



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0818672-3 B1



(22) Data do Depósito: 16/10/2008

(45) Data de Concessão: 20/10/2020

(54) Título: COMPOSIÇÕES, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E USOS DE 2'-FLÚOR-2'-DESOXITETRA-HIDROURIDINAS

(51) Int.Cl.: C07H 19/04; A61K 31/706; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 16/10/2007 US 60/980,397.

(73) Titular(es): OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD..

(72) Inventor(es): GREGORY S. HAMILTON; TAKASHI TSUKAMOTO; DANA V. FERRARIS; BRIDGET DUVALL; RENA LAPIDUS.

(86) Pedido PCT: PCT US2008080163 de 16/10/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/052287 de 23/04/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 15/04/2010

(57) Resumo: COMPOSTOS 2'-FLÚOR-2'-DESOXITETRA-HIDROURIDINAS, USO DOS MESMOS E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS. A presente invenção refere-se a alguns compostos de derivados de tetra-hidouridina, a composições farmacêuticas e a kits que compreendem tais compostos e a métodos de fabricação e uso de tais compostos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"COMPOSIÇÕES, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E USOS DE 2'-
FLÚOR-2'-DESOXITETRA-HIDROURIDINAS".**

5 Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório U.S. No 60/980.397, depositado em 16 de outubro de 2007, o conteúdo total que é aqui incorporado por referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a alguns compostos de derivados de tetra-hidrouridina que são inibidores de enzima citidina desaminase, composições farmacêuticas e kits que compreendem tais compostos e métodos de fabricação e uso de tais compostos.

ANTECEDENTES

As enzimas adenosina desaminase (ADA, EC 3.5.4.4) e citidina desaminase (CDA, EC 3.5.4.5) funcionam para desaminar os nucleosídeos aminopurina e aminopirimidina natural, respectivamente, nos organismos humanos e outros organismos. Elas também podem converter fármacos com base em nucleosídeos ativos em metabolitos inativos. Por exemplo, o fármaco arabinosiladenina de nucleosídeo purina (fludarabina, ara-A) é desaminado pela ADA; o composto resultante, com o grupo amino principal substituído por hidroxila, está inativo como agente antitumoral em comparação ao composto original. Da mesma forma, o fármaco arabinosilcitosina antileucemia (citarabina, ara-C) é metabolizado pelo CDA em arabinosiluracila inativa.

O CDA é um componente da via de salvamento de pirimidina. Ele converte a citidina e a desoxicidina em uridina e desóxiuridina, respectivamente, por desaminação hidrolítica (*Arch. Biochem. Biophys.* **1991**, 290, 285-292; *Methods Enzymol.* **1978**, 51, 401-407; *Biochem. J.* 1967, 104, 7P). Isso também desamina diversos análogos de citosina sintética que são fármacos clinicamente úteis, como ara-C acima mencionada (*Cancer Chemother. Pharmacol.* **1998**, 42, 373-378; *Cancer Res.* **1989**, 49, 3015-3019; *Antiviral Chem. Chemother.* **1990**, 1, 255-262).

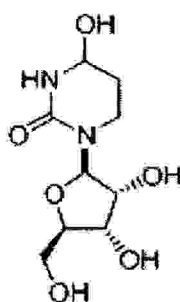
A conversão dos compostos de citosina para os derivados de uridina geralmente confere uma perda da atividade terapêutica ou a adição

de efeitos colaterais. Também foi demonstrado que os cânceres que adquirem resistência aos fármacos análogos de citosina normalmente expressam mais CDA (*Leuk. Res.* **1990**, *14*, 751 - 754).

5 As células leucêmicas que expressam um alto nível de CDA podem manifestar resistência aos antimetabolitos de citosina e, assim, limitam a atividade antineoplásica de tais terapêuticos (*Biochem. Pharmacol.* **1993**, *45*, 1857-1861).

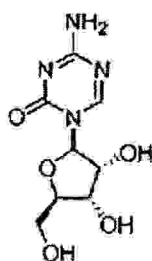
Os inibidores de CDA poderiam ser úteis na quimioterapia por combinação.

10 Tetra-hidrouridina (THU) é conhecida como um inibidor da citidina desaminase por vários anos.

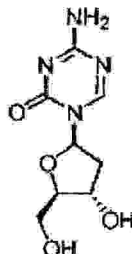
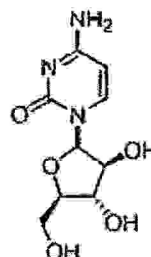


Tetra-hidrouridina (THU)

Diversos relatórios sugerem que a coadministração com THU aumenta a eficácia e a atividade oral de fármacos à base de citidina. Por exemplo, THU foi mostrado para aumentar a atividade oral do agente anti-leucêmico 5-azacitidina em camundongos leucêmicos L1210 (*Cancer Chemotherapy Reports* **1975**, *59*, 459-465). A combinação de THU mais 5-azacitidina também foi estudada em um modelo de anemia de célula falciforme de babuíno (*Am. J. Hematol.* **1985**, *18*, 283-288), e em pacientes humanos com anemia falciforme em combinação com 5-azacitidina administrada oralmente (*Blood* **1985**, *66*, 527-532).



5-azacitidina

5-aza-2'-desoxicitidina
(decitabina)

ara-C

O THU também demonstrou aumentar a eficácia oral de ara-C em camundongos L1210 leucêmicos (*Cancer Research* **1970**, 30, 2166; *Cancer Invest* **1987**, 5, (4), 293-9), e em camundongos com tumores (*Cancer Treat. Rep.* **1977**, 61, 1355-1364). A combinação de ara-C administrado por via intravenosa com THU administrado por via intravenosa foi investigada em vários estudos clínicos em seres humanos (*Cancer Treat. Rep.* **1977**, 61, 1347-1353; *Cancer Treat. Rep.* **1979**, 63, 1245-1249; *Cancer Res.* 1988, 48, 1337-1342). Em especial, estudos de combinação em pacientes com leucemia mieloide aguda (AML) e leucemia mieloide crônica (CML) foram realizados (*Leukemia* **1991**, 5, 991-998; *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1993**, 31, 481-484).

5-Aza-2'-desoxicitidina (decitabina) é um agente antineoplásico no tratamento de síndrome mielodisplásica (MDS), com potencial de utilidade para o tratamento de AML e CML. Da mesma forma como outros fármacos à base de citidina, a sua biodisponibilidade oral e eficácia são limitadas pela desativação por CDA.

O THU demonstrou aumentar a potência da decitabina em um modelo de doença falciforme em babuínos (*Am. J. Hematol.* **1985**, 18, 283-288).

Além disso, outro inibidor de CDA conhecido, zebularina, demonstrou aumentar a eficácia da decitabina em camundongos L1210 com leucemia (*Anticancer Drugs* **2005**, 16, 301-308). Gencitabina, outro fármaco antineoplásico à base de citidina, também foi estudado em conjunto com inibidores de CDA (*Biochem. Pharmacol.* **1993**, a 45, 1857-1861).

A coadministração com THU demonstrou alterar a farmacocinética e biodisponibilidade de gencitabina em camundongos (*Abstr.* 1556, 2007 AACR Annual Meeting, Abril 14-18, 2007, Los Angeles, CA; *Clin. Cancer Res.* 2008, 14 3529-3535). 5-Flúor2'-desoxicitidina (fluorocitidina, FdCyd) é outro citidina baseado em fármacos anticâncer, que é um inibidor da DNA metiltransferase.

Foi estudada a modulação do metabolismo e farmacocinética de THU nos camundongos (*Clin Cancer Res.*, 2006, 12, 7483-7491; *Cancer Chemother. Pharm.* 2008, 62, 363-368).

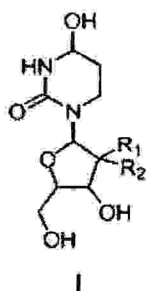
Os resultados dos estudos citados acima sugerem que existe utilidade terapêutica da administração de inibidores CDA, juntamente com fármacos à base de citidina como ara-C, decitabina, 5-azacitidina e outros. No entanto, inibidores CDA mais recentes, como THU sofrem de desvantagens que incluem instabilidade ácida (*J. Med. Chem.* 1986, 29, 2351) e baixa biodisponibilidade (*J. Clin. Pharmacol.* 1978, 18, 259).

Há, portanto, uma necessidade contínua de inibidores novos, potentes e terapeuticamente úteis de CDA.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece alguns compostos derivados de tetra-hidrouridina, composições farmacêuticas e kits que compreendem tais compostos e métodos de fabricação e uso de tais compostos. Os compostos, as composições, os kits e os métodos da invenção podem fornecer alguns benefícios. Por exemplo, os compostos e as composições da invenção podem inibir a atividade da enzima CDA e/ou aumentar a meia-vida, a biodisponibilidade e/ou a eficácia dos fármacos que são substratos para a CDA. Além disso, os compostos, as composições, os kits e os métodos da invenção podem apresentar melhor solubilidade em água, estabilidade química, níveis de absorção do fármaco, níveis de toxicidade, meia-vida, reprodutibilidade na fabricação e formulação e eficácia terapêutica.

Em uma modalidade, a invenção fornece um composto de Fórmula I:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto, em que:

R_1 e R_2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano, nitro, sulfidril, hidroxila, formila, carboxila, COO (alquila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada), COO (C_1 a C_6 alquenila de cadeia linear ou ramificada), COO (alquinila C_1 a C_6 cadeia linear ou ramificada), CO(alquila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada), CO (alquenila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada), CO(alquinila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada), alquila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alquenila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alquinila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alcóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada e alquenóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada; em que cada ocorrência de alquila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alquenila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alquinila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alcóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada ou alquenóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada pode ser independente substituído ou não-substituído por um a quatro substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxila, ciano, nitro, formila, carboxila e sulfidril, e desde que, quando um de R_1 e R_2 é -H, então o outro não é -H, -OH ou -CH₂OH.

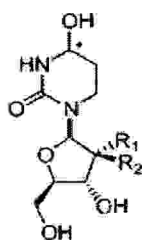
Em algumas modalidades, R_1 e R_2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halo, hidroxila, ciano, nitro, sulfidril, alquila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alquenila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alquinila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alcóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada e alquenóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada; em que cada ocorrência de alquila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alquenila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alquinila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alcóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada ou alquenóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada pode ser inde-

pendente substituído ou não-substituído por um ou mais halos; e desde que, quando um dentre R_1 e R_2 é -H, então, o outro não é -H ou -OH.

Em algumas modalidades, R_1 e R_2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halo, alquila C_1 a C_6 , alquenila C_1 a C_6 , alcóxi C_1 a C_6 e alquenóxi C_1 a C_6 ; em que cada ocorrência de alquila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alquenila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alcóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada e alquenóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada pode ser independente substituído ou não-substituído por um a três halos;

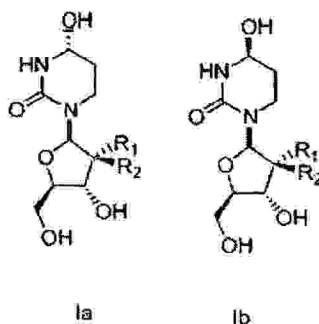
e desde que, quando um de R_1 e R_2 é -H, então o outro não é -H ou -OH.

Em algumas modalidades, o composto de fórmula é:



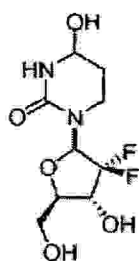
em que o carbono marcado por um asterisco pode ter uma configuração (R) ou (S). Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica ou um método de utilização divulgado pode compreender um composto com uma configuração (R) ou (S), ou uma mistura das configurações (R) e (S) configurações. Em algumas modalidades, R_1 e R_2 são independentemente selecionados a partir de flúor e hidrogênio, com a ressalva de que R_1 e R_2 não podem ser ambos hidrogênio.

Em outras modalidades, o composto de Fórmula I tem a estereoquímica de Ia ou Ib:

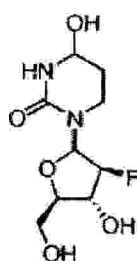


Em algumas modalidades, R_1 e R_2 são independentemente selecionados dentre flúor e hidrogênio, com a ressalva de que R_1 e R_2 não podem ser ambos hidrogênio.

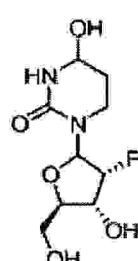
Em outras modalidades, o composto de Fórmula I é selecionado do grupo que consiste nos compostos 1 a 23 e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos:



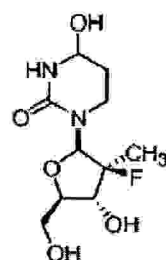
Composto 1



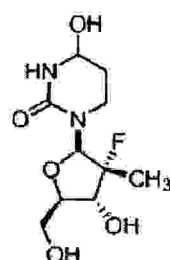
Composto 2



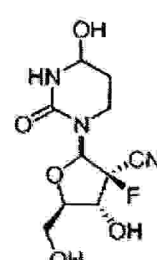
Composto 3



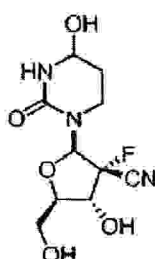
Composto 4



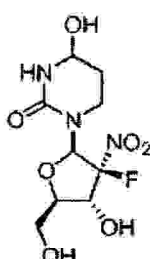
Composto 5



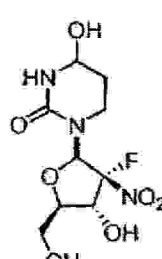
Composto 6



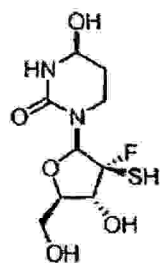
Composto 7



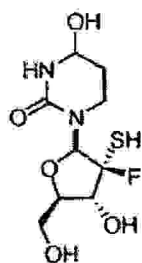
Composto 8



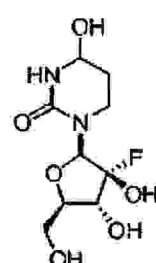
Composto 9



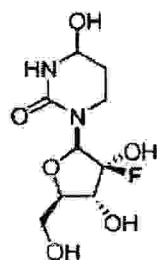
Composto 10



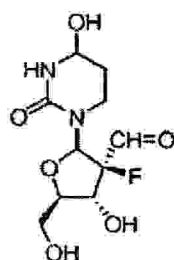
Composto 11



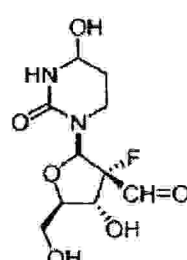
Composto 12



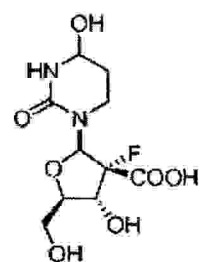
Composto 13



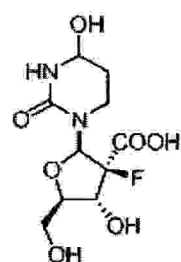
Composto 14



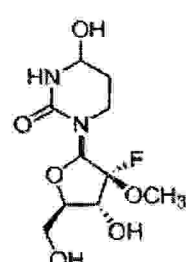
Composto 15



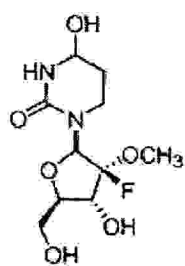
Composto 16



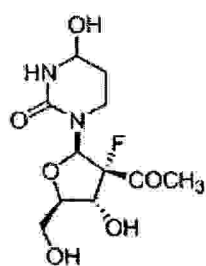
Composto 17



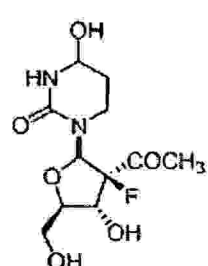
Composto 18



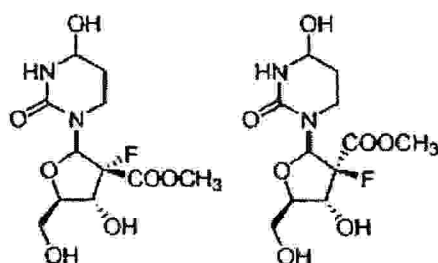
Composto 19



Composto 20

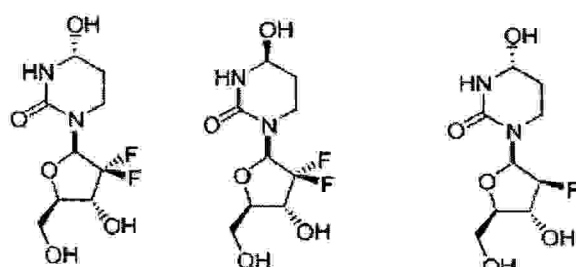


Composto 21

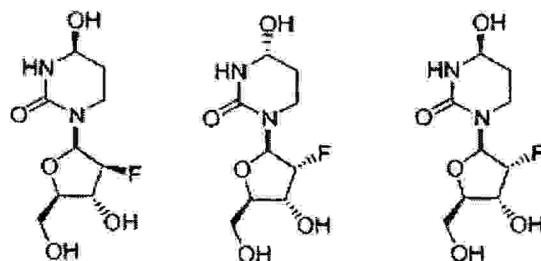


Composto 22 Composto 23

Em outras modalidades, o composto de Fórmula I é selecionado do grupo que consiste nos compostos 1a, 1b, 2a, 2b, 3a e 3b e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.



Composto 1a Composto 1b Composto 2a



Composto 2b Composto 3a Composto 3b

Uma vez que os compostos da invenção possam ter pelo menos um centro quiral, eles podem existir na forma de enantiômeros, diastereômeros, misturas racêmicas, misturas não-racêmicas ou outros estereoisômeros. A presente invenção engloba todos os possíveis isômeros, assim como isômeros geométricos e tautômeros.

