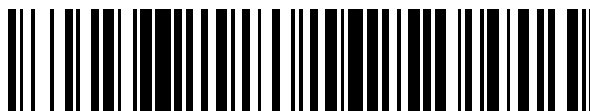


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 438 144**

51 Int. Cl.:

A61K 31/70 (2006.01)

C07H 19/12 (2006.01)

C07H 19/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.1999 E 10170453 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 2335706**

54 Título: **Preparación de compuestos de tioarabinofuranosilo**

30 Prioridad:

23.07.1998 US 93869 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.01.2014

73 Titular/es:

**SOUTHERN RESEARCH INSTITUTE (100.0%)
2000 9th Avenue South
Birmingham, Alabama 35205, US**

72 Inventor/es:

**SECRIST, JOHN A.;
TIWARI, KAMAL N. y
MONTGOMERY, JOHN A.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 438 144 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

Preparación de compuestos de tioarabinofuranosilo

5 Investigación y desarrollo federación patrocinio

Esta invención recibió el apoyo de la subvención CA-34200 del National Institutes of Health.

Sector técnico

10 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar ciertos compuestos de tioarabinofuranosilo, que se utilizan de acuerdo con la presente invención en configuración beta, como contraste a la configuración alfa, que no ha mostrado actividad anticancerosa..

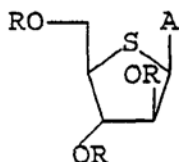
15 Antecedentes de la invención

Se ha acumulado una gran cantidad de investigación a lo largo de los años con respecto al desarrollo de tratamientos contra el cáncer para inhibir y destruir las células tumorales. Una parte de esta investigación ha dado como resultado conseguir un determinado éxito al encontrar tratamientos clínicamente aprobados. Sin embargo, los esfuerzos continúan a un ritmo cada vez mayor en vista de la extrema dificultad en el descubrimiento de tratamientos anticancerosos prometedores. Por ejemplo, incluso en el caso de que se encuentre que un compuesto tiene actividad citotóxica, no se puede predecir que sea selectivo contra las células cancerosas.

25 Un compuesto específico que se ha utilizado de manera amplia es la citosina arabinósido, a la que se hace referencia habitualmente como Ara-C.

Resumen de la invención

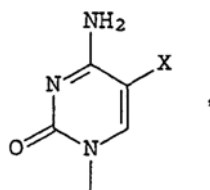
30 Se ha descubierto, de acuerdo con la presente invención, que algunos compuestos de citosina tioarabinofuranosilo son adecuados como agentes anticancerosos. La presencia de la fracción de tio azúcar hace posible, sorprendentemente conseguir una actividad antitumoral satisfactoria. Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos representados por la siguiente fórmula 1:



1

35 en la que cada uno de R es individualmente H.

A es el grupo que consiste en



40 X se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, fluoro.

45 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los compuestos identificados anteriormente. Los compuestos utilizados, de acuerdo con la presente invención, se pueden preparar del modo siguiente:

50 A) hacer reaccionar un diarilo de 2,3,5-tri-O-arilo o alquil-4-xilosa o dialquil ditioacetel, tal como 2,3,5-tri-O-bencil-L-xilosa-dibencilo ditioacetel en presencia de un grupo saliente en el hidroxilo 4 para producir la correspondiente 1,4-ditio-D-arabinofuranosido, tal como bencilo 2,3,5-tri-O-bencil-1, 4-ditio-D-arabinofuranosido;

B) someter el producto de la etapa A) a acidólisis para formar la correspondiente O-acetil-4-tio-D-arabinofuranosa, tal como 2,3,5-tri-O-bencil-1-O-acetil-4-tio-D-arabinofuranosa;

C) hacer reaccionar el producto de la etapa B), con una citosina, un compuesto 5- ó 6-aza compuesto, o un derivado adecuadamente bloqueado del mismo formando un compuesto correspondiente 4-tio- α,β -D-arabinofuranosil, tal como, en el caso de la citosina, 1-(2,3,5-tri-O-bencil-4-tio- α,β -D-arabinofuranosil) citosina;

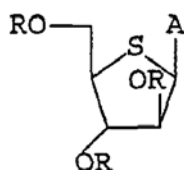
5 D) convertir el compuesto de la etapa C) por hidrólisis en los correspondientes derivados de tio azúcar tales como 1-(4-tio- α,β -D-arabinofuranosil) citosina;

10 E) separar la forma α de la mezcla anomérica de la etapa D) para obtener de esta manera el compuesto deseado de fórmula 1, tal como 1-(4-tio- β -D-arabinofuranosil) citosina.

