-D-ribofuranosil]-4-N-(N,N-dimetilglicil)citosina (Compuesto 17)

El Compuesto 1 (1,9 g, 5 mmoles), N,N-dimetilglicina (1,0 g, 10 mmoles), N,N-dimetilaminopiridina (0,1 g, 0,8 mmoles), e hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,9 g, 10 mmoles) se añadieron a DMF (20 mL) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante un día a 40°C. La mezcla de reacción se concentró, y se añadió acetato de etilo al residuo. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL) y salmuera saturada (50 mL), y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. El sulfato de magnesio se eliminó por medio de filtración, y el producto filtrado se concentró. El residuo se purificó a través de cromatografía de gel de sílice (mezcla disolvente de metanol/cloroformo al 4%). El producto eluido se concentró, y el residuo se volvió a cristalizar en hexano, para producir de ese modo el Compuesto 17 (0,46 g, 20%).

25

### Ejemplo 18

30

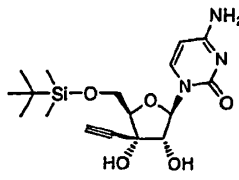
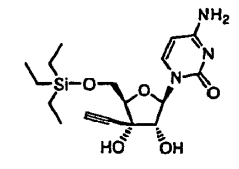
#### 1-[5-O-(Triisopropilsilil)-3-C-etinil-β-ribofuranosil]-4-N-(N,N-dimetilglicil)citosina (Compuesto 18)

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 17, excepto que se empleó el Compuesto 3 en lugar del Compuesto 1 empleado en el Ejemplo 17, con lo que se sintetizó el Compuesto 18 (rendimiento: 47%).

35

La estructura y las propiedades físicas de los compuestos obtenidos en los Ejemplos descritos anteriormente se muestran en las Tablas 1 a 5.

[Tabla 1]

Ej.	Estructura	Datos del análisis instrumental
1		Propiedades: polvo incoloro (acetato de etilo); p.f.: 251 a 256°C (desc.); RMN $H^1$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7,80 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,19 (2H, s, desaparecido con $D_2O$ ), 5,93 (1H, d, J = 7,1 Hz), 5,87 (1H, s, desaparecido con $D_2O$ ), 5,75 (1H, d, J = 6,8 Hz, desaparecido con $D_2O$ ), 5,70 (1H, d, J = 7,6 Hz), 4,03 (1H, dd, J = 6,8 Hz, 7,1 Hz), 3,77-3,93 (3H, m), 3,55 (1H, s), 0,89 (9H, s), 0,09 (3H, s), 0,08 (3H, s)
2		Propiedades: polvo incoloro (acetato de etilo); p.f.: 202 a 204°C; RMN $H^1$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7,84 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,22 (2H, s, desaparecido con $D_2O$ ), 5,94 (1H, d, J = 7,0 Hz), 5,87 (1H, s, desaparecido con $D_2O$ ), 5,75 (1H, d, J = 6,8 Hz, desaparecido con $D_2O$ ), 5,73 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,07 (1H, dd, J = 6,8 Hz, 7,3 Hz), 3,75-3,95 (3H, m), 3,55 (1H, s), 0,90-1,00 (9H, m), 0,55-0,68 (6H, m)

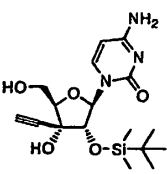
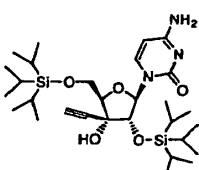
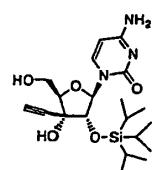
40

[Tabla 2]