Outro aspecto da presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica que compreende:

(i) uma quantidade eficaz de um composto da invenção aqui

descrito, incluindo, entre outros, cade acordo com a reivindicação expressa;
e

(ii) um excipiente farmacêuticamente aceitável.

Em outras modalidades, a composição farmacêutica compreende ainda uma quantidade eficaz de pelo menos um agente terapêutico adicional, tal como um fármaco substrato de CDA ou agente quimioterápico.

A "quantidade eficaz" do composto da invenção pode variar de 0,1% em peso a cerca de 100% em peso. Em algumas modalidades, a quantidade eficaz do composto é de 0,1 a 20% em p/p. Em outras modalidades, a quantidade eficaz é de 1 a 10% em p/p. Em ainda outras modalidades, a quantidade eficaz é de 2 a 5% em p/p.

As composições farmacêuticas da invenção podem ser formuladas para a administração no estado sólido ou líquido, incluindo aquelas adaptadas para o seguinte: (1) administração por via oral, por exemplo, diluições (por exemplo, soluções ou suspensões aquosas ou não-aquosas), comprimidos (por exemplo, aqueles direcionados para a absorção oral, sublingual e sistêmica), cápsulas, pílula mastigável, pós, grânulos, pastas para aplicação na língua, cápsulas de gelatina dura, cápsulas de gelatina mole, sprays bucais, trociscos, pastilhas, péletes, xaropes, suspensões, elixires, líquidos, emulsões e microemulsões; (2) administração por via parenteral, por exemplo, injeção, intramuscular, subcutânea, intravenosa ou epidural, como, por exemplo, uma solução ou suspensão estéril, (3) aplicação tópica, por exemplo, como um creme, pomada, emplastro, tampão ou spray aplicado à pele; (4) por via intravaginal ou via retal, por exemplo, como um pessário, creme ou espuma; (5) por via sublingual; (6) por via ocular; (7) por via transdérmica, ou (8) por via nasal. As composições farmacêuticas podem ser formuladas para liberação imediata, sustentada ou controlada.

Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas são formuladas para administração por via oral. Em outras modalidades, as composições farmacêuticas são formuladas para administração por via oral na forma sólida.

Outra modalidade da presente invenção diz respeito a um méto-

do para inibição da citidina desaminase, compreendendo a administração a um sujeito em necessidade de uma quantidade eficaz de um composto ou composição farmacêutica da invenção aqui descrita, incluindo, mas não limitado a cada modalidade expressa.

5 Em algumas modalidades, o sujeito é um mamífero. Em outras modalidades, o sujeito é um ser humano.

Outra modalidade da presente invenção refere-se a um método para tratar o câncer, que compreende a administração a um sujeito em necessidade de:

10 (i) uma quantidade eficaz de um composto da invenção ou composição farmacêutica aqui descrita, incluindo, mas não limitado a cada modalidade expressa; e

 (ii) um fármaco substrato de CDA, incluindo, mas não limitado a cada modalidade expressa aqui descrita. Em algumas modalidades, o sujeito
15 é um mamífero. Em outras modalidades, o sujeito é um ser humano.

Em algumas modalidades, o câncer é selecionado a partir de câncer hematológico e cânceres sólidos. Em outras modalidades, o câncer hematológico selecionado a partir de MDS e leucemia. Em outras modalidades, o câncer sólido é selecionado a partir de câncer pancreático, câncer
20 ovariano, câncer peritoneal, câncer de pulmão, câncer de células não-pequenas e câncer de mama. Em outras modalidades, a leucemia é leucemia mieloide aguda (AML) ou leucemia mieloide crônica (CML).

Outra modalidade da presente invenção diz respeito a um método para inibir a degradação de um fármaco substrato de CDA pela citidina desaminase, que compreende administrar uma quantidade eficaz de um
25 composto ou uma composição farmacêutica da invenção aqui descrito, incluindo, mas não limitado a cada modalidade expressa, a um sujeito que está passando por um fármaco substrato de CDA. O fármaco substrato de CDA, incluindo, mas não limitado a cada modalidade expressa aqui descrita.

30 Em algumas modalidades, o sujeito é um mamífero. Em outras modalidades, o sujeito é um ser humano.

Outra modalidade da presente invenção refere-se a um kit com-

posto por, pelo menos, uma forma de dosagem unitária, cuja forma de dosagem unitária compreende um composto ou composição farmacêutica da invenção.

O kit pode ainda compreender um recipiente e/ou um pacote adequado para a venda comercial. O recipiente pode ser de qualquer forma convencional ou forma conhecida na técnica que é feita de um material farmacêuticamente aceitável, tal como uma caixa de papel ou cartolina, um copo ou uma garrafa de plástico ou vidro, uma nova bolsa com vedação ou um blister com dosagens individuais para pressionar o pacote de acordo com um esquema terapêutico. Mais de um recipiente pode ser utilizado em conjunto em um único pacote. Por exemplo, os comprimidos podem estar contidos em um pacote de blister que por sua vez está contido dentro de uma caixa.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A figura 1 é um gráfico que mostra o efeito do composto 1 na sobrevida induzida de decitabina em um modelo de linfoma de camundongo L1210.

A figura 2 é um gráfico que mostra o efeito do composto 1a na sobrevida induzida de decitabina em um modelo de linfoma de camundongo L1210.

A figura 3 é um gráfico que mostra o efeito do composto 3a na sobrevida induzida de decitabina em um modelo de linfoma de camundongo L1210.

A figura 4 é um gráfico que mostra o efeito do composto 1 na sobrevida induzida de Ara-C(200 mg/kg) no modelo L1210.

A figura 5 é um gráfico que mostra o efeito do composto 1 na sobrevida induzida de Ara-C (100 mg/Kg) em um modelo L1210.

A figura 6 é um gráfico que mostra o efeito do composto 1 na sobrevida induzida de Ara-C (50 mg/Kg) em um modelo L1210.

A figura 7 é um gráfico que mostra o efeito do composto 1 na sobrevida induzida de Ara-C (25 mg/Kg) em um modelo L1210.

A figura 8 é um gráfico que mostra o efeito do composto 1 na re-

dução induzida por gencitabina do volume do tumor no modelo de xenotransplante de câncer de ovário humano em camundongo A2780.

A figura 9 é um gráfico ORTEP da estrutura cristalina do composto Ia.

5 A figura 10 é a estrutura de ^1H RMN de THU em D_2O .

A figura 11 é a estrutura ^1H RMN de THU em D_2O , na presença de ácido trifluoroacético, em momentos diferentes.

A figura 12 é a estrutura ^1H RMN do composto Ia em D_2O .

10 A figura 13 é a estrutura ^1H RMN do composto Ia em D_2O , presença de ácido trifluoroacético, em momentos diferentes.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece alguns compostos derivados de tetra-hidrouridina, composições farmacêuticas e kits que compreendem tais compostos e métodos de fabricação e uso de tais compostos. Os compostos, composições, kits e métodos da invenção podem fornecer alguns benefícios. Por exemplo, os compostos e composições da invenção podem inibir a atividade da enzima CDA e/ou aumentar a meia-vida, biodisponibilidade e/ou eficácia dos fármacos que são substratos para a CDA. Além disso, os compostos, as composições, os kits e os métodos da invenção podem exibir aumento da solubilidade aquosa, estabilidade química, níveis de absorção de fármaco, níveis de toxicidade, meia-vida, reproducibilidade na fabricação e formulação e eficácia terapêutica.

Definições

25 Durante todo o relatório e reivindicações, são aplicadas as seguintes definições. Conforme utilizado no relatório e reivindicações, as formas no singular "um", "uma" e "a", "o", incluem referências no plural a menos que o conteúdo claramente dite de outra maneira. Assim, por exemplo, a referência a uma composição farmacêutica que compreende "um composto" pode abranger dois ou mais compostos.

30 "Alquila" refere-se a um radical de hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada. Os exemplos incluem, entre outros, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, terc-butila, n-pentila e hexila. Em algumas moda-

lidades, a cadeia de alquila é uma cadeia de carbono C_1 a C_6 ramificada ou não-ramificada. Em algumas modalidades, a cadeia de alquila é uma cadeia de carbono C_2 a C_5 ramificada ou não-ramificada. Em algumas modalidades, a cadeia de alquila é uma cadeia de carbono C_1 a C_4 de cadeia de carbono ramificada ou não-ramificada. Em algumas modalidades, a cadeia de alquila é uma cadeia de carbono C_2 a C_4 ramificada ou não-ramificada. Em algumas modalidades, a cadeia de alquila é uma cadeia de carbono C_3 a C_5 ramificada ou não-ramificada. Em algumas modalidades, a cadeia de alquila é uma cadeia de carbono C_1 a C_2 ramificada ou não-ramificada. Em algumas modalidades, a cadeia de alquila é uma cadeia de carbono C_2 a C_3 ramificada ou não-ramificada.

"Alquenila" refere-se a um radical hidrocarboneto insaturado de cadeia linear ou ramificada que compreende pelo menos uma ligação de carbono duplo. Os exemplos incluem, entre outros, etenila, propenila, isopropenila, butenila, isobutenila, terc-butenila, n-pentenila e n-hexenila. Em algumas modalidades, a cadeia de alquenila é uma cadeia de carbono C_2 a C_6 ramificada ou não-ramificada. Em algumas modalidades, a cadeia de alquenila é uma cadeia de carbono C_2 a C_5 ramificada ou não-ramificada. Em algumas modalidades, a cadeia de alquenila é uma cadeia de carbono C_2 a C_5 ramificada ou não-ramificada. Em algumas modalidades, a cadeia de alquenila C_3 a C_5 é uma cadeia de carbono ramificada ou não-ramificada.

"Alcóxi" refere-se a um grupo alquila ligado através de uma ligação de oxigênio. "Alquenóxi" refere-se a um grupo alquenila ligado através de uma ligação de oxigênio.

"Cicloalquila" refere-se a um radical alquila cíclico não-aromático.

"Cicloalquenila" refere-se a um radical alquenila cíclico não-aromático.

"Halo" refere-se a um radical flúor, cloro, bromo ou iodo.

"Substituído" significa que pelo menos um hidrogênio em um grupo designado é substituído por outra radical, desde que a valência normal do grupo designado não seja ultrapassada. Com relação a qualquer grupo

que contenha um ou mais substituintes, tais grupos não devem apresentar qualquer substituição que seja estericamente impraticável, sinteticamente não-viável e/ou inerentemente instável.

5 "Fármaco substrato de CDA" refere-se a um fármaco que pode ser desaminado pela CDA. Exemplos não-restritos do princípio CDA incluem análogos de citidina, como decitabina, 5-azacitidina, gencitabina, ara-C, troxacitabina, tezacitabina, 5'-flúor-2'-desoxicitidina e citoclor.

10 "Quantidade eficaz" refere-se à quantidade necessária para produzir um efeito desejado (por exemplo, aumentando a meia-vida, a biodisponibilidade e a eficácia de um fármaco substrato de CDA, tratando câncer em um sujeito, inibindo a citidina desaminase em um sujeito ou inibindo a degradação de um fármaco substrato de CDA pela citidina desaminase).

15 "Meia-vida" refere-se ao período de tempo necessário para a concentração ou a quantidade de um composto em um sujeito a ser reduzido exatamente à metade de uma determinada concentração ou quantidade.

20 "Farmaceuticamente aceitável" refere-se àquelas propriedades e/ou substâncias que são aceitáveis pelo paciente de um ponto de vista lógico farmacológico e/ou tóxico, e/ou até a fabricação da química farmacêutica a partir de um ponto de vista químico e/ou físico quanto à composição, à formulação, à estabilidade, à aceitação do paciente, à biodisponibilidade e à compatibilidade com outros ingredientes.

25 "Excipiente farmaceuticamente aceitável" pode significar qualquer substância, não por si só um agente terapêutico, usado como transportador, diluente, adjuvante, aglutinante e/ou veículo de entrega de um agente terapêutico para um sujeito ou adicionado a uma composição farmacêutica para melhorar suas propriedades de movimentação ou armazenamento ou para permitir ou facilitar a formação de um composto ou de uma composição em uma forma de dosagem unitária para a administração. Os excipientes farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos nas técnicas farmacêuticas e são descritos, por exemplo, em Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa (por exemplo, Ed. 20., 2000), Handbook of Pharmaceutical Excipientes, American Pharmaceutical Association, Wa-
30

shington, DC, (por exemplo, 1^a, 2^a e 3^a Eds., 1986, 1994 e 2000, respectivamente). Como será conhecido por aqueles versados na técnica, os excipientes podem fornecer uma variedade de funções e podem ser descritos como agentes umectantes, agentes tampões, agentes de suspensão, agentes
 5 lubrificantes, emulsificantes, desintegrantes, absorventes, conservantes, tensoativos, corantes, aromatizantes e edulcorantes.

Exemplos de excipientes farmacologicamente aceitáveis incluem, entre outros: (1) açúcares, como a lactose, glicose e sacarose; (2) amidos, como o amido de milho e fécula de batata; (3) celulose e seus derivados,
 10 como a carboximetilcelulose de sódio, etilcelulose, acetato de celulose, hidroxipropilmetilcelulose e hidroxipropilcelulose, (4) tragacanto em pó; (5) malte; (6) gelatina (7); talco; (8) excipientes, tais como a manteiga de cacau e ceras supositório; (9) óleos, tais como o óleo de amendoim, óleo de algodão, óleo de açafrão, óleo de gergelim, azeite de oliva, óleo de milho e óleo
 15 de soja; (10) glicóis, como o propilenoglicol; (11) polióis, tais como a glicerina, sorbitol, manitol e polietileno glicol; (12) ésteres, tais como oleato de etila e laurato de etila; (13) ágar (14), agentes tampões, tais como o hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; (15) ácido algínico (16) água apirogênica; (17) salina isotônica; (18) solução de Ringer; (19) álcool etílico; (20) soluções
 20 tampões de pH (21); poliésteres, policarbonatos e/ou polianidridos e (22) outras substâncias tóxicas compatíveis empregadas em formulações farmacêuticas.

"Sal farmacologicamente aceitável" refere-se a um sal ácido ou sal de base de um composto da invenção, cujo sal possui a atividade farmacológica desejada e não é nem biologicamente, nem de outra maneira inde-
 25 sejável. O sal pode ser formado por ácidos, que incluem, entre outros, acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato, bissulfato butirato, citrato, canforato, canfossulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, fumarato, gluco-heptanoato, glicerofosfato,
 30 hemissulfato, heptanoato, hexanoato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, 2-hidroxietano-sulfonato, lactato, maleato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, oxalato, tiocianato, tosilato e undecanoato.

Exemplos de um sal de base incluem, sem limitação, sais de amônio, sais de metais alcalinos como os sais de sódio e potássio, sais de metais alcalinotér-
rosos, tais como sais de cálcio e magnésio, sais com as bases orgânicas,
tais como sais diciclo-hexilamina, N-metil-D-glucamina, e sais com aminoá-
5 cidos como a arginina e lisina. Em algumas modalidades, os grupos que
contêm nitrogênio básico podem ser quarternizados com os agentes, inclu-
indo haleto de alquila inferior, tais como cloreto, brometo e iodeto de metila,
etila, propila e butila; sulfatos de dialquila, tais como sulfatos de dimetila, die-
tila, dibutila e diamila; haletos de cadeia longa tais como cloretos, brometos
10 e iodetos de decila, laurila, miristila e estearila; haletos de arquila tais como
brometos de fenetila.

"Forma de dosagem unitária" refere-se a uma unidade física-
mente discreta adequada como uma dosagem unitária para sujeitos huma-
nos ou outros sujeitos animais. Cada forma de dosagem unitária pode conter
15 uma quantidade pré-determinada de uma substância ativa (por exemplo,
composto ou composição da invenção, fármaco substrato de CDA e/ou outro
agente terapêutico), calculado para produzir um efeito desejado.

"Isômeros" referem-se aos compostos com o mesmo número e
tipo de átomos e, portanto, o mesmo peso molecular, mas diferentes no que
20 diz respeito ao arranjo ou à configuração dos átomos. "Estereoisômeros"
referem-se aos isômeros que diferem apenas no arranjo dos átomos no es-
paço.

"Diastereoisômeros" referem-se aos estereoisômeros que não
são imagens espelhadas uns dos outros.

25 "Enantiômeros" referem-se a estereoisômeros que são imagens
especulares não-superponíveis uns dos outros. Enantiômeros incluem isô-
meros "enantiomericamente puros" que compreendem substancialmente um
enantiômero único, por exemplo, maior ou igual a 90%, 92%, 95%, 98%, ou
99%, ou igual a 100% de um enantiômero único .

30 "Epímeros" referem-se aos estereoisômeros de um composto
que têm configurações diferentes de apenas um dos vários centros estereo-
gênicos. "Racêmico" refere-se a uma mistura de partes iguais dos enantiô-

meros individuais.

"Não-racêmico" refere-se a uma mistura que contém partes desiguais dos enantiômeros individuais. A mistura não-racêmica poderá ser enriquecida na configuração R ou S, incluindo, entre outros, cerca de 50/50, 5 cerca de 60/40 e cerca de 70/30 de enantiômero R ou S- ou enantiômero S- a R-, misturas.

"Opcionais" ou "opcionalmente" significa que o evento ou a circunstância descrita posteriormente pode ou não ocorrer, e que o relatório inclui os casos em que o evento ou a circunstância ocorre e os casos em 10 que isso não ocorre. Por exemplo, uma alquila que é "opcionalmente substituída" engloba tanto uma alquila que é não-substituída como uma alquila que é substituída. "Sujeito" refere-se a uma célula ou tecido, *in vitro* ou *in vivo*, um animal ou um ser humano. Um sujeito animal ou ser humano também pode ser denominado "paciente".