Forma preferente y varias formas para llevar a cabo la invención

La presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula 1:

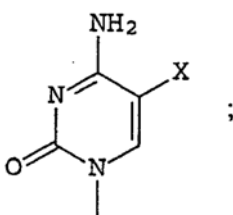
15



1

siendo R en la fórmula 1 es individualmente H-,

20 A en la fórmula 1 es



en la que X es seleccionada del grupo que consiste en hidrógeno y fluoro.

25 Los compuestos utilizados, de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, son 1-(4-tio- β -D-arabinofuranosil) citosina.

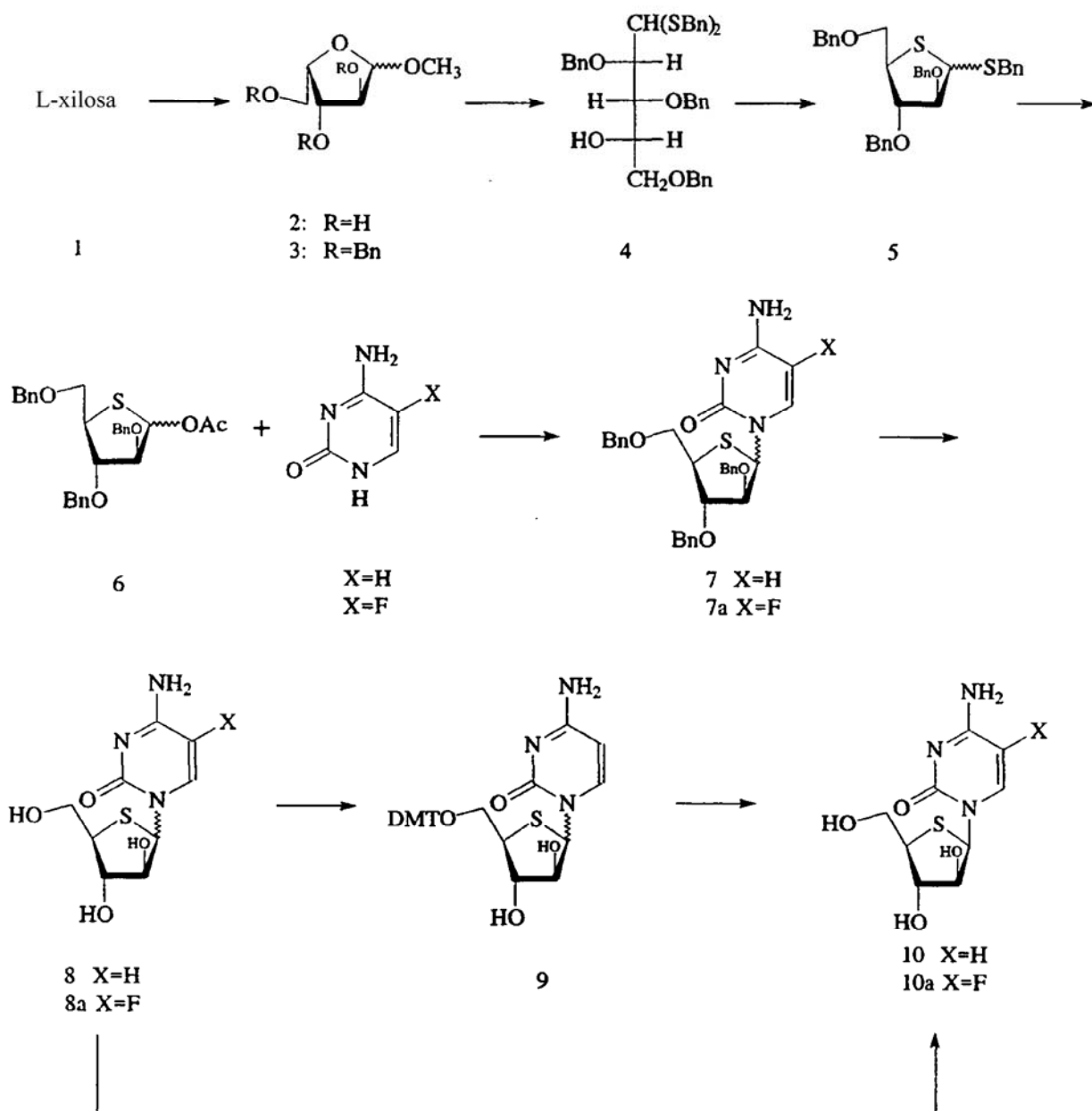
30 Los compuestos utilizados, de acuerdo con la presente invención, se pueden preparar haciendo reaccionar 2,3,5-tri-O-arilo o diarilo de alquil-4-xilosa o dialquil ditioacetal, tales como 2,3,5-tri-O-bencil-L-xilosa-dibencilo ditioacetal en presencia de un grupo de soporte en posición 4 del hidroxilo para producir el correspondiente 1,4-ditio-D-arabinofuranosido, tal como bencilo 2,3,5-tri-O-bencil-1,4-ditio-D-arabinofuranosido. Esta etapa puede ser llevada a cabo utilizando fosfina, yodo e imidazol. El producto de la etapa anterior es sometido a acidólisis para formar la correspondiente O-acetil-4-tio-D-arabinofuranosa, tal como 2,3,5-tri-O-bencil-1-O-acetil-4-tio-D-arabinofuranosa. Por ejemplo, se puede utilizar el ácido acético en presencia de acetato de mercurio.