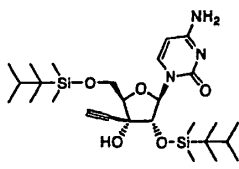
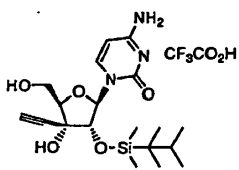
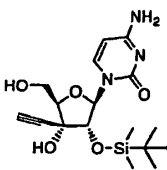
Ej.	Estructura	Datos del análisis instrumental
3		Propiedades: polvo incoloro (metanol/etilo acetato); p.f.: >219°C (desc.); RMN H <sup>1</sup> (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,72 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,12 (2H, s ancho, desaparecido con D <sub>2</sub> O), 5,90 (1H, d, J = 7,2 Hz), 5,87 (1H, s, desaparecido con D <sub>2</sub> O), 5,79 (1H, d, J = 6,6 Hz, desaparecido con D <sub>2</sub> O), 5,71 (1H, d, J = 7,6 Hz), 4,03 (1H, dd, J = 6,6 Hz, 7,2 Hz), 3,86-3,98 (3H, m), 3,54 (1H, s), 0,90-1,18 (21H, m)
4		Propiedades: polvo incoloro (acetato de etilo); p.f.: 175 a 177°C (desc.) RMN H <sup>1</sup> (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,81 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,18 (2H, s ancho, desaparecido con D <sub>2</sub> O), 5,91 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,86 (1H, s, desaparecido con D <sub>2</sub> O), 5,72 (1H, d, J = 6,8 Hz, desaparecido con D <sub>2</sub> O), 5,70 (1H, d, J = 7,6 Hz), 4,03 (1H, t, J = 6,8 Hz), 3,65-3,95 (3H, m), 3,53 (1H, s), 1,15-1,35 (12H, m), 0,84 (3H, t, J = 6,6 Hz), 0,50-0,65 (2H, m), 0,08 (6H, s)
5		Propiedades: polvo incoloro (acetato de etilo); p.f.: 171 a 173°C; RMN H <sup>1</sup> (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,72 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,38-7,60 (5H, m), 7,19 (2H, s ancho, desaparecido con D <sub>2</sub> O), 5,91 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,88 (1H, s, desaparecido con D <sub>2</sub> O), 5,76 (1H, d, J = 6,8 Hz, desaparecido con D <sub>2</sub> O), 5,58 (1H, d, J = 7,6 Hz), 4,05 (1H, t, J = 6,8 Hz), 3,75-3,90 (3H, m), 3,54 (1H, s), 0,39 (3H, s), 0,37 (3H, s)
6		Propiedades: polvo incoloro (acetato de etilo/n-hexano); p.f.: >197°C (desc.); RMN H <sup>1</sup> (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,74 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,19 (2H, s ancho, desaparecido con D <sub>2</sub> O), 5,90 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,86 (1H, s, desaparecido con D <sub>2</sub> O), 5,75 (1H, d, J = 6,8 Hz, desaparecido con D <sub>2</sub> O), 5,71 (1H, d, J = 7,6 Hz), 4,01 (1H, t, J = 6,8 Hz), 3,75-3,90 (3H, m), 3,55 (1H, s), 1,52-1,65 (1H, m), 0,82-0,87 (12H, m), 0,12 (3H, s), 0,11 (3H, s)

[Tabla 3]

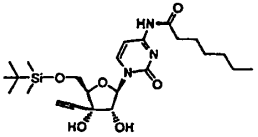
Ej.	Estructura	Datos del análisis instrumental
7		Propiedades: polvo incoloro (H <sub>2</sub> O); p.f.: 210 a 213°C RMN H <sup>1</sup> (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,35-7,70 (11H, m), 7,15 (2H, s ancho, desaparecido con D <sub>2</sub> O), 5,93 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,92 (1H, s, desaparecido con D <sub>2</sub> O), 5,87 (1H, d, J = 6,8 Hz, desaparecido con D <sub>2</sub> O), 5,37 (1H, d, J = 7,6 Hz), 4,12 (1H, t, J = 6,8 Hz), 3,80-4,15 (3H, m), 3,60 (1H, s), 1,02 (9H, s)
8		Propiedades: sólido de color blanco; RMN H <sup>1</sup> (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7,85 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,20 (2H, s ancho), 6,06 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,76 (1H, s), 5,73 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,17 (1H, d, J = 7,6 Hz), 3,97 (1H, s), 3,90 (1H, m), 3,80 (1H, m), 3,64 (1H, s), 0,92 (9H, s), 0,80 (9H, s), 0,12, 0,11, 0,01, -0,12 (cada uno 3H, cada uno s); FAB-LRMS m/z 497 (MH <sup>+</sup> ).