15 "Animal" refere-se a um organismo vivo com a sensação e o poder do movimento voluntário, e que necessita para a sua existência de oxigênio e alimentos orgânicos.

"Mamífero" refere-se a um animal vertebrado aquecido com sangue com pelos ou cabelo. Os exemplos incluem, entre outros, membros 20 de espécies humanas, equinos, suínos, bovinos, murinos, caninos ou felinos.

"Tratar", em referência a uma doença, anomalia ou condição refere-se a: (i) uma inibição da doença, anomalia ou condição, por exemplo, impedindo seu desenvolvimento, e/ou (ii) diminuição de uma doença, anomalia ou condição, por exemplo, causando a regressão dos sintomas clínicos. 25 "Prevenção", em referência a uma doença, anomalia ou condição refere-se à prevenção de uma doença, anomalia ou condição, por exemplo, fazendo com que os sintomas clínicos da doença, distúrbio ou condição não se desenvolvam.

"Câncer" refere-se a um crescimento anormal das células que 30 tendem a se proliferar de forma descontrolada e, em alguns casos, a metástase (propagação). Tipos de cânceres específicos incluem, entre outros, cânceres identificados na publicação US 2006/0014949 e os seguintes:

- de coração: sarcoma (por exemplo, angiossarcoma, fibrossarcoma, rabdomiossarcoma, lipossarcoma e similares), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma e teratoma;

5 - de pulmão: carcinoma broncogênico (por exemplo, como células escamosas, células pequenas indiferenciadas, células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma e similares), alveolar (por exemplo, como bronquiolar) carcinoma, adenoma brônquico, sarcoma, linfoma, condromatose pulmonar, mesotelioma;

10 - gastrointestinal: esôfago (por exemplo, como o carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiossarcoma, linfoma e similares), estômago (por exemplo, como o carcinoma, linfoma, leiomiossarcoma e similares), pâncreas (por exemplo, como o adenocarcinoma ductal, insulino-
ma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma e similares),
15 intestino delgado (por exemplo, como o adenocarcinoma, linfoma, tumor carcinoide, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma, e similares), intestino grosso (por exemplo, como adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma viloso, hamartoma, leiomioma e similares);

- no trato genitourinário: rim (por exemplo, como o adenocarcinoma, tumor de nefroblastoma de Wilms, linfoma, leucemia e outros), de
20 bexiga e uretra (por exemplo, como o carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionais, adenocarcinoma e similares), de próstata (por exemplo, como o adenocarcinoma, sarcoma), de testículos (por exemplo, como seminoma, teratoma, carcinoma embrionário, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiais, fibroma, fibroa-
25 denoma, tumor adenomatoide, lipoma e similares);

- de fígado: hepatoma (por exemplo, carcinoma hepatocelular e similares), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiossarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma;

30 - nos ossos: sarcoma osteogênico (por exemplo, como o osteosarcoma e similares), fibrossarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (por exemplo, como o sarcoma de células do retículo), mieloma múltiplo, cordoma do tumor maligno de célu-

las gigantes, osteocondroma (por exemplo, como exostose osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide e tumores de células gigantes;

- sistema nervoso: crânio (por exemplo, como osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteíte deformante e similares), nas meninges (por exemplo, como meningioma, meningiosarcoma, gliomatose e similares), de cérebro (por exemplo, como astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congênitos e similares), na medula espinhal (por exemplo, como neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma e similares);

- ginecológico: útero (por exemplo, tal como carcinoma endometrial e similares), colo do útero (por exemplo, como carcinoma do colo do útero, displasia cervical pré-tumoral e outros), ovários (por exemplo, como carcinoma do ovário, [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma não-classificado], tumores de células da teca-granulosa, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno e similares), vulva (por exemplo, como o carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrossarcoma, melanoma e outros), vagina (por exemplo, como o carcinoma de células claras, carcinoma espinocelular, sarcoma botrioide (rabdomyossarcoma embrionário), trompas de falópio (carcinoma) e similares);

- hematológica: sangue (por exemplo, como a leucemia mieloide [aguda e crônica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crônica, doenças mieloproliferativas, mieloma múltiplo, síndrome mielodisplásica e similares), doença de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin;

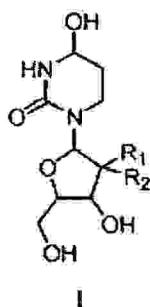
- pele: melanoma maligno, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, sarcoma de Kaposi, toupeiras nevo displásico, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoríase e similares, e

- glândulas suprarrenais: neuroblastoma.

Compostos

Um aspecto da presente invenção refere-se a um composto de

Fórmula I:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto, em que: R_1 e R_2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano, nitro, sulfidril, hidroxila, formila, carboxila, COO (alquila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada), COO (alquenila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada), COO (alquinila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada), CO (alquila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada), CO (alquenila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada), CO (alquinila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada), alquila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alquenila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alquinila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alcóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada e alquenóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada; em que cada ocorrência de alquila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alquenila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alquinila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alcóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada ou alquenóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada pode ser independente substituída ou não-substituída por um a quatro substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxila, ciano, nitro, formila, carboxila e sulfidril, e desde que, quando um de R_1 e R_2 é $-\text{H}$, então o outro não é $-\text{H}$, $-\text{OH}$ ou $-\text{CH}_2\text{OH}$.

Em algumas modalidades, R_1 e R_2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halo, hidroxila, ciano, nitro, sulfidril, alquila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alquenila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alquinila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alcóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada e alquenóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada; em que cada ocorrência de alquila C_1 a C_6 de cadeia

linear ou ramificada, alquênila C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada, alquênila C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada, alcóxi C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada ou alquênóxi C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada pode ser independente substituída ou não-substituída por um a mais halos; e desde
5 que, quando um de R₁ e R₂ é -H, então o outro não é -H, -OH.

Em algumas modalidades, R₁ e R₂ são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halo, alquila C₁ a C₆, alquênila C₁ a C₆, alcóxi C₁ a C₆ e alquênóxi C₁ a C₆; em que cada ocorrência de alquila C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada, alquênila C₁ a C₆ de cadeia
10 linear ou ramificada, alcóxi C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada e alquênóxi C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada pode ser independente substituído ou não-substituído por um a três halos; e desde que, quando um de R₁ e R₂ é -H, então o outro não é -H ou -OH.

Em outras modalidades, pelo menos um dentre R₁ e R₂ é halo.
15 Em outras modalidades, pelo menos um dentre R₁ e R₂ é flúor.
Em outras modalidades, um dentre R₁ e R₂ é halo, e o outro é -H.

Em outras modalidades, um dentre R₁ e R₂ é flúor e o outro é -H.
Em outras modalidades, R₁ e R₂ são cada um flúor.
20 Em outras modalidades, um dentre R₁ e R₂ é halo e o outro é -CN.

Em outras modalidades, um dentre R₁ e R₂ é flúor e o outro é -CN.
Em outras modalidades, um dentre R₁ e R₂ é halo e o outro é
25 -NO₂.

Em outras modalidades, um dentre R₁ e R₂ é flúor e o outro é -NO₂.
Em outras modalidades, um dentre R₁ e R₂ é halo e o outro é -SH.

30 Em outras modalidades, um dentre R₁ e R₂ é flúor e o outro é -SH.

Em outras modalidades, um dentre R₁ e R₂ é halo e o outro é

-OH.

Em outras modalidades, um dentre R_1 e R_2 é flúor e o outro é

-OH.

Em outras modalidades, um dentre R_1 e R_2 é halo e o outro é

5 -CHO.

Em outras modalidades, um dentre R_1 e R_2 é flúor e o outro é

-CHO.

Em outras modalidades, um dentre R_1 e R_2 é halo e o outro é

-COOH.

10

Em outras modalidades, um dentre R_1 e R_2 é flúor e o outro é

-COOH.

Em outras modalidades, um dentre R_1 e R_2 é halo e o outro é

-COOR_x, em que R_x selecionado do grupo que consiste em alquila C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada, alquenila C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramifi-
cada e alquinila C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada.

15

Em outras modalidades, um dentre R_1 e R_2 é flúor e o outro é

-COOR_x, em que R_x selecionado do grupo que consiste em alquila C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada, alquenila C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramifi-
cada, alquinila C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada.

20

Em outras modalidades, um dentre R_1 e R_2 é halo, e o outro é

-COR_x, em que R_x selecionado do grupo que consiste em alquila C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada, alquenila C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada e alquinila C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada.

Em outras modalidades, um dentre R_1 e R_2 é flúor, e o outro é

25

-COR_x, em que R_x selecionado do grupo que consiste em alquila C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada, alquenila C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada, e alquinila C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada.

Em outras modalidades, um dentre R_1 e R_2 é halo, e o outro é alquila C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada.

30

Em outras modalidades, um dentre R_1 e R_2 é flúor, e o outro é

alquila C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada.

Em outras modalidades, um dentre R_1 e R_2 é halo e o outro é al-

quenila C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada.

Em outras modalidades, um dentre R₁ e R₂ é flúor e o outro é alquenila C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada.

Em outras modalidades, um dentre R₁ e R₂ é halo e o outro é alcóxi C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada.

Em outras modalidades, um dentre R₁ e R₂ é flúor e o outro é alcóxi C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada.

Em outras modalidades, um dentre R₁ e R₂ é halo e o outro é alquenóxi C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada.

Em outras modalidades, um dentre R₁ e R₂ é flúor e o outro é alquenóxi C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada.

Em outras modalidades, pelo menos R₁ e R₂ é alquila C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada substituída por halo.

Em outras modalidades, um dentre R₁ e R₂ é alquila C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada substituída por halo e o outro é -H.

Em outras modalidades, um dentre R₁ e R₂ é alquila C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada substituída por flúor e o outro é -H.

Em outras modalidades, um dentre R₁ e R₂ é alquenila C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada substituída por halo.

Em outras modalidades, um dentre R₁ e R₂ é alquenila C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada substituída por halo e o outro é -H.

Em outras modalidades, um dentre R₁ e R₂ é alquenila C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada substituída por flúor e o outro é -H.

Em outras modalidades, um dentre R₁ e R₂ é alcóxi C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada substituído por halo.

Em outras modalidades, um dentre R₁ e R₂ é alcóxi C₁ a C₆ substituído por halo e o outro é -H.

Em outras modalidades, um dentre R₁ e R₂ é alcóxi C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada substituído por flúor e o outro é -H.

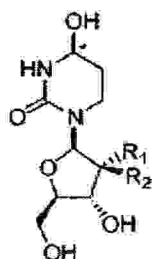
Em outras modalidades, pelo menos um dentre R₁ e R₂ é alquenóxi C₁ a C₆ de cadeia linear ou ramificada substituído por halo.

Em outras modalidades, um dentre R₁ e R₂ é alquenóxi C₁ a C₆

de cadeia linear ou ramificada substituído por halo e o outro é -H.

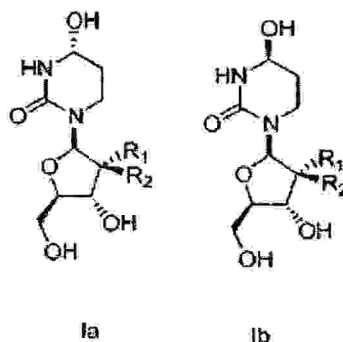
Em outras modalidades, um dentre R_1 e R_2 é alquenóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada substituído por flúor e o outro é -H.

Em algumas modalidades, o composto de fórmula é:

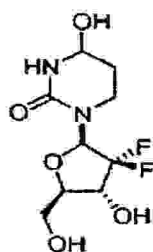


- 5 em que o carbono marcado por um asterisco pode ter uma configuração (R) ou (S). Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica ou um método de utilização divulgado pode compreender um composto com uma configuração (R) ou (S), ou uma mistura das configurações (R) e (S) configurações. Em algumas modalidades, R_1 e R_2 são independentemente selecionados a partir de flúor e hidrogênio, com a ressalva de que R_1 e R_2 não podem ser ambos hidrogênio.
- 10

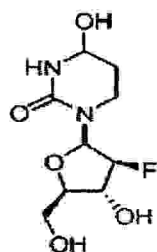
Em outras modalidades, o composto de Fórmula I tem a estereoquímica de Ia ou Ib:



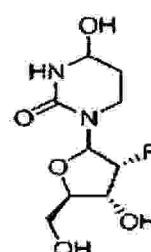
- Em outras modalidades, o composto de Fórmula I é selecionado do grupo que consiste nos compostos 1 a 23 e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos:
- 15



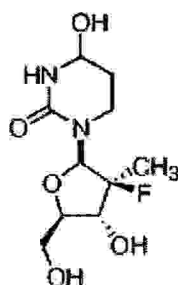
Composto 1



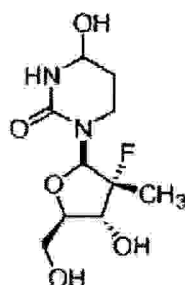
Composto 2



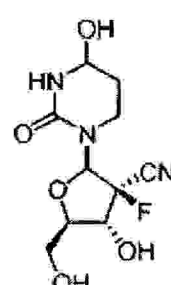
Composto 3



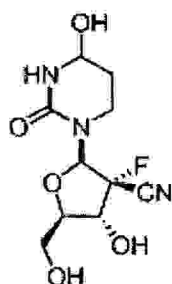
Composto 4



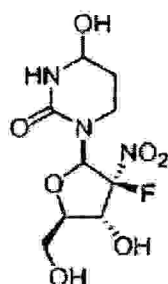
Composto 5



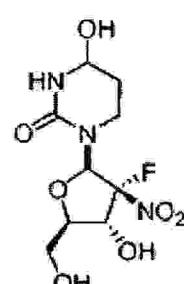
Composto 6



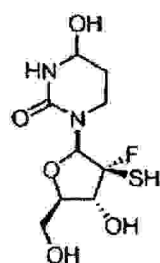
Composto 7



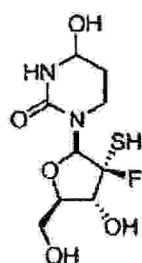
Composto 8



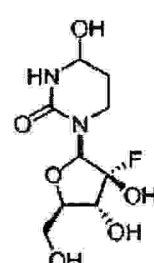
Composto 9



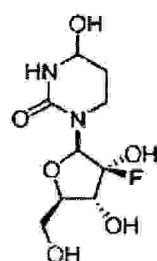
Composto 10



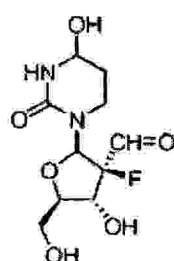
Composto 11



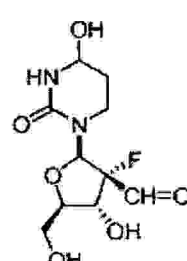
Composto 12



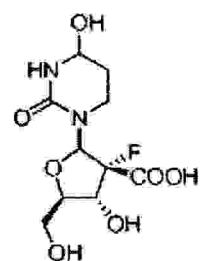
Composto 13



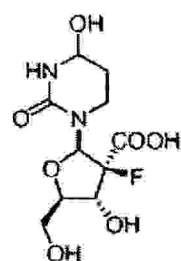
Composto 14



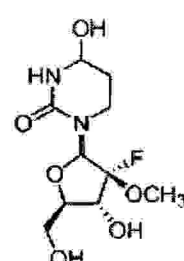
Composto 15



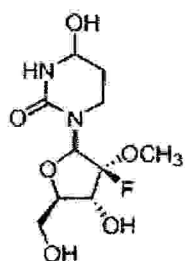
Composto 16



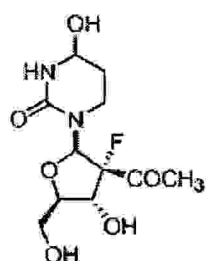
Composto 17



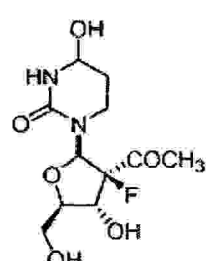
Composto 18



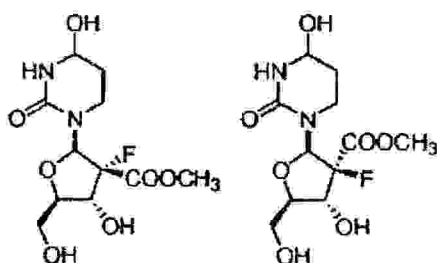
Composto 19



Composto 20



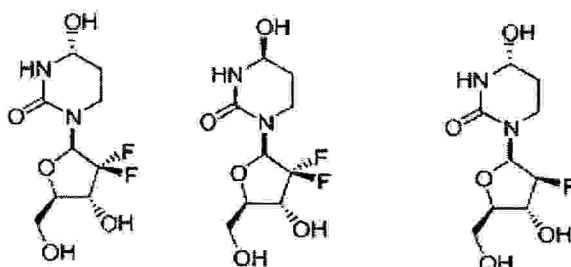
Composto 21



Composto 22

Composto 23

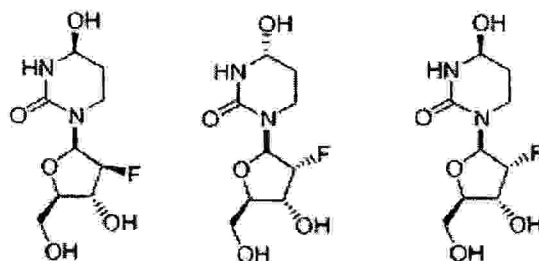
Em outras modalidades, o composto de Fórmula I é selecionado do grupo que consiste nos compostos 1a, 1b, 2a, 2b, 3a e 3b e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.