40 El producto de la etapa anterior es obligado a reaccionar con una citosina, un compuesto 5- ó 6-aza o un derivado adecuadamente bloqueado del mismo formando el correspondiente compuesto 4-tio- α,β -D-arabinofuranosil tal como, en el caso de la citosina, 1-(2,3,5-tri-O-bencil-4-tio- α,β -D-arabinofuranosil) citosina. Se incluye, entre los derivados adecuadamente bloqueados, derivados de acilo y trimetilsililados. El compuesto de la etapa anterior es convertido por hidrólisis en el correspondiente derivado de azúcar tio, tal como 1-(4-tio- α,β -D-arabinofuranosil) citosina.

45 La forma α de la mezcla anomérica de la etapa anterior se separa para obtener de esta manera el compuesto deseado de fórmula 1, tal como 1-(4-tio- β -D-arabinofuranosil) citosina.

50 Se pueden preparar compuestos, según la presente invención, por la secuencia de procedimiento mostrado en el esquema 1 y en los ejemplos 1 y 2 que se describen más adelante, en los que el compuesto preferente, 1-(4-tio- β -D-arabinofuranosil) citosina es mostrado a efectos de facilitar la comprensión de la secuencia del procedimiento. El precursor utilizado 2,3,5-tri-O-bencil-L-xilosa dibencilo ditioacetal, puede ser producido por el proceso descrito por Secrist, III y otros, "The Synthesis and Biological Activity of Certain 4'-Thionucleosides", Nucleosides & Nucleotides, 14 (3-5), 675-686 (1995), cuya materia se incorpora a la descripción actual a título de referencia. El procedimiento de la presente invención prevé un método relativamente eficaz para la producción de

cantidades significativas del compuesto deseado. Las técnicas anteriormente conocidas son extremadamente complicadas y no son adecuadas directamente para producir las cantidades deseadas de los compuestos.



5

Ejemplo 1

Preparación de 1-(4-tio-β-D-arabinofuranosil) citosina

10 2,3,5-tri-O-bencil-L-xilosa dibencil ditioacetal (4). L-xilosa (1, 25 g, 167 mmol) se agitó durante 5 horas en cloruro de hidrógeno al 0,5% en metanol (675 mL) a temperatura ambiente y después se neutralizó con la resina de intercambio aniónico Amberlite IRA-400 OH. El filtrado y los lavados se combinaron y se evaporaron hasta estado seco y el producto en bruto fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (CHCl₃/MeOH, 92:8) proporcionando 26,2 g de metil L-xilofuranosido (2, 95% de rendimiento) como una mezcla α y β(1:1). MS 164 (M)⁻, 165 (M+H)⁺, 133 (M-OCH₃)⁺.