9		Propiedades: sólido de color blanco; RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7,86 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,18, 7,14 (cada uno 1H, cada uno s ancho), 5,87 (1H, d, J = 6,9 Hz), 5,74 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,65 (1H, s), 5,09 (1H, t, J = 4,6 Hz), 4,32 (1H, d, J = 6,9 Hz), 3,89-3,91 (1H, m), 3,61-3,88 (2H, m), 3,56 (1H, s), 0,80 (9H, s), 0,03 (3H, s), -0,89 (3H, s); FAB-LRMS $m/z$ 382 ( $\text{MH}^+$ ); Anál. Calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}\cdot 0,7 \text{H}_2\text{O}$ : C, 51,81; H, 7,26; N, 10,66, Encontrado: C, 52,06; H, 7,09; N, 10,65.
10		Propiedades: espuma incolora; RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7,71 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,18 (2H, s ancho), 5,96 (1H, d, J = 6,1 Hz), 5,74 (1H, s), 5,71 (1H, d, J = 7,3 Hz), 4,30 (1H, d, J = 6,3 Hz), 3,94 (3H, m), 3,62 (1H, s), 2,49 (9H, s), 1,06-0,95 (42H, m); FAB-LRMS $m/z$ 580 ( $\text{MH}^+$ ); Anál. Calcd. para $\text{C}_{29}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}$ : C, 60,06; H, 9,21; N, 7,25, Encontrado: C, 59,08; H, 9,23; N, 7,15.
11		Propiedades: sólido de color blanco; RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7,84 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,18, 7,14 (cada uno 1H, cada uno s ancho), 5,88 (1H, d, J = 6,3 Hz), 5,73 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,64 (1H, s), 5,10 (1H, t, J = 4,6 Hz), 4,50-4,53 (1H, m), 3,87-3,89 (1H, m), 3,61-3,73 (2H, m), 3,56 (1H, s), 0,95-1,05 (21H, m)

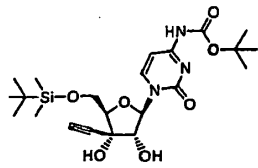
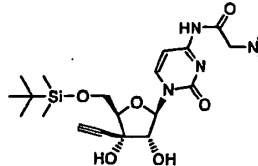
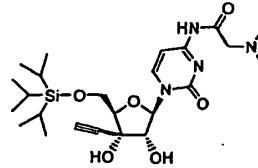
[Tabla 4]

Ej.	Estructura	Datos del análisis instrumental
12		Propiedades: espuma incolora; p.f.: 106 a 108°C RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7,78 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,1 (2H, s ancho), 6,03 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,73 (1H, d, J = 7 Hz), 5,65 (1H, s), 4,13 (2H, d, J = 7,6 Hz), 3,95 (1H, s), 3,90 (1H, dd, J = 2,3 Hz, J = 11,5 Hz), 3,81 (1H, dd, = 2,3 Hz, J = 11,5 Hz), 3,63 (1H, s), 1,58 (2H, m), 0,80 (24H, m), 0,15, 0,14, 0,08, -0,10 (cada uno 3H, cada uno s); FAB-LRMS $m/z$ 552 ( $\text{MH}^+$ ); Anál. Calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}_2$ : C, 58,76; H, 8,95; N, 7,61, Encontrado: C, 58,48; H, 8,93; N, 7,85.
13		Propiedades: sólido de color blanco; p.f.: 182°C RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,22 (1H, s ancho), 8,44 (1H, s ancho), 8,23 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,09 (1H, d, J = 7,9 Hz), 5,85 (1H, d, J = 6,3 Hz), 4,32 (1H, d, J = 6,3 Hz), 3,8 (1H, m), 3,74 (2H, m), 3,66 (1H, s), 1,55 (1H, m), 0,79 (12H, m), 0,14, -0,01 (cada uno 3H, cada uno s); FAB-LRM (negativo) $m/z$ 522 (M-H); Anál. Calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_7\text{Si}\cdot 0,7 \text{H}_2\text{O}$ : C, 47,04; H, 6,28; N, 7,84, Encontrado: C, 47,59; H, 6,27; N, 8,11,
14		Propiedades: sólido de color blanco; p.f.: 218°C RMN $^1\text{H}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7,85 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,1 (2H, br d, J = 11,9 Hz), 5,86 (1H, d, J = 6,9 Hz), 5,7 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,57 (1H, s), 5,10 (1H, m), 4,3 1H, d, J = 6,9 Hz), 3,89 (1H, m), 3,67 (2H, m), 3,5 1H, s), 1,53 (1H, m), 0,78 (12H, m), 0,10, -0,06 (cada uno 3H, cada uno s); FAB-LRMS $m/z$ 410 ( $\text{MH}^+$ ); Anal. Calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}\cdot 0,6 \text{H}_2\text{O}$ : C, 54,29; H, 7,72; N, 10,00, Encontrado: C, 54,18; H, 7,69; N, 9,97,