Composto 1a

Composto 1b

Composto 2a



Composto 2b

Composto 3a

Composto 3b

5 Uma vez que os compostos da invenção possam ter pelo menos um centro quiral, eles podem existir na forma de enantiômeros, diastereômeros, misturas racêmicas, misturas não-racêmicas ou outros estereoisômeros. A presente invenção engloba todos os possíveis isômeros, assim como isômeros geométricos e tautômeros.

10 Os estereoisômeros podem ser preparados ou isolados por métodos conhecidos. Por exemplo, diastereoisômeros podem ser separados por métodos de separação física, tais como cristalização fracionada e técnicas cromatográficas e os enantiômeros podem ser separados uns dos outros

pela cristalização seletiva dos sais diastereoméricos com ácidos opticamente ativos ou bases ou por cromatografia quiral. Os estereoisômeros puros podem também ser preparados sinteticamente a partir de materiais de partida estereoquimicamente puros ou usando reações estereosseletivas.

5 Composições farmacêuticas

Outro aspecto da presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica que compreende:

(i) uma quantidade eficaz de um composto da invenção aqui descrito, incluindo, entre outros, mas não de acordo com a modalidade expressa; e

(ii) um excipiente farmacêuticamente aceitável.

Em outras modalidades, a composição farmacêutica compreende ainda uma quantidade eficaz de pelo menos um agente terapêutico adicional, tal como um fármaco substrato de CDA ou agente quimioterápico.

O fármaco substrato de CDA pode ser qualquer fármaco que pode ser desaminado por CDA. Exemplos não-restritos de um substrato CDA incluem análogos de citosina, tais como decitabina, 5-azacitidina, gencitabina, ara-C, troxacitabina, tezacitabina, 5'-flúor2'-desóxi-citidina, citoclor, e os compostos divulgados na publicação US 2006/0014949. Em algumas modalidades, o fármaco substrato de CDA é decitabina. Em outras modalidades, o fármaco substrato de CDA é 5-azacitidina. Em ainda outras modalidades, o fármaco substrato de CDA é gencitabina. Em ainda outras modalidades, o fármaco substrato de CDA é ara-C.

Exemplos de um agente quimioterápico incluem, entre outros: agentes alquilantes (por exemplo, que podem incluir doxorubicina,

ciclofosfamida, estramustina, carmustina, mitomicina, bleomicina e similares);

antimetabolitos (por exemplo, que podem incluir 5-Flúor-Uracila, capecitabina, gencitabina, nelarabina, fludarabina, metotrexato e similares);

agentes de platinação (por exemplo, que podem incluir a cisplatina, oxaliplatina, carboplatina e similares);

inibidores da topoisomerase (por exemplo, que podem incluir topotecano, irinotecano, etoposídeo e similares);

agentes tubulina (por exemplo, que podem incluir paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, vimblastina, vincristina, outros taxanos, epotilonas e similares); inibidores da sinalização (por exemplo, inibidores de quinase, anticorpos, inibidores farnesiltransferase, etc.) e

outros agentes quimioterápicos (por exemplo, tamoxifeno, agentes antimitóticos, tais como inibidores quinase do tipo polo e inibidores aurora quinase, e similares).

10 A "quantidade eficaz" do composto da invenção pode variar de 0,1% em peso a cerca de 100% em peso. Em algumas modalidades, a quantidade eficaz do composto é de 0,1 a 20% em peso. Em outras modalidades, a quantidade eficaz é de 1 a 10% em p/p. Em ainda outras modalidades, a quantidade eficaz é de 2 a 5% em p/p.

15 As composições farmacêuticas da invenção podem ser formuladas para a administração no estado sólido ou líquido, incluindo as adaptadas para o seguinte: (1) administração por via oral, por exemplo, diluições (por exemplo, soluções ou suspensões aquosas ou não-aquosas), comprimidos (por exemplo, aqueles direcionados para a absorção oral, sublingual e sistêmica), cápsulas, pílula mastigável, pós, grânulos, pastas para aplicação na
20 língua, cápsulas de gelatina dura, cápsulas de gelatina mole, sprays bucais, trociscos, pastilhas, péletes, xaropes, suspensões, elixires, líquidos, emulsões e microemulsões; (2) administração por via parenteral, por exemplo, injeção, intramuscular, subcutânea, intravenosa ou epidural, como, por exemplo, uma solução ou suspensão estéril, (3) aplicação tópica, por exemplo, como um creme, pomada, emplastro, almofada ou spray aplicado à pele; (4) por via intravaginal ou via retal, por exemplo, como um pessário, creme ou espuma; (5) por via sublingual; (6) por via ocular; (7) por via transdérmica, ou (8) por via nasal. As composições farmacêuticas podem ser formuladas
25 para liberação imediata, sustentada ou controlada.

30 Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas são formuladas para administração por via oral. Em outras modalidades, as

composições farmacêuticas são formuladas para administração por via oral na forma sólida. As composições farmacêuticas da invenção podem ser preparadas com materiais e técnicas conhecidas, que podem incluir, entre outros, a mistura e/ou mistura de compostos da invenção com o excipiente farmacêuticamente aceitável e agente(s) opcional(is) terapêutico(s).

Métodos

Outra modalidade da presente invenção diz respeito a um método para inibição da citidina desaminase, compreendendo a administração a um sujeito em necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de um composto ou uma composição farmacêutica da invenção aqui descrito, incluindo, entre outros, mas não limitado a cada modalidade expressa.

Em algumas modalidades, o sujeito é um mamífero. Em outras modalidades, o sujeito é um ser humano.

Outro aspecto da presente invenção refere-se a um método para tratar o câncer, que compreende a administração a um sujeito em necessidade do mesmo:

(i) uma quantidade eficaz de um composto ou uma composição farmacêutica da invenção aqui descrita, incluindo, mas não limitado a cada modalidade expressa; e

(ii) um fármaco substrato de CDA, incluindo, mas não limitado a cada modalidade expressa aqui descrita.

Em algumas modalidades, o sujeito é um mamífero. Em outras modalidades, o sujeito é um ser humano.

Em algumas modalidades, o câncer é selecionado a partir de cânceres hematológicos e cânceres sólidos. Em outras modalidades, o câncer hematológico selecionado a partir de MDS e leucemia. Em outras modalidades, o câncer sólido é selecionado a partir de câncer pancreático, câncer ovariano, câncer peritoneal, câncer de pulmão, câncer de células não-pequenas e câncer de mama. Em outras modalidades, a leucemia é leucemia mieloide aguda (AML) ou leucemia mieloide crônica (CML).

Outro aspecto da presente invenção diz respeito a um método para inibir a degradação de um fármaco substrato de CDA pela citidina de-

saminase, que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto ou uma composição farmacêutica da invenção aqui descrita, incluindo, entre outros, mas não limitado a cada modalidade expressa, a um sujeito que está passando por um fármaco substrato de CDA. O fármaco substrato de CDA, incluindo, entre outros, mas não limitado a cada modalidade expressa aqui descrita.

Em algumas modalidades, o sujeito é um mamífero. Em outras modalidades, o sujeito é um ser humano.

A administração do composto ou da composição da invenção pode ser através de qualquer modo aceito conhecido por aqueles versados na técnica, por exemplo, por via oral, parenteral, por spray de inalação, por via tópica, retal, nasal, bucal, vaginal, intraocular, intrapulmonar ou através de um reservatório implantado. O termo "por via parenteral" inclui, entre outros, por via subcutânea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por via intratecal, por via intraventricular, intraesternal, intracraniana, por injeção intraóssea e por técnicas de infusão.

Qualquer regime de administração bem conhecido por aqueles versados na técnica de regulação do tempo e da sequência de distribuição do fármaco pode ser utilizado e repetido se necessário, para efeito de tratamento nos métodos da invenção. Por exemplo, o composto ou a composição da invenção podem ser administrados 1, 2, 3 ou 4 vezes ao dia, com uma única dosagem, dosagens discretas ou infusão contínua.

O composto ou a composição da invenção podem ser administrados antes, substancialmente em tempo ou após a administração do fármaco substrato de CDA. O regime de administração pode incluir pré-tratamento e/ou coadministração com pelo menos um agente terapêutico adicional. Nesse caso, o composto ou composição da invenção, o fármaco substrato de CDA e pelo menos um agente terapêutico adicional pode ser administrado simultaneamente, separadamente ou em sequência.

Exemplos de regimes de administração incluem, sem limitação: a administração de cada composto, composição, fármaco substrato de CDA, e/ou do agente terapêutico de uma forma sequencial e

coadministração de cada composto, composição, fármaco substrato de CDA, e/ou do agente terapêutico de uma forma substancialmente simultânea (por exemplo, como em uma forma de dosagem unitária) ou em formas de dosagem unitárias separadas, múltiplas para cada composto, composição, fármaco substrato de CDA e/ou do agente terapêutico.

Será apreciado por aqueles versados na técnica que a "quantidade eficaz" ou "nível de dosagem" dependerá de vários fatores, tais como o modo de administração especial, regime de administração, composto e composição selecionada, e da doença em particular e o paciente a ser tratado. Por exemplo, o nível de dosagem apropriada poderá variar dependendo da atividade, taxa de excreção e possível toxicidade do composto específico ou composição utilizada; a idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do paciente que está sendo tratada, a frequência de administração, o(s) outro(s) agente(s) terapêutico(s) a ser coadministrado; e o tipo e a gravidade da doença.

A presente invenção contempla níveis de dosagem na solicitação de cerca de 0,001 a cerca de 10.000 mg/kg/d. Em algumas modalidades, o nível de dosagem é de cerca de 0,1 a cerca de 1.000 mg/kg/d. Em outras modalidades, a dosagem é de cerca de 1 a cerca de 100 mg/kg/d. Em ainda outras modalidades, o nível de dosagem é de cerca de 1 a cerca de 50 mg/kg/d. Em ainda outras modalidades, a dosagem é de cerca de 1 a cerca de 25 mg/kg/d. As dosagens adequadas, o modo de administração e o esquema de administração podem ser determinadas por aqueles versados na técnica usando técnicas conhecidas.

Kits

Outro aspecto da presente invenção refere-se a um kit que compreende pelo menos uma forma de dosagem unitária, cuja forma de dosagem unitária compreende um composto ou uma composição farmacêutica da invenção.

O kit pode ainda compreender um recipiente e/ou um pacote adequado para a venda comercial.

O recipiente pode ser de qualquer forma convencional ou forma

conhecida na técnica que é feita de um material farmacêuticamente aceitável, tal como uma caixa de papel ou cartolina, um copo ou garrafa de plástico ou vidro, um saco re-selado ou um blister com dosagens individuais para pressionar o pacote de acordo com um esquema terapêutico. Mais de um
5 recipiente pode ser utilizado em conjunto em um único pacote. Por exemplo, os comprimidos podem estar contidos em uma embalagem que por sua vez está contida dentro de uma caixa.

O kit pode ainda incluir informações. As informações podem ser fornecidas em meio legível. O meio legível pode incluir uma etiqueta. As in-
10 formações podem ser dirigidas a um médico, a um farmacêutico ou ao paciente. As informações podem indicar que a forma de dosagem unitária pode causar um ou mais efeitos adversos. As informações podem compreender instruções para a administração da forma de dosagem unitária, tal como uma maneira aqui descrita. Estas instruções podem ser fornecidas em diver-
15 sas formas. Por exemplo, as informações podem incluir uma tabela, incluindo uma variedade de pesos ou faixas de peso e as dosagens adequadas para cada faixa de peso ou peso.

As informações podem ser associadas ao recipiente, por exemplo, por ser: escrito em um rótulo (por exemplo, o rótulo da receita ou um
20 rótulo separado) afixado de forma adesiva a um recipiente; incluído dentro de um recipiente como um pacote escrito; aplicado diretamente ao recipiente, como sendo impresso na parede de uma caixa ou blister, ou anexado conforme sendo ligado ou gravado, por exemplo, como um cartão de instrução afixado ao gargalo de uma garrafa através de uma corda, cabo ou outra
25 linha, cordão ou dispositivo tipo corrente.

Ficará evidente para aqueles versados na técnica que as modalidades específicas da presente invenção podem ser direcionadas para um, alguns ou todos os aspectos acima indicados, bem como outros aspectos, e podem incluir uma, algumas ou todas as modalidades acima e abaixo indi-
30 cadas, bem como outras modalidades. Outros exemplos de trabalho, ou onde indicado o contrário, todos os números expressam quantidades de ingredientes, condições de reação, e assim sucessivamente utilizados no relatório

e as reivindicações devem ser entendidas como sendo modificadas pelo termo "cerca". Assim, salvo indicação em contrário, tais números são aproximações que podem variar dependendo das propriedades desejadas a serem obtidas pela presente invenção. Pelo menos, e não como uma tentativa de limitar a aplicação da doutrina dos equivalentes ao escopo das reivindicações, cada parâmetro numérico deve ser interpretado à luz do número de algarismos significativos e comuns das técnicas de arredondamento.

Embora as escalas numéricas e de parâmetros, estabelecendo o escopo ampliado da invenção sejam aproximações, os valores numéricos estabelecidos nos exemplos de trabalho são relatados com a maior precisão possível. Qualquer valor numérico, porém, intrinsecamente contém alguns erros que decorrem do desvio padrão encontrado em seus respectivos testes de medições.

EXEMPLOS

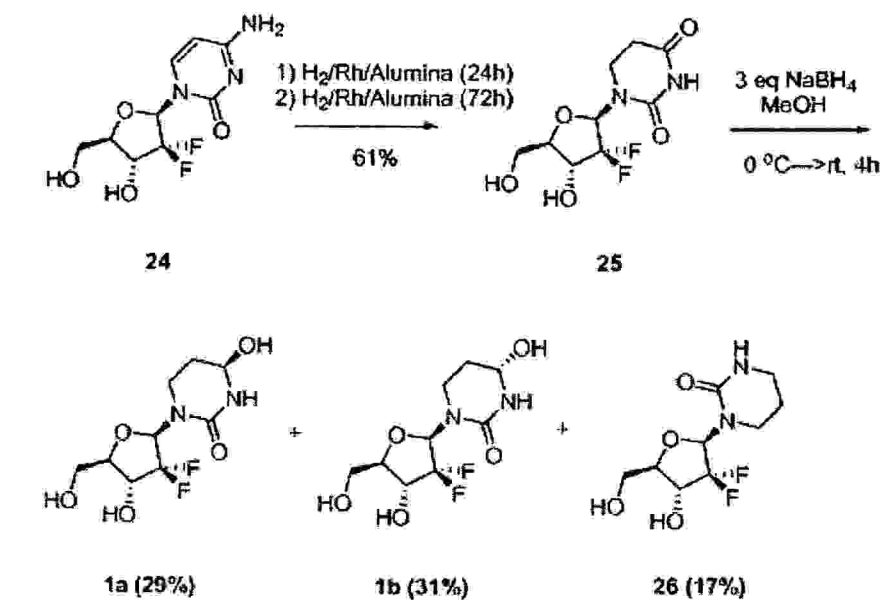
Os exemplos a seguir são fornecidos para ilustrar a presente invenção e não se destinam a limitar o seu alcance.

Síntese de compostos

Os compostos da invenção podem ser preparados como descrito aqui e/ou pela aplicação ou adaptação de métodos já conhecidos. Será apreciado por aqueles versados na técnica que um ou mais reagentes, etapas e/ou condições descritas nos esquemas de reação podem requerer um ajuste para acomodar outros substituintes nos R_1 e R_2 .

Exemplo: 1

Esquema 1. Síntese de derivados difluorotetra-hidrouridina (Compostos 1a e 1b)



Legenda: rt = ta

2'2'-DifluórDi-hidro-Uridina (DFDHU, 25). Gencitabina **24** (3,0 g, 11,4 mmols) é dissolvida em H₂O (50 mL). É adicionado ródio em alumina (900 mg) à solução, a mistura é hidrogenada durante a noite a 275,6 KPa (40 psi). No dia seguinte, a mistura é filtrada, a água é removida a vácuo e o sólido pegajoso resultante é dissolvido em H₂O de novo. É adicionado ródio em alumina à solução (900 mg) e o material é hidrogenado durante a noite a 275,6 KPa (40 psi). O ródio é filtrado e o filtrado resultante é concentrado para permitir uma mistura bruta de difluorodi-hidrouridina (**5**, DFDHU) e -10% do difluorotetra-hidrouridina **1a** e **1b** (DFTHU). A mistura bruta é purificada em fase reversa de HPLC (C₁₈ de fase reversa @ 5% de CH₃CN/H₂O) para produzir 1,84 g (61%, 14,5 minutos) de DFDHU **25** e 175 mg (17%, **1a**, 9,5 minutos e **1b**, 13,9 minutos) de epímeros de DFTHU. A configuração absoluta de C-4 para o composto **1a** é determinada por difração por raios X de cristal simples e é consistente com os precedentes da literatura sobre a estrutura cristalina da citidina desaminase no complexo com um epímero simples de tetra-hidrouridina. ¹HRMN de 5: 6,00 (dd, 1H), 4,20 (q, 1H), 3,92-3,72 (m, 3H), 3,64 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,68 (t, 2H).