20 A una solución enfriada en hielo de 2 (10 g, 60,9 mmol) en tetrahidrofurano seco (350 ml) se añadió hidruro sódico (60% dispersión en aceite mineral, 14,8 g, 370 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos bajo atmósfera de N₂. A esta mezcla de reacción se añadió yoduro de tetrabutilamonio sólido (0,36 g, 0,96 mmol) seguido por una adición gota a gota de bromuro de bencilo (36,6 g, 214 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3

- días a temperatura ambiente. Después de la adición de metanol (25 ml) la solución se evaporó a presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, 9:1) facilitando metil 2,3,5-tri-O-bencil-L-xilofuranosido puro (3, 23 g, 87% rendimiento). MS 435 (M+H)⁺, 433 (M-H)⁺, 403 (M-OCH₃)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,38-7,25 (m, 30H, aromático H=s), 4,94 (d, 1H, H-1α, J_{1,2} = 4,3 Hz), 4,87 (d, 1H, H-1β, J_{1,2} = 0,9 Hz), 4,64-4,45 (m, 12H, PhCH₂'s), 4,37 (m, 1H, H-4α), 4,27 (dt, 1H, H-4β, J_{4,5a} = 3,7 Hz, J_{4,5b} = 6,5 Hz, J_{3,4} = 6,2 Hz), 4,17 (t, 1H, H-3α, J_{3,4} = 6,9 Hz, J_{2,3} = 5,6 Hz), 4,07 (dd, 1H, H-3β, J_{3,4} = 6,2 Hz, J_{2,3} = 2,5 Hz), 4,00 (dd, 1H, H-2α, J_{2,3} = 5,6 Hz), 3,95 (t, 1H, H-2β, J_{2,3} = 2,5 Hz), 3,70 (dd, 1H, H-5α, J_{4,5a} = 4,5 Hz, J_{5a,5b} = 10,4 Hz), 3,66 (dd, 1H, H-5aβ, J_{4,5a} = 3,7 Hz, J_{5a,5b} = 10,7 Hz), 3,54 (dd, 1H, H-5bα, J_{4,5b} = 7,5 Hz), 3,49 (dd, 1H, H-5bβ, J_{4,5b} = 6,5 Hz).
- 5
- 10 A una solución de 3 (42 g, 97 mmol) en diclorometano (1000 ml) se añadieron bencil mercaptano (49,6 g, 400 mmol) y cloruro estánico (4,93 g, 18,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de neutralización con una solución acuosa al 5% de NaHCO₃ (750 ml), la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (500 ml). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron y se purificó 4 en bruto por cromatografía de gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, 99:1) proporcionando 4 (8,53 g, 57%) de suficiente pureza para continuar. MS 657 (M+Li)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,35-7,29 (m, 19H, aromático H=s), 7,19-7,13 (m, 4H, aromático H=s), 7,01-6,96 (m, 2H aromático H=s), 4,86 (d, 1H, PhCHH, J = 11,1 Hz), 4,70 (dos d=s solapados, 2H, PhCHH, PhCHH, J = 11,1 Hz, J = 11,2 Hz), 4,43 (d, 1H, PhCHH, 11,2 Hz), 4,40 (d, 1H, PhCHH, J = 11,9 Hz), 4,36 (d, 1H, PhCHH, J = 11,9 Hz), 4,07 (dd, 1H, H-2, J_{1,2} = 3,0 Hz, J_{2,3} = 7,5 Hz), 3,75-3,67 (m, 4H, dos PhCH₂=s), 3,68 (d, 1H, H-1, J_{1,2} = 3,0 Hz), 3,36-3,25 (m, 2H, H-4, H-5a), 3,15-3,12 (m, 1H, H-5b), 2,22 (d, 1H, 4-OH, J = 6,2 Hz).
- 15
- 20 2,3,5-tri-O-bencil-1-O-acetil-4-tio-D-arabinofuranosa (6). A una solución de 4 (13,0 g, 20 mmol) en 2:1 tolueno/acetronitrilo seco (200 ml) se añadieron trifenilfosfina (15,7 g, 60 mmol), yodo (12,7 g, 50 mmol) e imidazol (5,44 g, 80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 24 horas, después de cuyo periodo de tiempo la solución fue evaporada a estado seco. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (ciclohexano/EtOAc, 4:1) consiguiendo bencil 2,3,5-tri-O-bencil-1,4-ditio-D-arabinofuranosido en forma de jarabe (5, 9,0 g, 83%). MS 543 (M+H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,40-7,20 (m, 20H, aromático H=s), 4,69-4,42 (m, 6H, tres PhCH₂O=s), 4,37 (m, 1H, H-1), 4,20 (m, 2H, H-2, H-3), 3,87 (s, 2H, PhCH₂S-), 3,80 (dd, 1H, H-5a, J_{4,5a} = 7,4 Hz, J_{5a,5b} = 9,3 Hz), 3,55 (dd, 1H, H-5b, J_{4,5b} = 7,1 Hz), 3,47 (m, 1H, H-4), Anal. (C₃₃H₃₄O₃S₂ @ 0,25 H₂O) C, H.