15		<p>Propiedades: polvo incoloro (isopropanol/hexano); p.f.: 134 a 137°C;          RMN <math>H^1</math> (DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 10,90 (1H, s, desaparecido con <math>D_2O</math>), 8,24 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,24 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,00 (1H, s, desaparecido con <math>D_2O</math>), 5,94 (1H, d, J = 6,3 Hz), 5,83 (1H, d, J = 6,3 Hz, desaparecido con <math>D_2O</math>), 4,09 (1H, t, J = 6,3 Hz), 3,82-4,04 (3H, m), 3,58 (1H s), 2,38 (2H, t, J = 7,3 Hz), 1,49-1,54 (2H, m) 1,17-1,34 (6H, m), 0,79-0,93 (12H, m), 0,11 (3H, s) 0,09 (3H, s)</p>
----	---	---

[Tabla 5]

Ej.	Estructura	Datos del análisis instrumental
16		<p>Propiedades: polvo incoloro (hexano); p.f.: 103 a 110°C; RMN <math>H^1</math> (DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 10,40 (1H, s, desaparecido con <math>D_2O</math>), 8,18 (1H, d, J=7,8 Hz). 7,00 (1H, d, J = 7,3 Hz). 5,98 (1H, s, desaparecido con <math>D_2O</math>), 5,93 (1H, d, J = 6,4 Hz, desaparecido con <math>D_2O</math>), 5,80 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,08 (1H, dd, J = 6,4 Hz, 7,3 Hz), 3,8-4,00 (3H, m), 3,56 (1H, s), 1,44 (9H, s), 0,89 (9H, s). 0,10 (3H, s), 0,09 (3H, s)</p>
17		<p>Propiedades: polvo incoloro (hexano); p.f.: 180 a 185°C; RMN <math>H^1</math> (DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 10,38 (1H, s, desaparecido con <math>D_2O</math>), 8,27 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,22 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,87-6,05 (3H, m, 2H desaparecido con <math>D_2O</math>), 3,82-4,06 (4H, m), 3,57 (1H, s), 3,14 (2H, s), 0,89 (9H, s), 0,10 (3H, s), 0,09 (3H, s)</p>
18		<p>Propiedades: polvo incoloro (éter diisopropílico); p.f.: 146 a 148°C;          RMN <math>H^1</math> (DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 10,39 (1H, s, desaparecido con <math>D_2O</math>), 8,20 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,23 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,03 (1H, s, desaparecido con <math>D_2O</math>), 5,99 (1H, d, J=5,9 Hz), 5,89 (1H, d, J = 5,4 Hz), 3,94-4,14 (4H, m), 3,85 (1H, s), 3,16 (2H, s), 2,27 (6H, s), 0,95-1,20 (21H, m)</p>

**Ejemplo de Ensayo Farmacológico 1****Efecto Antitumoral del compuesto de la presente invención cuando se administra peroralmente a un sistema de implantación de tumor subcutáneo de rata Donryu**

Se implantaron subcutáneamente células de una línea celular de Sarcoma de Yoshida (tumor en ascitis de rata) subcultivadas intraperitonealmente en ratas Donryu (Charles River Laboratories Japan, Inc.) a ratas Donryu de 5 semanas de edad en el dorso de las mismas a  $2 \times 10^4$  células/0,2 mL. Cuatro días después de la implantación, se midió el peso corporal de cada rata, y las ratas se agruparon de manera que el peso corporal medio fuera casi igual entre los grupos (7 ratas por grupo).