2'2'-Difluoro-tetra-hidrouridina (DFTHU, 1A e 1B). O DFDHU **25** (1,2 g, 4,9 mmols) é dissolvido em 30 mL de MeOH e resfriado a 0°C. É adicionado boroidreto de sódio (540 mg, 14,6 mmols) por porção à solução e a

reação é aquecida lentamente até a temperatura ambiente. Após 4 horas de agitação à temperatura ambiente (RT), o MeOH é removido a vácuo e o resíduo é dissolvido em 15 ml de H₂O. A solução é neutralizada com 2,0 N de HCl a pH 7. A solução é então purificada por HPLC prep (C₁₈ @ 5% de fase reversa CH₃CN/H₂O). Os sais aparecem em 5,2 minutos. Um pico aparece a 7,5 minutos (12%). Um epímero de DFTHU **1a** aparece 9,5 minutos (350, 29%). Os outros epímeros **1b** aparecem a 14,3 minutos (370 mg, 31%). O produto desoxigenado **26** elui a 17 minutos (200 mg, 17%).

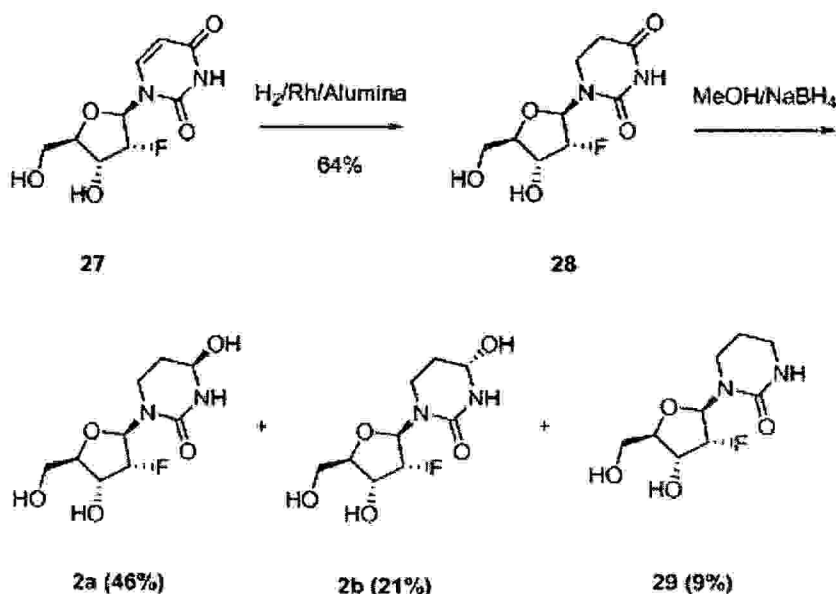
1a ¹HRMN (D₂O, 9,5 minutos): 6,03 (dd, 1H), 5,04 (bs, 1H), 4,20 (q, 1H), 3,90-3,71 (m, 3H), 3,53 (dt, 1H), 3,30 (dt, 1H), 1,92-1,75 (m, 2H). Anal. Calcd. para C₉H₁₄N₂O₅F₂ (0,15 H₂O): C, 39,90; H, 5,32; N, 10,34. Encontrado: C, 39,87; H, 5,41; N, 10,26.

1b ¹HRMN (D₂O, 14,3 minutos): 5,97 (dd, 1H), 5,03 (bt, 1H), 4,16 (q, 1H), 3,91-3,68 (m, 3H), 3,41 (dt, 1H), 3,20 (dt, 1H), 1,95-1,80 (m, 2H). Anal Calcd. para C₉H₁₄N₂O₅F₂ (0,60 H₂O): C, 38,74; H, 5,49; N, 10,04. Encontrado: C, 38,55; H, 5,36; N, 9,87.

26 ¹H RMN (D₂O) δ 5,99 (dd, J = 15 Hz, 6 Hz, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,21 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,18 (m, 1H), 1,86 (m, 2H).

20 Exemplo 2:

Esquema 2. Síntese de 2 '(R)-flúor2'-tetra-hidrouridinas (Compostos 2A e 2B)



2'-(R)-Flúor2'-desóxi-di-hidrouridina [(R)-FDHU, 28]. 2'-Flúor2'-desoxiuridina **27** (1,2 g, 4,9 mmols) é dissolvido em H_2O (30 mL) com algumas gotas de hidróxido de amônio concentrado (5 gotas). É adicionado ródio em alumina (300 mg) à solução, a mistura é hidrogenada durante a noite a 275,6 KPa (40 psi). No dia seguinte, a mistura é filtrada e o filtrado é concentrado e purificado por HPLC Prep (C_{18} @ de fase reversa a 5% de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$). O principal produto é de **28**, (R)-FDHU, que elui em 9,2 minutos (780 mg, 64%). Alguns materiais de partida **7a** (5,5 minutos, 95 mg, 8%) e uma quantidade menor de FTHU **2a** e **2b** (7,2 minutos, 50 mg, 4% e 8,6 minutos, 45 mg, 4%) são isolados. $^1\text{HRMN}$ **28** (D_2O): 5,83 (dd, 1H), 5,07 (dd, 1H), 4,18 (q, 1H), 3,90-3,78 (m, 2H), 3,65 (dt, 1H), 3,52-3,35 (m, 2H), 2,64 (t, 2H).

2'-(R)-Flúor-2'-desóxi-tetra-hidrouridina ((R)-FTHU, 2a e 2b). O (R)-FDHU (600 mg, 2,4 mmols) é dissolvido em 20 mL de MeOH e resfriado a 0°C . É adicionado boroidreto de sódio (355 mg, 9,6 mmols) por porção à solução e a reação é aquecida lentamente em temperatura ambiente durante a noite. O MeOH é removido a vácuo e o resíduo é dissolvido em 10 mL de H_2O . A solução é neutralizada com 2,0 N HCl em pH 7. A solução é então purificada por HPLC prep (C_{18} @ 5% de fase reversa $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$). O produto desejado **2a** elui em 7,2 minutos (275 mg, 46%) seguido de outro epímero **2b** em 8,6 minutos (125 mg, 21%) e alguns materiais de partida residuais em

9,2 minutos e o material reduzido totalmente **29** (50 mg, 9%) em 14,9 minutos. A estereoquímica em C-4 para **2a** e **2b** é atribuída com base nos precedentes da literatura sobre a estrutura cristalina da citidina desaminase no complexo com um único epímero de tetra-hidouridina.

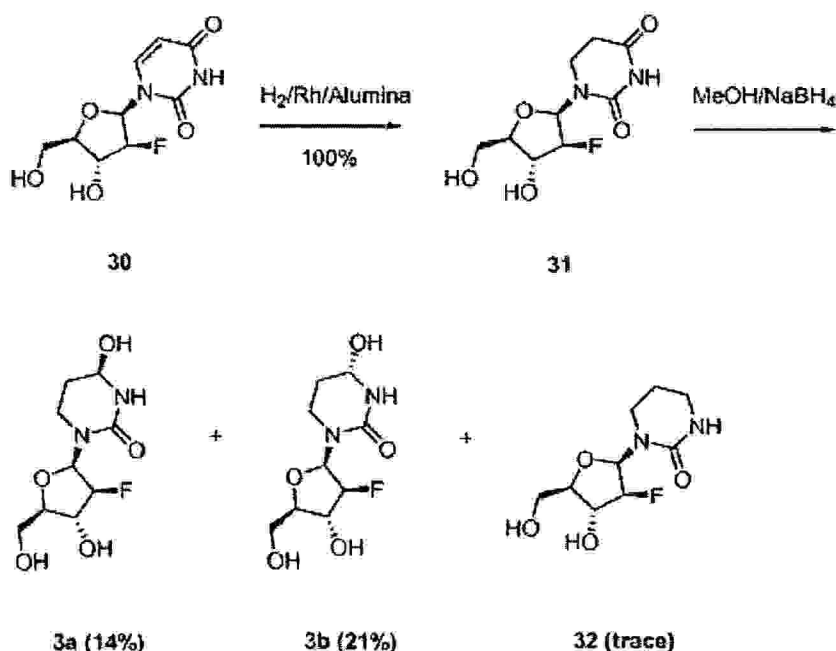
5 **2a** (7,2 minutos): $^1\text{HRMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 7,21 (d, 1H), 5,93 (dd, 1H), 5,59 (d, 1H), 5,39 (d, 1H), 4,99-4,75 (m, 3H), 3,95 (m, 1H), 3,62-3,21 (m, 5H), 1,69 (m, 2H); $^{13}\text{CRMN}$: 153,12, 91,2 (d), 85,93 (d), 81,36, 71,30, 68,3 (d), 60,43, 34,13, 28,66. Anal. Calcd. para $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}$ (0,5 H_2O): C, 41,70; H, 6,22; N, 10,81. Encontrado: C, 41,67; H, 6,26; N, 10,76.

10 **2b** (8,6 minutos: $^1\text{HRMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 7,15 (d, 1H), 5,95 (dd, 1H), 5,58 (d, 1H), 5,40 (d, 1H), 5,00-4,75 (m, 3H), 3,92 (m, 2H), 3,61-3,29 (m, 5H), 2,98 (m, 1H), 1,80-1,65 (m, 2H); $^{13}\text{CRMN}$: 154,02, 92,24 (d), 86,62 (d), 81,63, 71,73, 68,86 (d), 60,89, 35,08, 29,00.

15 **29** (14,9 minutos: $^1\text{HRMN}$ (D_2O): 5,93 (dd, 1H), 5,07 (d, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,96-3,65 (m, 3H), 3,35-3,14 (m, 3H), 2,12-1,79 (m, 2H).

Exemplo: 3

Esquema 3. Síntese de 2'-(S)-flúor2'-tetra-hidouridinas (Compostos 3a e 3b)



2'-(S)-flúor2'-di-hidouridina-[(S)-FDHU, 31]. Composto **30** (1,2 g,

4,0 mmols) é dissolvido em H₂O (40 ml). É adicionado ródio em alumina (200 mg) à solução e a mistura é hidrogenada durante a noite a 344,5 KPa (50 psi). No dia seguinte, a mistura é filtrada através de um bloco de celite e concentrada a vácuo. O produto desejado **31** é obtido em produtividade quantitativa (>1,0 g). ¹HRMN (D₂O): 6,08 (dd, 1H), 5,09 (dt, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,85-3,80 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 2,65 (t, J = 9 Hz, 2H).

2'-(S)-flúor-2'-tetra-hidrouridina-[(S)-FTHU, 3a e 3b]. Composto **31** (1,12 mg, 4,55 mmols) é dissolvido em 28 mL de MeOH e resfriado a 0°C. É adicionado boroidreto de sódio (475 mg, 12,55 mmols) por porção à solução e a reação pode continuar por 1 hora e 15 minutos. O MeOH é removido a vácuo e o resíduo é dissolvido em 15 ml de 5% de CH₃CN/H₂O. A solução é neutralizada com 2,0 N HCL a pH 7 (~ 3 ml). A solução é então purificada por HPLC preparatória (C₁₈ fase reversa Phenomenex Luna com 5% de CH₃CN/H₂O (eluente isocrático e detector de índice de refração). O produto desejado **3a** elui em 9,3 minutos (163 mg, 14%), seguido de outro epímero **3b** em 13,4 minutos (236 mg, 21%), a partir de algum material residual (não quantificado), bem como o produto reduzido totalmente **32** (não quantificado) são detectados. A estereoquímica em C-4 para 3a e 3b é atribuída com base nos precedentes da literatura sobre a estrutura cristalina da citidina desaminase no complexo com um único epímero de tetra-hidrouridina.

3a (9,3 minutos): ¹HRMN (D₂O) δ 6,12 (dd, 1H), 5,04 (dt, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,83-3,59 (m, 4H), 3,34 (m, 1H), 1,86 (m, 2H). ¹³CRMN: 157,9, 98,6 (d), 83,9 (d), 82,5, 75,7 (d), 74,0, 62,6, 37,5, 30,0. Anal. Calcd. para C₉H₁₅N₂O₅F (0,25 H₂O): C, 42,44; H, 6,13; N, 11,00. Encontrado: C, 42,49; H, 6,09; N, 10,82.

3b (13,4 minutos): ¹HRMN (D₂O) δ 6,07 (dd, 1H), 5,02 (dt, 1H), 5,02 (t, 1H), 4,26 (dt, 1H), 3,84-3,66 (m, 4H), 3,35 (m, 1H), 1,86 (m, 2H); ¹³CRMN: 157,8, 98,2 (d), 84,4, 82,0, 75,7, 74,0, 62,4, 38,4, 29,3. Anal. Calcd. para C₉H₁₅N₂O₅F (0,4 H₂O): C, 41,96; H, 6,19; N, 10,87. Encontrado: C, 41,99; H, 6,15; N, 10,91.

Exemplo: 4Atividade enzimática de CDA

A capacidade dos compostos da invenção para inibir a atividade enzimática de CDA pode ser demonstrada através do método de ensaio seguinte.

O procedimento para determinar a atividade enzimática de CDA é baseado em metodologias publicadas (por exemplo, Cacciamani, T. *et al.*, *Arch. Biochem. Biophys.* **1991**, 290, 285 - 92; Cohen R. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1971**, 246, 7566-8; Vincenzetti S. *et al.*, *Protein Expr. Purif.* **1996**, 8, 247-53).

O ensaio segue a variação de absorvância a 286 nm de desaminação catalisada de CDA de citidina para formar uridina. A reação é realizada em tampão de fosfato de potássio (pH 7,4, 20 mM, contendo 1 mM de DTT) em um volume total de 200 μ M em um formato de placa de 96 poços. A mistura de reação final contém citidina (50 μ M) e água purificada de CDA humano recombinante. A enzima purificada é diluída de modo a produzir uma mudança de absorbância de aproximadamente de 2 miliunidades de absorbância/minuto. As medições de linha de base da mudança de absorvância ao longo do tempo são feitas antes da adição de CDA para garantir nenhuma mudança de absorbância na ausência de CDA. Depois da adição de CDA, a mudança de absorbância é monitorada por 20-30 minutos. Quando potenciais inibidores estão presentes, oito concentrações dentre 0,1 nM a 1 mM são testadas a fim de obter valores de IC_{50} . O desvio da mudança de absorvância ao longo do tempo para as amostras contendo tanto citidina e CDA, mas não inibidores (totais) é normalizado a 100%. A atividade enzimática de CDA deixada na presença de um composto expresso conforme a porcentagem da atividade total é subtraída de 100%, a fim de obter a porcentagem de inibição em diferentes concentrações de compostos.

Usando o teste acima descrito, a potência inibitória dos compostos 1 e 2 é avaliada. Os valores de IC_{50} dos compostos são estabelecidos na Tabela 1. "1a" e "1b" denotam estereoisômeros únicos; "1" denota uma mistura epimérica.

Tabela 1. Potência inibitória de compostos de teste

Com	IC ₅₀ (nM)
1a	400 ± 60
1b	5000 ± 1000
1	400 ± 60
2a	200 ± 50
2b	5000 ± 2000
2	2000 ± 3000
3a	400 ± 80
3b	4000 ± 700
3	2000 ± 1000

Intensificação da Eficácia do fármaco substrato de CDA

- 5 A capacidade dos compostos da invenção para aumentar a eficácia dos princípios ativos CDA pode ser demonstrada no modelo de linfoma de camundongo L1210.

Exemplo 5:

O efeito inibidor de CDA, Composto 1, na sobrevida induzida de decitabina (0,1 mg/kg) no modelo de sobrevida L1210

10 **Métodos**

30 camundongos fêmeas CD2F1 com 6-7 semanas são divididos aleatoriamente em 6 grupos:

Grupos Nº	
1	L1210 i.v. e Veículo + Veículo p.o x 2 por 4 dias
2	L1210 i.v. e Veículo + Composto 1 10mg/kg p.o. x 2 por 4 dias
3	L1210 i.v. e Veículo + 0,1 mg/kg de decitabina p.o. x 2 por 4 dias
4	L1210 i.v. e Composto 1 1mg/kg + 0,1 mg/kg de decitabina p.o. x 2 por 4 dias
5	L1210 i.v. e Composto 1 10mg/kg + 0,1 mg/kg de decitabina p.o. x 2 por 4 dias
6	L1210 i.v. e Veículo + 0,1mg/kg de decitabina i.p.. x 2 por 4 dias

L1210 Injeção intravenosa (i.v.):

Antes do experimento, as células L1210 são passadas pelo menos 3 vezes em camundongos fêmeas CD2F1. Os camundongos são injetados intraperitonealmente (i.p.) com ascite L1210 uma semana antes do sacrifício usando CO₂. Cada camundongo é colocado em suas costas, sua superfície da barriga é limpa com algodão embebido em álcool e uma pequena incisão é feita em sua cavidade peritoneal. 2 ml de gelo frio em 2,1% de albumina sérica bovina (BSA) em solução salina é injetada na cavidade. O fluido é retirado da cavidade, transferido com uma seringa 18G 3 cc em um tubo limpo e estéril e mantido em gelo. O líquido é diluído 1:10 em 2,1% de BSA em solução salina e uma gota de zap-o-globina é adicionada a 2 ml de ascite diluída. A ascite diluída (1:10 diluída de novo) é contada em um hematócrito e o número de células/ml é calculado. Um estoque de ascite em solução BSA é diluído para 1×10^4 células/0,1 ml. Os camundongos são injetados com 0,1 ml de solução de células com uma agulha 27G.

Dose da solução de preparação: Quando necessário, os camundongos são dosados com um veículo ou composto 1 p.o. 30 minutos antes do decitabina.

O composto 1 é preparado a 1 mg/ml em tampão fosfato salino (PBS) e, em seguida, diluído a 0,1 mg/ml em PBS para a dosagem mais baixa.