- 25
- 30 A una suspensión de acetato de mercurio (7,29 g, 22,9 mmol) en ácido acético (96 g) se añadió 5 (5,42 g, 10 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (200 ml) y se lavó sucesivamente con agua, NaHCO₃ en solución acuosa saturada y 5% de solución acuosa de KCN. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La cromatografía del producto en bruto utilizando ciclohexano:acetato de etilo (98:2) como eluyente proporcionó una mezcla de anómeros α y β (1:1) de 6 (3,73 g, 78%) en forma de jarabe incoloro. MS 479 (M+H)⁺; ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,35-7,23 (m, 15H, aromático H=s), 6,07 (d, 0,25H, H-1β, J_{1,2} = 4,0 Hz), 5,98 (d, 0,75H, H-1α, J_{1,2} = 2,8 Hz), 4,83-4,45 (m, 6H, PhCH₂'s), 4,26 (dd, 0,75H, H-2α, J_{2,3} = 5,4 Hz), 4,17-4,11 (m, 0,5H, H-2β, H-3β), 4,03 (t, 0,75H, H-3α, J_{3,4} = 6 Hz), 3,80-3,67 (m, 1,25H, H-4α, H-5aα, H-5aβ), 3,53-3,39 (m, 1,75H, H-5bα, H-4β, H-5bβ), 2,06 (s, 3H, CH₃-α y CH₃-β), Anal. (C₂₈H₃₀O₅S @ 0,75 H₂O) C, H.
- 35
- 40 1-(2,3,5-tri-O-bencil-4-tio-α,β-D-arabinofuranosil) citosina (7). A una suspensión de 1-O-acetil 2,3,5-tri-O-bencil-4-tio-D-arabinofuranosa (478 mg, 1 mmol) y citosina (111,0 mg, 1 mmol) en acetronitrilo anhidro (25 mmol) se añadieron consecutivamente hexametildisilazano (HMDS, 162 mg, 1 mmol) y clorotrimetilsilano (TMSCl, 434 mg, 4 mmol), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Esta solución fue enfriada a -78°C. Se añadió sulfonato de trimetilsililtrifluorometano (267 mg, 1,2 mmol) y la solución resultante se agitó a -78°C durante otras 2,5 h, tras lo cual la reacción fue prácticamente completa. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se concentró en un volumen más reducido (5 mL), se diluyó con cloruro de metileno (50 mL) y luego se lavó con agua (20 mL), seguido de solución saturada de bicarbonato sódico y agua. La capa orgánica fue diluida sobre MgSO₄ y se evaporó a estado seco. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre gel de sílice (50 g elución con CHCl₃/MEOH 98:2) consiguiendo 7 (412 mg 77,5%) en forma de jarabe incoloro TLC (95:5 CHCl₃/MEOH) R_f 0,65; MS z/e 536 (M + Li)⁺. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,22 (d, 1, H-6_B, J = 7,6); (d, 1, H-6_α, J_{5,6} = 7,5 Hz); 7,38-7,09 (m, 30, aromático H's); 6,65 (d, 1, H-1'_B, J_{1',2'} = 5,7 Hz); 6,36 (d, 1, H-1'_α, J_{1',2'} = 1,2 Hz); 5,44 (d, 1, H-5_α); 5,26 (d, 1, H-5_B); 4,97-4,33 (multipletes solapados, 12, C₆ H₅ CH₂), 4,26 (dd, 1 H-2'_B, J_{2',3'} = 6,8 Hz); 4,22 (m, 1, H-3'_α, J_{3',4'} = 1 Hz); 4,16 (dd, 1, H-3'_B, J_{3',4'} = 6,4 Hz); 4,13 (m, 1, H-2'_α, J_{2',3'} = 1,7 Hz); 3,91 (m, 1, H-4'_α); 3,78 (m, 1, H-5'_α); 3,73-3,63 (m, 2, H-5'_B); 3,55 (m, 1, H-5'_α); 3,46 (m, 1, H-4'_B).
- 45
- 50
- 55
- 60 1-(4-tio-α,β-D-arabinofuranosil) citosina (8). A una solución de tricloruro de boro (solución 1 M) en diclorometano seco (7 mL, 7 mmol) enfriada a -78°C se añadió gota a gota durante un periodo de 30 min una solución del compuesto 7 (265 mg, 0,5 mmol) en diclorometano seco (10 mL). Se continuó la agitación durante una noche a -20°C. El disolvente fue eliminado en vacío y el residuo fue co-evaporado con diclorometano (4 x 20 mL). El residuo fue neutralizado con NaHCO₃ (25 mL) saturado y se lavó con cloroformo (15 mL). La capa acuosa fue aplicada a una columna de intercambio catiónico (H⁺) y se eluyó con agua para eliminar sales y a continuación se eluyó con 1N NH₄OH obteniendo el compuesto deseado 8 (110 mg, 85%) MS z/e 260(M+H)⁺.