Cada uno de los derivados de ECyd se disolvió o se suspendió en disolución de hidroxipropilmetilcelulosa al 0,5%, y la disolución o suspensión resultante se administró peroralmente a cada rata cada día a partir del día del agrupamiento una vez al día durante siete días a una dosis de 12  $\mu$ moles/kg/día. El derivado de ECyd se evaluó tres veces. Como control en cada ensayo, se utilizó ECyd en una cantidad equimolar como derivado de ECyd.

Siete días después del día del agrupamiento, se midió el peso del tumor de los ratones en la rata del grupo al que se había administrado el agente farmacéutico. También se midió el peso del tumor de los ratones en las ratas a las que no se había administrado agente farmacéutico (grupo de no tratamiento). El peso medio del tumor del grupo al que se había administrado el agente farmacéutico y del grupo de no tratamiento. La tasa de inhibición del crecimiento del tumor (TI) se determinó a través del uso de la siguiente ecuación, con lo que se evaluó el efecto antitumoral.

$$\text{IR (\%)} = [1 - (\text{PT de ensayo}) / (\text{PT de cont.})] \times 100 \quad (\text{Ecuación 1})$$

[donde PT de ensayo y PT de cont. representan el peso medio del tumor del grupo al que se había administrado el agente farmacéutico y del grupo de no tratamiento, respectivamente].

Los resultados de ensayo se muestran en la Tabla 6.

[Tabla 6]

Núm. de Compuesto	IR (%)
1	94,6
3	93,4
9	99,6
11	88,3
12	91,5
13	99,8
14	99,8
ECyd	46,6

Como se muestra en la Tabla 6, cuando se administra oralmente, se encontró que el compuesto de la presente invención mostraba un efecto antitumoral excelente en comparación con ECyd.

Separadamente, el compuesto de la presente invención se administró peroralmente a ratas macho Donryu, y se midió el nivel de ECyd en suero. Se encontró que el compuesto de la presente invención mostraba una concentración en sangre muy alta en comparación con ECyd. Por ejemplo, los Compuestos 1, 3, 4, 9, 11, 12, 14, 15, 17, y 18 mostraron una concentración en sangre particularmente alta.

**Ejemplo de Preparación 1 Comprimidos**

[Tabla 7]

Compuesto 1	50 mg
Almidón de maíz	50 mg
Celulosa microcristalina	50 mg
Hidroxipropilcelulosa	15 mg
Lactosa	47 mg
Talco	2 mg
Estearato de Magnesio	2 mg

Etilcelulosa	30 mg
Glicérido insaturado	2 mg
Dióxido de titanio	2 mg

Se prepararon comprimidos, que pesaban cada uno 250 mg y tenían la composición anterior, a través de un método rutinario.

#### 5 Ejemplo de Preparación 2 Gránulos

[Tabla 8]

Compuesto 9	300 mg
Lactosa	540 mg
Almidón de maíz	100 mg
Hidroxipropilcelulosa	50 mg
Talco	10 mg

Se prepararon gránulos (1.000 mg/sobre), que tenían la composición anterior, a través de un método rutinario.

10

#### Ejemplo de Preparación 3 Cápsulas

[Tabla 9]

Compuesto 11	100 mg
Lactosa	30 mg
Almidón de maíz	50 mg
Celulosa microcristalina	10 mg
Estearato de magnesio	3 mg

15 Se prepararon cápsulas, que pesaban cada una 193 mg y tenían la composición anterior, a través de un método rutinario.

#### Ejemplo de Preparación 4 Inyectable

20

[Tabla 10]

Compuesto 2	100 mg
Cloruro de sodio	3,5 mg
Agua destilada para inyectables	Cantidad apropiada (2 mL/muestra)

Se preparó un líquido inyectable que tenía la composición anterior a través de un método rutinario.

25

#### Ejemplo de Preparación 5 Jarabe

[Tabla 11]

Compuesto 3	200 mg
Sacarosa purificada	60 g
p-Hidroxibenzoato de etilo	5 mg
p-Hidroxibenzoato de butilo	5 mg
Aroma	Cantidad apropiada
Agente colorante	Cantidad apropiada
Agua purificada	Cantidad apropiada

Se preparó un jarabe que tenía la composición anterior a través de un método rutinario.