Decitabina é preparada em um 1 mg/ml em PBS e diluído adequadamente para atingir uma solução de dosagem 0,01 e 0,02 mg/ml.

Esquema de dosagem: A decitabina é preparada fresca duas vezes por dia. Todas as soluções de dosagem são armazenadas em gelo. Os camundongos são dosados i.p. ou por via oral (p.o.), duas vezes por dia (8 horas separadas) durante 4 dias consecutivos. O esquema de dosagem final e decitabina total e as dosagens do composto 1 são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Esquema de dosagem

Número do grupo	Fármaco	Dosagem de decitabina (rota de administração)	Dosagem de decitabina acumulada	Dosagem de composto 1	Dosagem de composto 1 acumulada
1	Veículo	Veículo	0 mg/kg	Veículo	0 mg/kg
2	Composto 1	Veículo	0 mg/kg	10 mg/kg	80 mg/kg
3	Decitabina	0,1 mg/kg p.o.	0,8 mg/kg	Veículo	0 mg/kg
4	Decitabina/ Composto 1	0,1 mg/kg p.o.	0,8 mg/kg	1 mg/kg	40 mg/kg
5	Decitabina/ Composto 1	0,1 mg/kg p.o.	0,8 mg/kg	10 mg/kg	80 mg/kg
6	Decitabina	0,1 mg/kg i.p.	0,8 mg/kg	Veículo	0 mg/kg

Sobrevida e Autópsia:

- Os camundongos são observados para a sobrevida e pesados diariamente (de segunda a sexta-feira) para a duração do estudo (30 dias). Os camundongos mortos são autopsiados e observaram a presença de tumores em órgãos. As mortes por tumor são determinadas pelo peso do fígado superior a 1,6 g e pesos do baço superiores a 150 mg de acordo com Covey et al. Eur. J. Cancer Oncol. 1985.
- Camundongos dosados com decitabina ou decitabina mais Composto 1 vivem mais do que os camundongos dosados com o controle do veículo ou compostos 1 somente (figura 1 e Tabela 3, $p < 0,05$). A tendência para uma dosagem de resposta é observada com composto 1 em combinação com decitabina.
- Decitabina (0,1 mg/kg) p.o. é menos eficaz do que 0,1 mg/kg ip de decitabina, mas não significativamente diferentes (Tabela 3; figura 1, $p = 0,052$).
- A coadministração de 10 mg/kg do composto 1 com 0,1 mg/kg de decitabina p.o. melhora significativamente a sobrevida em comparação com 0,1 mg/kg. de decitabina p.o. somente ($p = 0,0031$) e 0,1 mg/kg de decitabina i.p. ($p = 0,016$, Tabela 3, figura 1). A coadministração de 1 mg/kg de composto 1 com 0,1 mg/kg de decitabina p.o. melhora significativamente a

sobrevida em comparação com 0,1 mg/kg de decitabina p.o somente ($p=0,0031$), mas não em comparação com 0,1 mg/kg de decitabina i.p. ($p=0,13$, Tabela 3, figura 1).

A Tabela 3 relaciona a sobrevida média de cada grupo de tratamento e do ILS por cento (aumento de esperança de vida) em relação ao grupo veículo. Todos os grupos tratados vivem significativamente mais do que os controles do veículo e inibidor de grupos CDA isoladamente ($p<0,05$).

A Tabela 3 lista os pesos dos fígados e baços dos camundongos na autópsia. Todos os camundongos com exceção de um camundongo com 0,1 mg/kg de decitabina i.p. que morreu com "carga tumoral", como indicado pelo peso do fígado superior a 1 g, e o peso do baço superior a 80 mg (Covey et al. supra). Os pesos do fígado e do baço de 3 camundongos de controle são $0,97 \pm 0,08$ e $0,08g \pm 0,02g$. Observações brutas são notadas em relação ao aspecto geral das cavidades peritoneal e torácica.

Tabela 3. Efeito da Decitabina e Composto 1 na Sobrevida e Pesos do Fígado e Baço em Modelo de Sobrevida L1210 IV

Número de grupo	Células L1210	Média de sobrevida (dias) $\pm$ SD	* % ILS (Vida útil aumentada)	Peso médio do fígado (g) $\pm$ SD	Peso médio do baço (g) $\pm$ SD
1	1×10^4	$7,40 \pm 0,55$	n/a	$1,81 \pm 0,13$	$0,31 \pm 0,05$
2	1×10^4	$7,40 \pm 0,55$	0,00	$1,99 \pm 0,22$	$0,39 \pm 0,07$
3	1×10^4	$10,6 \pm 0,56$	43,24	$2,05 \pm 0,17$	$0,33 \pm 0,06$
4	1×10^4	$12,8 \pm 0,45$	72,97	$2,03 \pm 0,08$	$0,29 \pm 0,03$
5	1×10^4	$14,2 \pm 0,45$	91,89	$2,02 \pm 0,27$	$0,29 \pm 0,07$

$$* \% \text{ de ILS} = \frac{\text{média de sobrevida experimental (dias)} - \text{média de sobrevida de controle (dias)}}{\text{sobrevida média de controle (dias)}} \times 100$$

A figura 1 é um gráfico que mostra o efeito do composto 1 na sobrevida induzida de decitabina (DAC) em um modelo de linfoma de camundongo L1210.

Exemplo 6:

O efeito do inibidor de CDA, Composto 1, na sobrevida induzida de decitabi-

na (0,1 mg/kg) no modelo de sobrevida L1210

O composto 1a é avaliado no modelo L1210, seguindo o protocolo do Exemplo 5. Os camundongos dosados com decitabina ("DAC") e DAC mais o Composto 1a vivem mais do que aqueles que recebem controle de veículo e inibidor de CDA somente (figura 2, $p < 0,05$). Em combinação com o DAC, 10 mg/kg do composto 1a é mais eficaz em prolongar a sobrevida do que as dosagens mais baixas.

Exemplo 7:

O efeito do inibidor de CDA, Composto 3a, na sobrevida induzida de decitabina (0,1 mg/kg) no modelo de sobrevida L1210

O composto 3a é avaliado no modelo L1210, seguindo o protocolo do Exemplo 5. Os camundongos dosados com decitabina ("DAC") e DAC mais o Composto 3a vivem mais do que os controles de veículos e inibidor de CDA somente (figura 3; $p < 0,05$).

Exemplo 8:

O efeito do inibidor de CDA, Composto 1 na sobrevida induzida de citarabina (ara-C) no modelo de sobrevida L1210

50 camundongos fêmeas CD2F1 com 6-7 semanas são divididos aleatoriamente em 10 grupos. (N = 5 camundongos/grupo).

Número do grupo	
1	L1210 i.v. e Veículo + Veículo (PBS) p.o. x 2 por 4 dias
2	L1210 i.v. e Veículo + Ara-C 200 mg/kg p.o. x 2 por 4 dias
3	L1210 i.v. e Veículo + Ara-C 100 mg/kg p.o. x 2 por 4 dias
4	L1210 i.v. e Veículo + Ara-C 50 mg/kg p.o. x 2 por 4 dias
5	L1210 i.v. e Veículo + Ara-C 25 mg/kg p.o. x 2 por 4 dias
6	L1210 i.v. e Composto 1 10 mg/kg + Ara-C 200 mg/kg x 2 por 4 dias
7	L1210 i.v. e Composto 1 10 mg/kg + Ara-C

Número do grupo	
	100 mg/kg x 2 por 4 dias
8	L1210 i.v. e Composto 1 10 mg/kg + Ara-C 50 mg/kg x 2 por 4 dias
9	L1210 i.v. e Composto 1 10 mg/kg + Ara-C 25 mg/kg x 2 por 4 dias
10	L1210 i.v. e Composto 1 10 mg/kg + veículo p.o. x 2 por 4 dias

- Injeção L1210 IV: Os camundongos fêmeas CD2F1 são injetados por via i.p. com ascite L1210 uma semana antes do sacrifício (CO₂). As células L1210 são passadas pelo menos 3 vezes "in vivo" antes do experimento. O camundongo é colocado em suas costas, com a superfície da barriga limpa com algodão embebido em álcool e uma pequena incisão feita na cavidade peritoneal. São injetados 2 ml de gelo frio de 2,1% BSA em solução salina na cavidade e depois o fluido é retirado e transferido com uma seringa 18G 3cc em um tubo limpo e estéril e mantido em gelo. O fluido é diluído a 1:10 em 2,1% de BSA em solução salina e uma gota de zapoglobina é adicionada a 2 ml de ascite diluída. Ascite diluída (diluída 1:10 novamente) é contada em um hematocitômetro e o número de células/ml é calculado. O estoque de ascite em solução BSA é diluído a 1×10^4 células/0,1 ml. Os camundongos são injetados com 0,1 ml de solução de célula com agulha 27G. Total de injeções intravenosas levam cerca de 50 minutos.
- 15 Preparação da solução de dosagem: Quando os camundongos adequados são dosados com veículo ou composto 1 p.o 30 minutos antes de ara-C. O composto 1 é preparado a 1 mg/ml em PBS e ara-C é preparado a um estoque de 20 mg/ml em PBS e em seguida diluídos apropriadamente em dosagens mais baixas.
- 20 Esquema de dosagem: O composto 1 é preparado no início do estudo e armazenado a 4°C. O Ara-C é preparado fresco duas vezes por dia. Todas as soluções são armazenadas em gelo, enquanto dosagem. Os camundongos são dosados oralmente duas vezes ao dia (8 horas separadas) durante 4 dias consecutivos. O esquema de dosagem final e Ara-C total e Composto 1 é descrito na Tabela 4.
- 25

Tabela 4. Esquema de dosagem

Número do grupo	Fármaco	Dosagem Ara-C (rota administrada)	Dosagem Ara-C acumulada	Dosagem do Composto 1	Dosagem do Composto 1 acumulada
1	Veículo	Veículo	0 mg/kg	Veh	0 mg/kg
2	Composto 1	Veículo	0 mg/kg	10 mg/kg	40 mg/kg
3	Ara-C	200 mg/kg p.o.	800 mg/kg	Veh	0 mg/kg
4	Ara-C	100 mg/kg p.o.	400 mg/kg	Veh	0 mg/kg
5	Ara-C	50 mg/kg p.o.	200 mg/kg	Veh	0 mg/kg
6	Ara-C	25 mg/kg p.o.	100 mg/kg	Veh	0 mg/kg
7	Ara-C	200 mg/kg p.o.	800 mg/kg	10 mg/kg	40 mg/kg
8	Ara-C	100mg/kg p.o.	400 mg/kg	10 mg/kg	40 mg/kg
9	Ara-C	50 mg/kg p.o.	200 mg/kg	10 mg/kg	40 mg/kg
10	Ara-C	25 mg/kg p.o.	100 mg/kg	10 mg/kg	40 mg/kg

Sobrevida e Autópsia. Os camundongos são observados para a sobrevida e pesados diariamente (de segunda a sexta-feira) para a duração do estudo (45 dias). Os camundongos mortos são autopsiados e observam a presença de tumores em órgãos. As mortes por tumor são determinadas pelo peso do fígado superior a 1,6 g e pesos do baço superiores a 150 mg de acordo com Covey et al. supra.

Os camundongos dosados com Ara-C somente (50 mg/kg, 100 mg/kg e 200 mg/kg) e Ara-C mais Composto 1 vivem mais do que os camundongos tratados com o controle do veículo e inibidor de CDA somente (figuras 4-7 $p < 0,05$). O composto 1 não produz efeitos sobre a sobrevida em comparação aos controles do veículo (figura 4).

25 mg/kg de Ara-C somente não tem nenhum efeito na sobrevida prolongada em comparação com camundongos tratados com o veículo e 10 mg/kg de Composto1. O Ara-C de 50, 100 e 200 mg/kg aumenta significativamente a sobrevida (dias) em uma maneira dependente da dosagem em comparação aos camundongos do grupo controle. A coadministração de 10 mg/kg do composto 1 com Ara-C p.o. melhora significativamente a sobrevida em comparação com o tempo de sobrevida de camundongos tratados com a mesma dosagem de Ara-C somente (figuras 4-7).

Exemplo 9:

Efeito do Composto 1 na redução induzida por gencitabina do volume do tumor no modelo de xenotransplante de câncer de ovário humano em ca-

mundongo A2780.

A eficácia oral de gencitabina é testada em combinação com o composto 1 no xenotransplante de câncer de ovário humano A2780. Os camundongos fêmeas NCr nu/nu de 5-6 semanas são implantados por via subcutânea, com fragmentos de tumor de 30 a 60 mg. No 11º dia, quando os tumores são aproximadamente 200 mm³, o tratamento é iniciado conforme descrito na Tabela 5.

Tabela 5. Esquema de dosagem

Grupos	Tratamento	Cronograma de Gencitabina	Cronograma do composto 1
1	Veículo (solução salina)	PO; q3dx4	
2	Composto 1		PO 10mg/kg q3dx4
3	Gencitabina	PO 10mg/kg; q3dx4	
4	Gencitabina	PO 10mg/kg; q3dx4	PO 10mg/kg; q3dx4
5	Gencitabina/Composto 1*	PO 30mg/kg; q3dx4	
6	Gencitabina/Composto 1*	PO 30mg/kg; q3dx4	PO 30mg/kg; q3dx4

- 10 • O composto 1 é dosado, aproximadamente, 30 minutos antes da gencitabina.

Volume do tumor é seguido durante todo o experimento. O volume tumoral é medido três vezes por semana. A carga tumoral (mg = mm³) é calculada a partir de medições por paquímetro pela fórmula para o volume de um elipsoide prolato ($L \times W^2$)/2 onde L e W são o comprimento ortogonal respectivo e as medidas de largura (mm).

Os principais parâmetros utilizados para avaliar a eficácia do modelo A2780 são regressões parciais e completas do tumor, atraso do crescimento do tumor e o número de sobreviventes livres de tumor livre no final do estudo. Uma resposta completa (CR) é definida como uma diminuição no tamanho do tumor a um tamanho detectável (<50mm³). Uma respos-

ta parcial (RP) é definida como redução de >50% do tamanho inicial do tumor na forma de massa tumoral. Um tumor que atinge um CR ou PR, durante o estudo, mas começa a crescer novamente é considerado ainda um CR ou PR. A sobrevida média livre de tumor (TFS), no final do estudo não seria tumor detectável (<50 mm³) no término do estudo (dia 74). O atraso no crescimento do tumor (TGD) é definido neste experimento como o número médio de dias para o grupo tratamento em comparação ao grupo de controle para atingir a 750 mm³.

A administração oral de 10 mg/kg PO q3dx4 de gencitabina não é muito eficaz para este modelo com um atraso de crescimento do tumor de 6,1 dias (não estatisticamente significativa), sem CRs, PRs ou sobreviventes livres de tumor no término do experimento no dia 74. Quando 10 mg/kg de gencitabina é administrado em combinação com o composto 1, o atraso significativo do crescimento do tumor é observado em relação a esta dosagem de gencitabina somente (19,2 dias, $p < 0,05$ comparado ao Gem somente), com 75% dos tumores exibindo CR, mas não há TFS no final do experimento. Na figura 8 (Volume Tumoral versus Tempo (dias) após início do tratamento, verifica-se que o Composto 1 por si só não tem efeito sobre o crescimento do tumor, enquanto o tratamento de combinação com o Composto 1 e a gencitabina é mais eficaz que a gencitabina somente.

A administração oral de 30 mg/kg PO q3dx4 (MTD) de gencitabina é eficaz na produção de um atraso de crescimento estatisticamente significativo no tumor de 22 dias, com 63% de CRs, mas não TFS. A quimioterapia em combinação com gencitabina (30 mg/kg PO) mais o composto 1 produzido em um atraso de crescimento estatisticamente significativo do tumor atraso de > 57 dias e 100% de CR e uma incidência de 50% do TFS no dia 74 no término do experimento.

Tabela 6. Efeito do tratamento de combinação de gencitabina e composto 1 no atraso de crescimento tumoral no modelo de câncer de ovário A2780

Tratamento	TGD	Valor P
Controle não tratado	Nenhum	
10 mg/kg do composto 1	0,4 dia	
10 mg/kg de gencitabina	6,1 dias	
10 mg/kg de gencitabina	19,2 dias	<0,05 em comparação a 10 mg/kg de Gem somente
Tratamento	TGD	Valor P
+ Composto 1		
30 mg/kg de gencitabina	22 dias	<0,05 em comparação ao controle não tratado
30 mg/kg de gencitabina + Composto 1	>57 dias	<0,05 em comparação a 30 mg/kg de Gem somente

Exemplo 10:

5 Caracterização no estado sólido do Composto 1a

Coleta de dados

Um prisma de cristal incolor do Composto 1a ($F_2O_5N_2C_9H_{14}$), com dimensões aproximadas de 0,48 x 0,43 x 0,32 mm, é montado em um circuito. Todas as medições são feitas em um detector da área na placa de
 10 imagem Rigaku RAXIS SPIDER com radiação Cu-Ka monocromada com grafite.