¹H RMN (Me₂SO-*d*₆) δ 7,94 (d, 0,67, H-6-β, J_{5,6} = 7,5 Hz); 7,90 (d, 0,33, H-6α, J_{5,6} = 7,5 Hz); 7,17-7,03 (bs solapados, 2, NH's); 6,33 (d, 0,67, H-1'β, J_{1',2'} = 4,6 Hz); 5,86 (d, 0,33, H-1'α, J_{1',2'} = 7,3 Hz); 5,77 (d, 0,33, H-5α); 5,70 (d, 0,67, H-5β); 5,61 y 5,59 (dobletes solapados, 1, 2'-OHβ, J_{2',2'-OH} = 5,1 Hz, 2'-OHα, J_{2',2'-OH} = 5,9 Hz); 5,47 (d, 0,33, 3'-OHα, J_{3',3'-OH} = 5,1 Hz); 5,38 (d, 0,67, 3'-OHβ, J_{3',3'-OH} = 4,2 Hz); 5,08 (t, 0,67, 5'-OHβ, J_{5',5'-OH} = 5,4 Hz); 4,90 (t, 0,33, 5'-OHα, J_{5',5'-OH} = 5,2 Hz); 4,00-3,93 (m, 1,67, H-2'α, H-2'β, H-3'β); 3,86-3,76 (m, 1, H-5'α y H-5'β); 3,67-3,55 (m, 1, H-5'β + H-3'α); 3,49-3,33 (m, 0,67, H-4'α, H-5'α); 3,17 (m, 0,67, H-4'β).

1-(5-O-dimetoxitritil-4-tio-β-D-arabinofuranosil) citosina (9). A una solución del compuesto 8 (100 mg, 0,38 mmol) en piridina seca (10mL) se añadió cloruro de 4,4'-dimetoxitritil (135 mg, 0,6 mmol) y la solución fue agitada durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue evaporada a su estado seco y el producto en bruto fue disuelto en acetato de etilo (20mL) y lavado con agua y evaporado a estado seco consiguiendo un sólido que fue purificado en una columna de gel de sílice (CHCl₃/MeOH 98:2) para obtener el compuesto puro 9 (96 mg, 90% basado en una mezcla 1:1 de una mezcla α, β de 8). MS z/e 568,3 (M+Li)⁺.

¹H RMN (Me₂SO-*d*₆) δ 7,77 (d, 1, H-6, J_{5,6} = 7,5 Hz); 7,42-7,23 (m, 9, aromático H's); 7,17 (bs, 1, NH); 7,05 (bs, 1, NH); 6,91-6,88 (m, 4, aromático H's); 6,36 (d, 1, H-1', J_{1',2'} = 4,8 Hz); 5,65 (d, 1, H-5); 5,76 (d, 1, 2'-OH, J_{2',2'-OH} = 4,6 Hz); 5,43 (d, 1, 3'-OH, J_{3',3'-OH} = 3,3 Hz); 3,98-3,91 (m, 2, H-2', H-3'); 3,75 (s, 6, OCH₃); 3,39-3,25 (m, B, H-4', H-5').