**Ejemplo de Preparación 6 Supositorios**

5

[Tabla 12]

Compuesto 14	300 mg
Witepsol W-35 (marca registrada, una mezcla de mono-, di-, y tri-glicéridos de ácidos grados saturados (láurico a esteárico), producto de Dynamite Novel)	1.400 mg

Se prepararon supositorios que tenían la composición anterior a través de un método rutinario.

**Aplicabilidad Industrial**

10

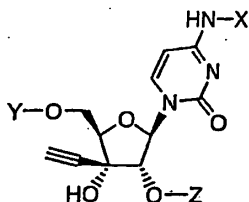
El derivado de 3'-etilnitidina o una de sus sales de la presente invención es un fármaco anti-tumoral útil que muestra una actividad tumoral excelente y una absorción oral excelente. Por lo tanto, se pueden resolver los problemas implicados en la administración intravenosa de un fármaco e impuestos sobre los pacientes; es decir, dolores mentales y físicos y coste excesivamente alto del tratamiento de pacientes externos, con lo que se espera una mejora notable de la calidad de vida (CDV) de los pacientes.

15

## REIVINDICACIONES

1. Un derivado de 3'-etinilcitosina representado por la fórmula (1):

[F1]



(1)

5 (donde X representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilcarbonilo del cual el radical alquilo es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado que puede tener un sustituyente, o un grupo alcoxycarbonilo del cual el radical alcoxi es un grupo alcoxi C1-C6 lineal o ramificado que puede tener un sustituyente; uno de Y y Z representa un átomo de hidrógeno o un grupo (R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>) Si- y el otro representa un grupo (R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)Si-; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup>, que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, representan cada uno un grupo alquilo C1-C10 lineal o ramificado que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo C3-C6 que puede tener un sustituyente, o un grupo arilo C6-C14 que puede tener un sustituyente) o una de sus sales.

15 2. Un derivado de 3'-etinilcitosina o una de sus sales como se ha descrito en la reivindicación 1, donde, en la fórmula (1), X es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilcarbonilo del cual el radical alquilo es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado que puede tener, como sustituyente, un grupo amino mono- o di-sustituido con un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado, o un grupo alcoxycarbonilo del cual el radical alcoxi es un grupo alcoxi C1-C6 lineal o ramificado; uno de Y y Z es un átomo de hidrógeno o un grupo (R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)Si- y el otro es un grupo (R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)Si-; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup>, que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, son cada uno un grupo alquilo C1-C10 lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo C3-C6, o un grupo arilo C6-C14.

20 3. Un derivado de 3'-etinilcitosina o una de sus sales como se ha descrito en la reivindicación 1, donde, en la fórmula (1), X es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilcarbonilo del cual el radical alquilo es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado que puede tener un grupo dimetilamino como sustituyente, o un grupo alcoxycarbonilo del cual el radical alcoxi es un grupo alcoxi C1-C6 lineal o ramificado; uno de Y y Z es un átomo de hidrógeno o un grupo (R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)Si- y el otro es un grupo (R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)Si-; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup>, que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, son cada uno un grupo alquilo C1-C10 lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo C3-C6, o un grupo arilo C6-C14.

30 4. Un derivado de 3'-etinilcitosina o una de sus sales como se ha descrito en la reivindicación 1, donde, en la fórmula (1), X es un átomo de hidrógeno; uno de Y y Z es un átomo de hidrógeno o un grupo (R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)Si- y el otro es un grupo (R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)Si-; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup>, que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, son cada uno un grupo alquilo C1-C10 lineal o ramificado, un grupo cicloalquilo C3-C6, o un grupo arilo C6-C14.

35 5. Un derivado de 3'-etinilcitosina o una de sus sales como se ha descrito en la reivindicación 1, donde, en la fórmula (1), X es un átomo de hidrógeno; uno de Y y Z es un átomo de hidrógeno o un grupo (R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)Si- y el otro es un grupo (R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)Si-; y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup>, que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, son cada uno un grupo alquilo C1-C8 lineal o ramificado o un grupo fenilo.