A indexação é realizada a partir de 5 oscilações que são expostas por 60 segundos. A distância do detector para o cristal é 127,40 milímetros. As constantes das células e uma matriz de orientação para a coleta de
 15 dados correspondem a uma célula primitiva trigonal (classe laue:-3m1), com dimensões:

$$a = 9,78961 (18) \text{ \AA}$$

$$c = 20,4588 (7) \text{ \AA}$$

$$V = 1698,02(7) \text{ \AA}^3$$

20 Para $Z = 6$ e $FW = 268,22$, a densidade calculada é $1,574 \text{ g/cm}^3$.

Com base nas ausências sistemáticas de:

$$0001: 1 \pm 3n$$

e a solução bem-sucedida e refinamento da estrutura, o grupo espaço é determinado a ser:

P3₁21 (Nº 152)

Os dados são coletados em uma temperatura de $-123 \pm 1^\circ\text{C}$ para um valor máximo de 2θ de $136,4^\circ$. Um total de 111 imagens de oscilação são coletadas. Uma varredura de dados é feita usando varreduras ω $20,0$ a $200,0^\circ$ em $5,0^\circ$ etapas, em $\chi=0,0^\circ$ e $\varphi = 180,0^\circ$. A segunda varredura é realizada a partir de

$20,0$ - $200,0^\circ$ em $5,0^\circ$ etapas, em $\chi=54,0^\circ$ e $\varphi = 180,0^\circ$. A terceira varredura é realizada a partir de $20,0$ - $185,0^\circ$ na $5,0^\circ$ etapas, em $\chi = 54,0^\circ$ e $\varphi = 90,0^\circ$, e uma varredura final é realizada utilizando varreduras ω $20,0$ - $50,0^\circ$ na $5,0^\circ$ etapas, em $\chi = 0,0^\circ$ e $\varphi = 0,0^\circ$. A taxa de exposição é $12,0$

[sec./ $^\circ$]. A distância do cristal ao detector é $127,40$ mm. A leitura é realizada no modo $0,100$ mm pixel. Redução de dados

Das 11772 reflexões que são coletadas, 2052 são originais ($R_{\text{int}} = 0,038$); reflexões equivalentes são mescladas.

O coeficiente de absorção linear, μ , por radiação Cu-K α é $13,035$ cm $^{-1}$. Uma correção de absorção empírica é aplicada o que resulta em fatores de transmissão que variam de $0,540$ - $0,659$. Os dados são corrigidos para efeitos de Lorentz e de polarização. A correção para a extinção secundária (Larson, AC, *Crystallographic Computing* 1970, 291-294; equação 22, com V substituído pelo volume da célula) é aplicada (coeficiente = $0,005900$).

Estrutura da Solução e Refinamento

A estrutura é resolvida através de métodos diretos (SIR92: Larson, AC, J. Appl. Cryst. De 1994, 27, 435) e expandido usando técnicas (DIRDIF99: Beurskens, PT et al, The DIRD-99 Program System. Technical Report of the Crystallography Laboratory, 1999, University of Nijmegen, Holanda). Os átomos de não hidrogênio são refinados anisotropicamente. Alguns átomos de hidrogênio são refinados isotropicamente e o resto é refinado usando o modelo de equitação. O ciclo final de toda a matriz de refinamento de pelo menos quadrados (pelo menos pesos de quadrados = $\sum w$

$(F_o^2 - F_c^2)^2$) em F^2 com base em 2052 reflexões observadas e 181 parâmetros variáveis e converge (troca do maior parâmetro é <0,01 vez o seu esd) com fatores de concordância ponderados e não-ponderados de acordo com:

$$R1 = \Sigma ||F_o| - |F_c|| / \Sigma |F_o| = 0.0303$$

$$wR2 = [\Sigma (w (F_o^2 - F_c^2)^2) / \Sigma w(F_o^2)^2]^{1/2} = 0.0733$$

O desvio-padrão de uma observação de peso unitário (desvio-padrão = $[\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)^2 / (N_o - N_v)]^{1/2}$, N_o = número de observações, N_v = número de variáveis) é 1,10. Os pesos de unidade são usados. Os picos máximos e mínimos para o mapa de diferença de Fourier final corresponde a 0,22 e -0,22 $e^- / \text{\AA}^3$, respectivamente. A estrutura absoluta é deduzida com base no parâmetro de Flack, 0,0 (1) refinado utilizando 839 pares de Friedel (Flack, HD, *Acta Cryst.* 1983, A 39, 876-881).

Fatores de espalhamento de átomos neutros são retirados de Cromer, DT *et al.* *International Tables for X-ray Crystallography* 1974, IV, Tabela 2.2 A. Os efeitos de dispersão anômala estão incluídos no F_{calc} (Ibers, J.A. *et al.*, *Acta Crystallogr.* 1964, 17, 781); os valores de $\Delta f'$ e $\Delta f''$ são aqueles de Creagh, D.C *et al.*, *International Tables for Crystallography* 1992, C, Tabela 4.2.6.8, 219-222.

Os valores para os coeficientes de atenuação de massa são aqueles de Creagh, D.C *et al.*, *International Tables for Crystallography* 1992, C, Tabela 4.2.4.3, 200-206. Todos os cálculos são realizados utilizando o pacote de software CrystalStructure 3.8 cristalográfico, exceto para o refinamento, que é realizado utilizando SHELXL-97.

Detalhes Experimentais

	<u>A. Dados do cristal</u>
Fórmula Empírica	$F_2O_5N_2C_9H_{14}$
25 Peso da fórmula	268,22
Cor do cristal, Hábito	incolor, prisma
Dimensões do Cristal	0,48 X 0,43 X 0,32 mm
Sistema do cristal	trigonal
Tipo de estrutura	Primitiva
30 Imagens de Indexação	5 oscilações @60,0 s

		<u>A. Dados do cristal</u>
	Posição do detector	127,40 mm
	Tamanho do pixel	0,100 mm
	Parâmetros da estrutura	$a = 9,78961(18) \text{ \AA}$
5		$c = 20,4588(7) \text{ \AA}$
		$V = 1698,02(7) \text{ \AA}^3$
	Grupo de Espaço	P3 ₁ 21 (Nº 152)
	Valor Z	6
	Dcalc	1,574 g/cm ³
10	F ₀₀₀	840,00
	$\mu(\text{CuK}\alpha)$	13,035 cm ⁻¹
		<u>B. Medidas de Intensidade</u>
	Difratômetro	Rigaku RAXIS-SPIDER
	Radiação	CuK α ($\lambda = 1,54187 \text{ \AA}$)
15		grafite monocromado
	Abertura do detector	460 mm x 256 mm
	Imagens de dados	111 exibições
	Faixa de oscilação ω ($\chi=0,0$, $\varphi=180,0$)	20,0 – 200,0°
	Faixa de oscilação ω ($\chi=54,0$, $\varphi=180,0$)	20,0 – 200,0°
20	Faixa de oscilação ω ($\chi=54,0$, $\varphi=90,0$)	20,0 – 185,0°
	Faixa de oscilação ω ($\chi=0,0$, $\varphi=0,0$)	20,0 – 50,0°
	Taxa de exposição	12,0 s/°
	Posição do detector	127,40 mm
	Tamanho do pixel	0,100 mm
25	2 θ Max	136,4°
	Número de reflexões medidas	Total: 11772
		Único: 2052 (Rint = 0,038)
		Par de Friedel: 839
	Correções	Polarização de Lorentz
30		Absorção
		(trans, fatores: 0,540 - 0,659)

B. Medidas de Intensidade

Extinção Secundária

(coeficiente: 5,90000e-003)

C. Solução da Estrutura e Refinamento

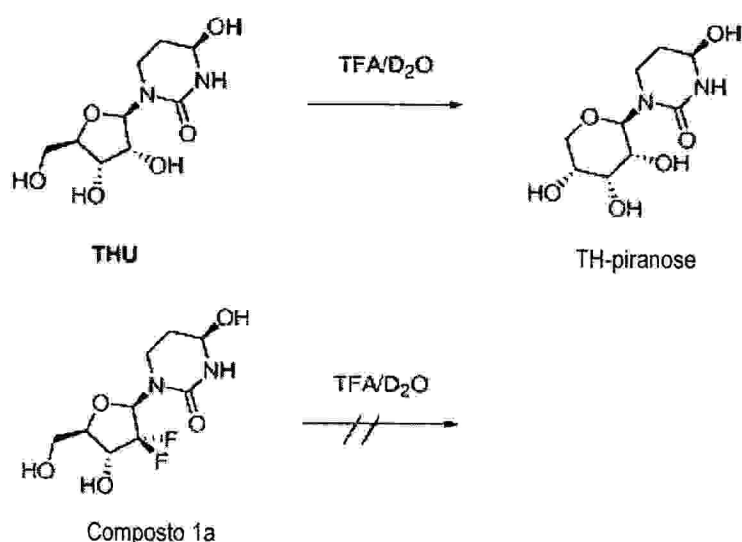
5	Solução da estrutura	Métodos diretos (SIR92)
	Refinamento	Quadrados mínimos na
	matriz completa em F^2	
	Função Minimizada	$\Sigma w (F_o^2 - F_c^2)^2$
	Pesos dos Mínimos Quadrados	$w = 1 / [\sigma^2 (F_o^2) +$
10	$(0,0317 - P)^2$	
	$+ 0,6904 \cdot P]$	
	em que $P = (Max(F_o^2, 0) + 2F_c^2)/3$	
	Corte 2 θ Max	136,4°
	Dispersão anômala	Todos os átomos de
15		não-hidrogênio
	Números de observações	
	(Todas as reflexões)	2052
	Número de variáveis	181
	Proporção da reflexão/parâmetro	11,34
20	Resíduos: R1 ($ I > 2,00\sigma(I)$)	0,0303
	Resíduos: R (todas as reflexões)	0,0329
	Resíduos: wR2 (todas as reflexões)	0,0733
	Qualidade do indicador Fit	1,099
	Parâmetro Flack (pares de Friedel = 839)	0,0(1)
25	Troca Max/erro no final do ciclo	<0,001
	Pico máximo no mapa diferencial final	0,22 e ⁻ /Å ³
	Pico mínimo no mapa diferencial final	0,22 e ⁻ /Å ³

Uma parte da ORTEP (Michael N. Burnett e Carroll K. Johnson, ORTEP-III: Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program for Crystal Structure Illustrations, Oak Ridge National Laboratory Report ORNL-6895, 1996) da

30 estrutura determinada do Composto 1a é mostrada na figura 9.

Exemplo 11:Reforço da estabilidade ácida do composto 1a em comparação com THU

A estabilidade do composto 1a e tetra-hidrouridina (THU) em solução ácida são avaliadas por espectroscopia ^1H RMN.



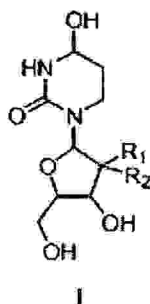
- 5 A tetra-hidrouridina (THU, 5 mg) é dissolvida em D₂O (0,75 mL). O espectro ^1H RMN (D₂O, 300 MHz, 27° C) é mostrado na figura 10. Para esta mesma amostra é adicionada uma gota de TFA deuterado seguido por um espectro ^1H RMN imediato (figura 10). Mesmo neste momento mais recente, o pico a 5,4 ppm (-10% pela conversão de integração) é um indicativo da expansão do anel para a TH-piranoose. Durante as próximas horas, os espectros (D₂O, 300 MHz, 27° C) são removidos como mostrado na figura 11. Após 4 horas, o **TH-piranoose** prevalece mais indicando cerca de 60% de conversão. Em 72 horas, a conversão é quase totalmente completa (>80%). Mudanças notáveis na região de 4,0-4,5 também são indicativos de THU de decomposição e formação de TH-piranoose.
- 10
- 15

- O **composto 1a** (5 mg) é dissolvido em D₂O (0,75 mL). O espectro ^1H RMN (D₂O, 300 MHz, 27° C) é mostrado na figura 12. Para esta mesma amostra é adicionada uma gota de TFA deuterado seguido por um espectro ^1H RMN imediato (figura 12). Após o primeiro momento, a única mudança notável é a epimerização do aminal que é observada pelos picos extras em 5,92 e 5,93. Depois de 4 horas e 72 horas (figura 13), não existem
- 20

outras mudanças notáveis nos espectros (D_2O , 300 MHz, 27° C). Estes resultados indicam que não ocorre formação de piranose com o Composto 1a sob essas condições.

Determinadas concretizações da invenção

5 1. Composto de fórmula I:



ou sal farmaceuticamente aceitável do composto, em que: R_1 e R_2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halo, ciano, nitro, sulfidril, hidroxila, formila, carboxila, COO (alquila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada), COO (alquenila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada), COO (alquinila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada), CO (alquila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada), CO (alquenila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada), CO (alquinila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada), alquila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alquenila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alquinila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alcóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada e alquenóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada; em que cada ocorrência de alquila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alquenila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alquinila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alcóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada ou alquenóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada pode ser independentemente substituída ou não-substituída por um a quatro substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, hidroxila, ciano, nitro, formila, carboxila e sulfidril,

e desde que, quando um dentre R_1 e R_2 é $-H$, em seguida, o outro não é $-H$, $-OH$ ou $-CH_2OH$.

25 2. Composto da modalidade 1, em que R_1 e R_2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halo, hidroxila,

ciano, nitro, sulfidril, alquila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alquênila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alquinila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alcóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada e alquenóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada; em que cada ocorrência de alquila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alquênila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alquinila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alcóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada ou alquenóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada pode ser independente substituída ou não-substituída por um ou mais halos; e desde que, quando um de R_1 e R_2 é -H, então o outro não é -H, -OH.

3. Composto da modalidade 1, em que R_1 e R_2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, halo, alquila C_1 a C_6 , alquênila C_1 a C_6 , alquinila C_1 a C_6 , alcóxi C_1 a C_6 e alquenóxi C_1 a C_6 ; em que cada ocorrência de alquila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alquênila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alquinila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alcóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada ou alquenóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada pode ser independentemente substituída ou não-substituída por um a três halos; e desde que, quando um de R_1 e R_2 é -H, então o outro não é -H ou -OH;

e desde que quando um de R_1 e R_2 é -H, então o outro não é -H ou -OH.

4. Composto da modalidade 1, em que pelo menos um dentre R_1 e R_2 é halo.

5. Composto da modalidade 1, em que pelo menos um dentre R_1 e R_2 é flúor.

6. Composto da modalidade 1, em que pelo menos um dentre R_1 e R_2 é halo e o outro é -H.

7. Composto da modalidade 1, em que pelo menos um dentre R_1 e R_2 é flúor e o outro é -H.

8. Composto da modalidade 1, em que R_1 e R_2 são ambos flúor.

9. Composto da modalidade 1, em que pelo menos um dentre R_1 e R_2 é halo e o outro é -CN.

10. Composto da modalidade 1, em que pelo menos um dentre R_1 e R_2 é flúor e o outro é $-\text{CN}$.

11. Composto da modalidade 1, em que um dentre R_1 e R_2 é halo e o outro é $-\text{NO}_2$.

5 12. Composto da modalidade 1, em que pelo menos um dentre R_1 e R_2 é flúor e o outro é $-\text{NO}_2$.

13. Composto da modalidade 1, em que pelo menos um dentre R_1 e R_2 é halo e o outro é $-\text{SH}$.

10 14. Composto da modalidade 1, em que pelo menos um dentre R_1 e R_2 é flúor e o outro é $-\text{SH}$.

15. Composto da modalidade 1, em que um dentre R_1 e R_2 é halo e o outro é $-\text{OH}$.

16. Composto da modalidade 1, em que pelo menos um dentre R_1 e R_2 é flúor e o outro é $-\text{OH}$.

15 17. Composto da modalidade 1, em que pelo menos um de R_1 e R_2 é halo e o outro é $-\text{CHO}$.

18. Composto da modalidade 1, em que pelo menos um dentre R_1 e R_2 é flúor e o outro é $-\text{CHO}$.

20 19. Composto da modalidade 1, em que pelo menos um dentre R_1 e R_2 é halo e o outro é $-\text{COOH}$.

20. Composto da modalidade 1, em que um de R_1 e R_2 é flúor e o outro é $-\text{COOH}$.

25 21. Composto da modalidade 1, em que um dentre R_1 e R_2 é halo e o outro é $-\text{COOR}_x$, em que R_x selecionado do grupo que consiste em alquila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alquenila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alquinila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada.

30 22. Composto da modalidade 1, em que um dentre R_1 e R_2 é flúor, e o outro é $-\text{COOR}_x$, em que R_x selecionado do grupo que consiste em alquila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alquenila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada ou alquinila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada.

23. Composto da modalidade 1, em que um dentre R_1 e R_2 é halo e o outro é $-\text{COR}_x$, em que R_x selecionado do grupo que consiste em al-

quila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alquenila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, e alquinila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada.

24. Composto da modalidade 1, em que um dentre R_1 e R_2 é flúor e o outro é $-COR_x$, e em que R_x selecionado do grupo que consiste em alquila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada, alquenila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada e alquinila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada.

25. Composto da modalidade 1, em que um dentre R_1 e R_2 é halo e o outro é alquila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada.

26. Composto da modalidade 1, em que um dentre R_1 e R_2 é flúor e o outro é alquila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada.

27. Composto da modalidade 1, em que um dentre R_1 e R_2 é halo e o outro é alquenila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada.

28. Composto da modalidade 1, em que um dentre R_1 e R_2 é flúor e o outro é alquenila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada.

29. Composto da modalidade 1, em que um dentre R_1 e R_2 é halo e o outro é alcóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada.

30. Composto da modalidade 1, em que um dentre R_1 e R_2 é flúor e o outro é alcóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada.

31. Composto da modalidade 1, em que um dentre R_1 e R_2 é halo e o outro é alquenóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada.

32. Composto da modalidade 1, em que um dentre R_1 e R_2 é flúor e o outro é alquenóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada.

33. Composto da modalidade 1, em que pelo menos um dentre R_1 e R_2 é alquila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada substituída por halo.

34. Composto da modalidade 1, em que um dentre R_1 e R_2 é alquila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada substituída por halo e o outro é $-H$.

35. Composto da modalidade 1, em que um dentre R_1 e R_2 é alquila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada substituída por flúor e o outro é $-H$.