1-(4-tio-β-D-arabinofuranosil) citosina (10). El compuesto 9 (90 mg, 0,16 mmol) fue tratado con ácido trifluoroacético (22 mg) en cloroformo (5 mL) a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción fue neutralizada con solución acuosa de NaHCO₃ y la capa acuosa fue aplicada sobre una columna de intercambio catiónico que fue eluida en primer lugar con agua para eliminar sal y finalmente con 1N NH₄OH consiguiendo el compuesto 10 (35 mg, 85%), pf 218-220°C (lit' 221-222°C); MS z/e 260(M+H)⁺.

¹H RMN (Me₂SO-*d*₆) δ 7,94 (d, 1, H-6, J_{5,6} = 7,5 Hz); 7,12 (bs, 1, NH); 7,04 (bs, 1, NH); 6,33 (d, 1, H-1', J_{1',2'} = 4,6 Hz); 5,70 (d, 1, H-5); 5,61 (bd, 1, 2'-OH, J_{2',2'-OH} = 3,1 Hz); 5,38 (bd, 1, 3'-OH, J_{3',3'-OH} = 3,5 Hz); 5,08 (bt, 1, 5'-OH, J_{5',5'-OH} = 4,9 Hz); 4,00-3,93 (m, 2, H-2', H-3'); 3,78 (m, 1, H-5'a); 3,61 (m, 1, H-5'b); 3,16 (m, 1, H-4').

Ejemplo 2

30 Preparación de 1-(4-tio-β-D-arabinofuranosil)5-fluorocitosina

1-(2,3,5-tri-O-benzil-4-tio-α,β-D-arabinofuranosil)5-fluorocitosina (7a). A una suspensión de 1-O-acetil 2,3,5-tri-O-benzil-4-tio-D-arabinofuranosa (478 mg, 1 mmol) y citosina (129,0 mg, 1 mmol) en acetonitrilo anhidro (25 mmol) se añadieron consecutivamente hexametildisilazano (HMDS, 162 mg, 1 mmol) y clorotrimetilsilano (TMSCl, 434 mg, 4 mmol), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Esta solución fue enfriada a -78°C. Se añadió sulfonato de trimetilsilil trifluorometano (267 mg, 1,2 mmol) y la solución resultante fue agitada a -78°C durante otras 2,5 h, después de cuyo tiempo la reacción quedó esencialmente completa. La mezcla fue calentada a temperatura ambiente, concentrada hasta un volumen pequeño (5 mL), diluida con cloruro de metileno (50 mL) y, a continuación, lavada con agua (20 mL) seguido de una solución saturada de bicarbonato sódico y agua. La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄ y evaporada a estado seco. El residuo fue purificado por cromatografía sobre gel de sílice (50 g, elución con CHCl₃/MeOH 98:2) consiguiendo 7 como mezcla 2:1 α,β (425,2 mg 80,0%) como jarabe incoloro TLC (95:5 CHCl₃/MeOH R_f 0,65; MS z/e 553 (M+Li)⁻.

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,40 (d, 1, H-6β, J = 7,6); 8,10 (d, 1, H-6α, J_{5,6} = 7,5 Hz); 7,38-7,09 (m, 30, aromático H's); 6,55 (d, 1, H-1'β, J_{1',2'} = 5,7 Hz); 6,25 (d, 1, H-1'α, J_{1',2'} = 1,2 Hz); 4,90 (d, 1, H-5α); 4,78 (d, 1, H-5β); 4,30-4,55 (multipletes solapados, 12, C₆H₅CH₂), 4,15 (dd, 1 H-2'β, J_{2',3'} = 6,8 Hz); 4,10 (m, 1, H-3'α, J_{3',4'} = 1 Hz); 3,90 (dd, 1, H-3'β, J_{3',4'} = 6,4 Hz); 3,75 (m, 1, H-2'α, J_{2',3'} = 1,7 Hz); 3,70 (m, 1, H-4'α); 3,65 (m, 1, H-5'α); 3,50-3,55 (m, 2, H-5'β); 3,45 (m, 1, H-5'α); 3,40 (m, 1, H-4'β).