40 6. Un derivado de 3'-etinilcitosina o una de sus sales como se ha descrito en la reivindicación 1, donde, en la fórmula (1), X es un átomo de hidrógeno; uno de Y y Z es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo (R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>)(R<sup>6</sup>)Si-; y R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup>, que pueden ser idénticos o diferentes entre sí, son cada uno un grupo alquilo C1-C8 lineal o ramificado o un grupo fenilo.

45 7. Un derivado de 3'-etinilcitosina o una de sus sales como se ha descrito en la reivindicación 1, donde, en la fórmula (1), X es un átomo de hidrógeno; uno de Y y Z es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo terc-butildimetilsililo, un grupo trietilsililo, un grupo triisopropilsililo, un grupo dimetil-n-octilsililo, un grupo dimetilfenilsililo, un grupo dimetilhexilsililo, o un grupo terc-butildifenilsililo.

50 8. Un derivado de 3'-etinilcitosina de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre los siguientes (1) a (17) o una de sus sales:

- (1) 1-[5-O-(terc-butildimetilsilil)-3-C-etinil-β-D-ribofuranosil]citosina,  
 (2) 1-[5-O-trietilsilil-3-C-etinil-β-D-ribofuranosil]citosina,

- 5 (3) 1-[5-O-triisopropilsilil-3-C-etinil-β-D-ribofuranosil]citosina,  
 (4) 1-[5-O-(dimetil-n-octilsilil)-3-C-etinil-β-D-ribofuranosil]citosina,  
 (5) 1-[5-O-dimetilfenilsilil-3-C-etinil-β-D-ribofuranosil]citosina,  
 (6) 1-[5-O-dimetilhexilsilil-3-C-etinil-β-D-ribofuranosil]citosina,  
 (7) 1-[5-O-(terc-butildifenilsilil)-3-C-etinil-β-D-ribofuranosil]citosina,  
 (8) 1-[2,5-bis-O-(terc-butildimetilsilil)-3-C-etinil-1-β-D-ribofuranosil]citosina,  
 (9) 1-[2-O-(terc-butildimetilsilil)-3-C-etinil-1-β-D-ribofuranosil]citosina,  
 (10) 1-(2,5-bis-O-triisopropilsilil-3-C-etinil-1-β-D-ribofuranosil)citosina,  
 (11) 1-(2-O-triisopropilsilil-3-C-etinil-1-β-D-ribofuranosil)citosina,  
 10 (12) 1-(2,5-bis-O-dimetilhexilsilil-3-C-etinil-1-β-D-ribofuranosil)citosina,  
 (13) 1-(2-O-dimetilhexilsilil-3-C-etinil-1-β-D-ribofuranosil)citosina,  
 (14) 1-[5-O-(terc-butildimetilsilil)-3-C-etinil-β-D-ribofuranosil]-4-N-heptanoilcitosina,  
 (15) 1-[5-O-(terc-butildimetilsilil)-3-C-etinil-β-D-ribofuranosil]-4-N-(terc-butoxicarbonil)citosina,  
 (16) 1-[5-O-(terc-butildimetilsilil)-3-C-etinil-β-D-ribofuranosil]-4-N-(N,N-dimetilglicil)citosina, y  
 15 (17) 1-[5-O-(triisopropilsilil)-3-C-etinil-β-ribofuranosil]-4-N-(N,N-dimetilglicil)citosina.

9. Una composición farmacéutica que contiene un derivado de 3'-etinilcitosina o una de sus sales como se ha enumerado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un portador farmacéutico.

20 10. Un fármaco anti-tumoral que contiene un derivado de 3'-etinilcitosina o una de sus sales como se ha enumerado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un portador farmacéutico.

11. Un fármaco anti-tumoral que contiene un derivado de 3'-etinilcitosina o una de sus sales como se ha enumerado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un portador farmacéutico.

25 12. El uso de un derivado de 3'-etinilcitosina o una de sus sales como se ha enumerado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para producir un fármaco.

30 13. El uso como se ha descrito en la reivindicación 12, donde el fármaco es un fármaco antitumoral.

14. El uso como se ha descrito en la reivindicación 12, donde el fármaco es un fármaco antitumoral oral.

35