1-(4-tio-β-D-arabinofuranosil)5-fluorocitosina (10a). A una solución de tricloruro de boro (solución 1 M) en diclorometano seco (7 mL, 7 mmol) enfriada a -78°C se añadió gota a gota a lo largo de un periodo de 30 min, una solución del compuesto 7 (2273 mg, 0,5 mmol) en diclorometano seco (10 mL). Se continuó la agitación durante una noche a -20°C, el disolvente fue eliminado en vacío y el residuo fue co-evaporado con diclorometano (4 x 20 mL). El residuo fue neutralizado con NaHCO₃ saturado (25 mL) y lavado con cloroformo (15 mL). La capa acuosa fue aplicada a una columna de intercambio catiónico (H⁺) y eluida con agua para eliminar sales y, a continuación, eluida con 1N NH₄OH obteniendo el compuesto deseado 8a en forma de mezcla α,β 2:1 que, después de cristalización con agua facilitó 10a puro (32,2 mg, 25%) MS z/e 278(M+H)⁻.

¹H RMN (Me₂SO-*d*₆) δ 8,15 (d, 1, H-6, J_{5,6} = 7,5 Hz); 7,75 (bs, 1, NH); 7,50 (bs, 1, NH); 6,25 (d, 1, H-1', J_{1',2'} = 4,6 Hz); 5,65 (d, 1, H-5); 5,60 (bd, 1, 2'-OH, J_{2',2'-OH} = 3,1 Hz); 5,40 (bd, 1, 3'-OH, J_{3',3'-OH} = 3,5 Hz); 5,20 (bt, 1, 5'-OH, J_{5',5'-OH} = 4,9 Hz); 4,00-3,90 (m, 2, H-2', H-3'); 3,75 (m, 1, H-5'a); 3,65 (m, 1, H-5'b); 3,15 (m, 1, H-4').

¹Ototani, H.; Whistler, R.L. Preparation and Antitumour Activity of 4'-Thio Analogs of 2,2'-Anhydro-1-β-D-arabinofuran-osylcytosine. J. Med. Chem. 1974, 17, 535-537.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la producción de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en 1-(4-tio-β-D-arabinofuranosil) 5-fluoro citosina y 1-(4-tio-β-D-arabinofuranosil) citosina, que comprende:
- A) hacer reaccionar un diarilo de 2,3,5-tri-O-arilo o alquil-4-xilosa o ditioacetal dialquilo, en presencia de un grupo saliente en la posición 4 hidroxilo para producir el correspondiente 1,4-ditio-D-arabinofuranosido;
- 10 B) hacer reaccionar dicho arabinofuranosido de la etapa A) por acidólisis para formar la correspondiente O-acetil-4-tio-D-arabinofuranosa;
- C) hacer reaccionar dicha O-acetil-4-tio-D-arabinofuranosa de la etapa B), con una citosina formando un compuesto correspondiente 4-tio-α,β-D-arabinofuranosilo;
- 15 D) convertir dicho arabinofuranosilo de la etapa C) al correspondiente derivado de tio azúcar; y
- E) separar la forma α de la mezcla anomérica de la etapa D) para obtener de esta manera el compuesto.
- 20 2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la conversión de la etapa D), comprende la reacción de dicho compuesto de arabinofuranosilo de la etapa C) con tricloruro de boro.
3. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que la etapa E) comprende la reacción de la mezcla racémica de la etapa D) con cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo para producir de esta manera 5'-O-dimetoxitritil-4'-tio-α,β-D-arabinofuranosilcitosina, separando 5'-O-dimetoxitritil-4'-tio-β-D-arabinofuranosilcitosina y haciendo reaccionar a continuación 5'-O-dimetoxitritil-4'-tio-β-D-arabinofuranosilcitosina con ácido trifluoroacético para obtener de esta manera el compuesto.
- 25 4. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de ditioacetal de la etapa A) comprende 2,3,5-tri-O-bencil-xilosa dibencil ditioacetal.
- 30 5. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que dicho ditioacetal es obtenido por reacción de L-xilosa con metanol para producir metil L-xilofuranosido y hacer reaccionar dicho metil L-xilofuranosido con bromuro de bencilo.