36. Composto da modalidade 1, em que um dentre R_1 e R_2 é alquenila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada substituída por halo.

37. Composto da modalidade 1, em que um dentre R_1 e R_2 é alquenila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada substituída por halo e o outro é $-H$.

38. Composto da modalidade 1, em que um dentre R_1 e R_2 é alquenila C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada substituída por flúor e o outro é $-H$.

39. Composto da modalidade 1, em que pelo menos um dentre R_1 e R_2 é alcóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada substituído por halo.

40. Composto da modalidade 1, em que um dentre R_1 e R_2 é alcóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada substituído por halo e o outro é $-H$.

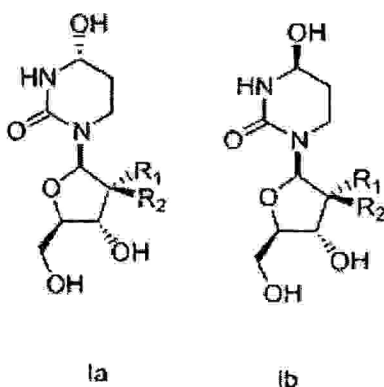
41. Composto da modalidade 1, em que um dentre R_1 e R_2 é alcóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada substituído por flúor e o outro é $-H$.

42. Composto da modalidade 1, em que um dentre R_1 e R_2 é alquenóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada substituído por halo.

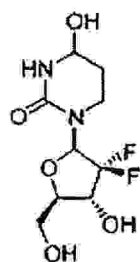
43. Composto da modalidade 1, em que um dentre R_1 e R_2 é alquenóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada substituído por halo e o outro é $-H$.

44. Composto da modalidade 1, em que um dentre R_1 e R_2 é alquenóxi C_1 a C_6 de cadeia linear ou ramificada substituído por flúor e o outro é $-H$.

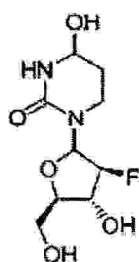
45. Composto de qualquer uma das modalidades 1 a 44, em que o composto de Fórmula I tem a estereoquímica 1a ou 1b:



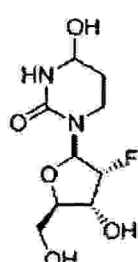
46. Composto da modalidade 1, em que o composto é selecionado a partir dos compostos 1 a 23:



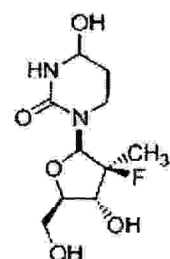
Composto 1



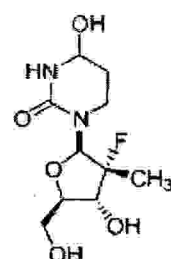
Composto 2



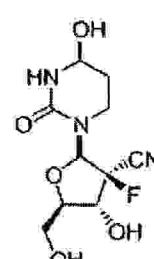
Composto 3



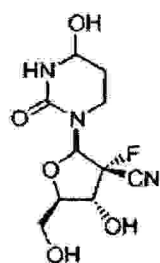
Composto 4



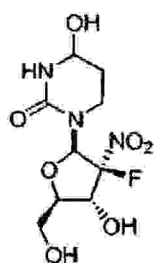
Composto 5



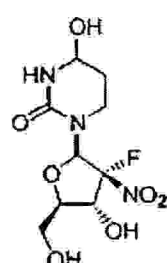
Composto 6



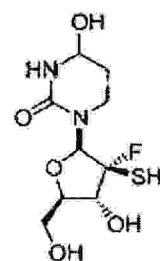
Composto 7



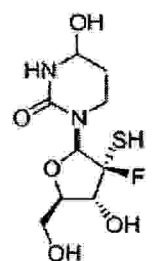
Composto 8



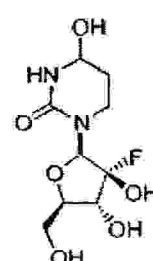
Composto 9



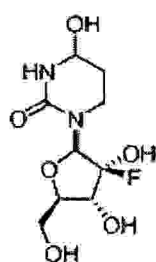
Composto 10



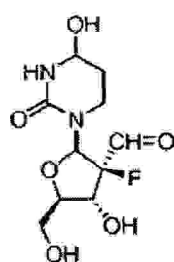
Composto 11



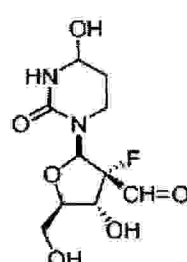
Composto 12



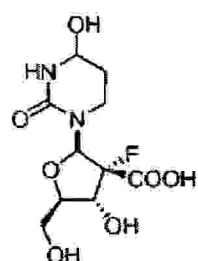
Composto 13



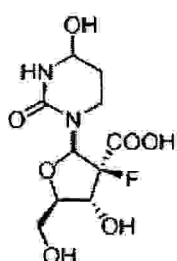
Composto 14



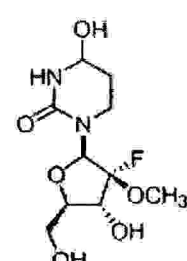
Composto 15



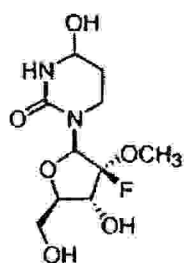
Composto 16



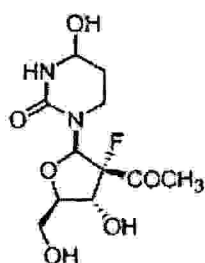
Composto 17



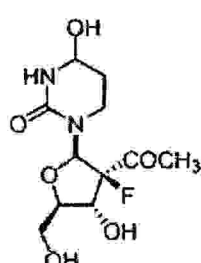
Composto 18



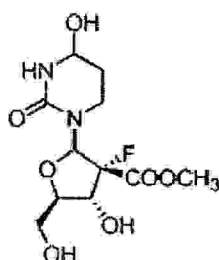
Composto 19



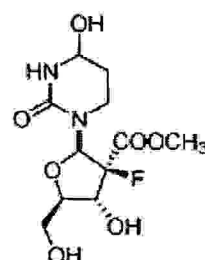
Composto 20



Composto 21

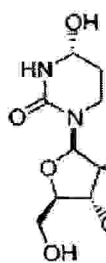


Composto 22

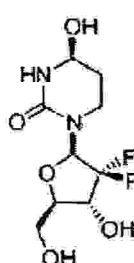


Composto 23

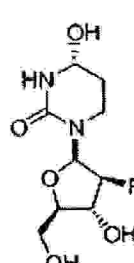
47. Composto da modalidade 1, em que o composto é selecionado do grupo constituído por 1a, 1b, 2a, 2b, 3a e 3c:



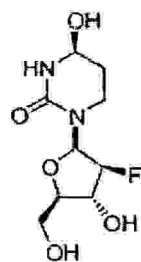
Composto 1a



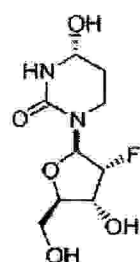
Composto 1b



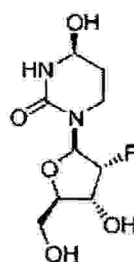
Composto 2a



Composto 2b



Composto 3a



Composto 3b

48. Composição farmacêutica que compreende:

- (i) uma quantidade eficaz de um composto de qualquer uma das modalidades 1 a 47, ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; e

(ii) um excipiente farmacêuticamente aceitável.

49. Método de inibição de citidina desaminase, que compreende administrar a um sujeito em necessidade de uma quantidade eficaz de um composto ou de uma composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 1 a 47.

50. Método para tratar câncer que compreende administrar ao sujeito em necessidade do mesmo:

(i) uma quantidade eficaz de um composto ou de uma composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 1 a 48; e

10 (ii) um fármaco substrato de CDA.

51. Método para inibir a degradação de um fármaco substrato de CDA pela citidina desaminase, que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto ou de uma composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 1 a 48, a um sujeito que está em tratamento com tal fármaco substrato de CDA.

52. Método de qualquer uma das modalidades 49 a 51, em que o fármaco substrato de CDA é selecionado a partir de decitabina, 5-azacitidina, gencitabina, ara-C, troxacitabina, tezacitabina, 5'-flúor-2'-desoxicitidina e citoclor.

20 53. Método de qualquer uma das modalidades 49 a 52, em que o composto da modalidade 1, é administrado antes do fármaco substrato de CDA.

54. Método de qualquer uma das modalidades 49 a 52, em que o composto da modalidade 1, é administrado substancialmente ao mesmo tempo com o fármaco substrato de CDA.

55. Método de qualquer uma das modalidades 49 a 52, em que o composto da modalidade 1, é administrado após o fármaco substrato de CDA.

30 56. Método de acordo com qualquer uma das modalidades 49 a 55, em que o sujeito é um mamífero.

57. Método de qualquer uma das modalidades 49 a 55, em que o sujeito é um ser humano.

58. Método de qualquer uma das modalidades 50 e 52 a 57, em que o câncer é selecionado a partir de sólidos hematológicos e cânceres sólidos.

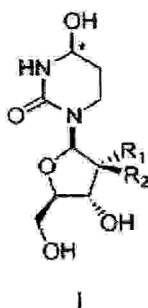
59. Método de qualquer uma das modalidades 50 e 52 a 57, em que o câncer é um câncer hematológico selecionado a partir de MDS e leucemia.

60. Método da modalidade 59, em que a leucemia é AML ou CML.

61. Método da modalidade 58, em que o câncer é um câncer sólido selecionado dentre câncer pancreático, câncer ovariano, câncer peritoneal, câncer de pulmão de células não-pequenas e câncer de mama.

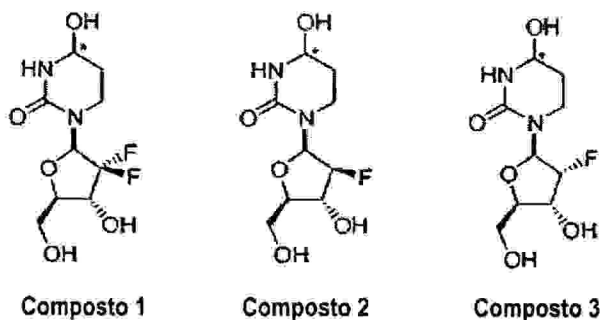
62. Kit que compreende pelo menos uma forma de dosagem unitária, em que a forma de dosagem unitária inclui um composto ou uma composição farmacêutica de qualquer uma das modalidades 1 a 48.

63. Composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que o carbono marcado por um asterisco pode ter uma configuração (R) ou (S); e em que R_1 e R_2 são independentemente selecionados dentre flúor e hidrogênio, com a ressalva de que R_1 e R_2 não podem ser ambos hidrogênio.

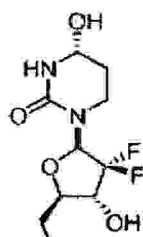
64. Composto de Fórmula I selecionado a partir grupo que compreende:



em que cada átomo de carbono marcado com um * tem uma configuração estereoquímica selecionada do grupo constituído por uma configuração (R), uma configuração (S) ou uma mistura de configurações (R) e (S) e sais farmacologicamente aceitáveis do mesmo.

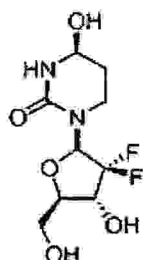
5 65. Composto da modalidade 64, em que o composto é o composto 1.

66. Composto da modalidade 65, em que o composto 1 tem uma estereoquímica representada por um composto 1a:



Composto 1a

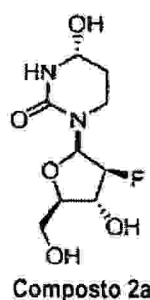
10 67. Composto da modalidade 65, em que o composto 1 tem uma estereoquímica representada por um composto 1b:



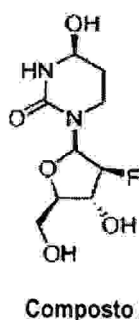
Composto 1b

68. Composto da modalidade 64, em que o composto é o composto 2.

69. Composto da modalidade 68, em que o composto 2 tem uma estereoquímica representada por um composto 2b:

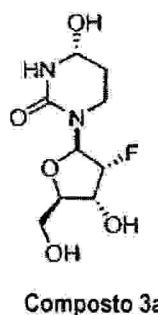


70. Composto da modalidade 68, em que o composto 2 tem uma estereoquímica representada por um composto 2b:

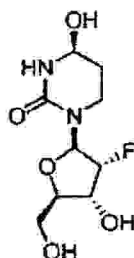


5 71. Composto da modalidade 64, em que o composto é o composto 3.

72. Composto da modalidade 71, em que o composto 3 tem uma estereoquímica representada por um composto 3a:



10 73. Composto da modalidade 71, em que o composto 3 tem uma estereoquímica representada por um composto 3b:



Composto 3b

74. Composição farmacêutica, que compreende um composto da modalidade 64, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

75. Composição farmacêutica da modalidade 74, que inclui ainda um fármaco substrato de CDA.

76. Composição farmacêutica da modalidade 75, em que o fármaco substrato de CDA é selecionado do grupo que consiste em decitabina, 5-azacitidina, gencitabina, ara-C, troxacitabina, tezacitabina, 5'-flúor-2'-desoxicitidina e citoclor.

77. Método para tratar câncer que compreende as etapas de:

(i) administrar a um mamífero em necessidade do mesmo, uma primeira composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto da modalidade 64; e

(ii) administrar a um mamífero em necessidade do mesmo uma segunda composição farmacêutica que compreende um fármaco substrato de CDA.

78. Método da modalidade 77, em que o fármaco substrato de CDA é selecionado do grupo que consiste em decitabina, 5-azacitidina, gencitabina, ara-C, troxacitabina, tezacitabina, 5'-flúor-2'-desoxicitidina e citoclor.

79. Método da modalidade 77, em que o dito câncer é um câncer a ser tratado com um fármaco substrato de CDA.

80. Método da modalidade 77, em que o câncer é selecionado do grupo que consiste em cânceres hematológicos e cânceres sólidos.

81. Método da modalidade 80, em que o câncer é um câncer hematológico selecionado do grupo que consiste em síndrome mielodisplásica e leucemia.

82. Método da modalidade 81, em que a leucemia é leucemia mieloide aguda ou leucemia mieloide crônica.

83. Método da modalidade 80, em que o câncer é um câncer sólido selecionado do grupo que consiste em câncer pancreático, câncer ovariano, câncer peritoneal, câncer de pulmão câncer de células não-pequenas e câncer de mama metastático.

84. Método para inibir a degradação de um fármaco substrato de CDA pela citidina desaminase, que compreende administrar uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica que compreende um composto da modalidade 64, a mamífero que está em tratamento com o dito fármaco substrato de CDA.

85. Método da modalidade 84, em que o fármaco substrato de CDA é selecionado do grupo que consiste em decitabina, 5-azacitidina, gencitabina, ara-C, troxacitabina, tezacitabina, 5'-flúor-2'-desoxicitidina e citoclor.

86. Composto da modalidade 64, para uso na inibição da citidina desaminase em um sujeito em necessidade do mesmo.

87. Uso de um composto da modalidade 64, para a fabricação de um medicamento para inibir citidina desaminase em um sujeito em necessidade do mesmo.

88. Composto da modalidade 64, para uso no tratamento de câncer em um sujeito a ser tratado com um fármaco substrato de CDA.

89. Uso de um composto da modalidade 64, para a fabricação de um medicamento para tratamento do câncer em um sujeito a ser tratado com um fármaco substrato de CDA.

90. Composto da modalidade 64, para uso para inibir a degradação de um fármaco substrato de CDA pela citidina desaminase em um mamífero que está em tratamento com o fármaco substrato de CDA.

91. Uso de um composto da modalidade 64, para a fabricação de um medicamento para inibir a degradação de um fármaco substrato de CDA pela citidina desaminase.

92. Método da modalidade 77, em que o composto da modalidade 64, é administrado antes do fármaco substrato de CDA.

93. Método da modalidade 77, em que o composto da modalidade 64, é administrado substancialmente ao mesmo tempo com o fármaco substrato de CDA.

5 94. Método da modalidade 77, em que o composto da modalidade 64, é administrado após o fármaco substrato de CDA.

95. Composição farmacêutica que compreende um composto da modalidade 2, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e decitabina; e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

96. Método para tratar câncer que compreende as etapas de:

10 (i) administrar a um mamífero em necessidade do mesmo, uma primeira composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto da modalidade 2; e

(ii) administrar a um mamífero em necessidade uma segunda composição farmacêutica que compreende decitabina.

15 Embora a presente invenção seja descrita com referência às concretizações específicas, deve ser entendido por aqueles versados na técnica que diversas mudanças podem ser feitas e equivalentes podem ser substituídos sem se afastar do conteúdo e escopo da invenção. Além disso, diversas modificações podem ser feitas para adaptar uma determinada situação, material, composição de matéria, processo, etapa ou etapas do processo, para o espírito e escopo da presente invenção. Todas essas modificações pretendem estar dentro do escopo das reivindicações anexas.

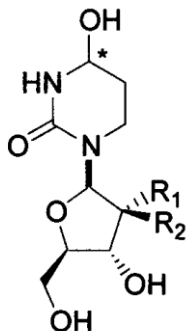
20

Todas as patentes e publicações acima mencionadas são aqui incorporadas para referência.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende:

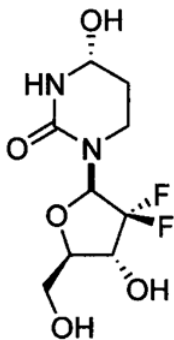
(i) um composto apresentando a fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



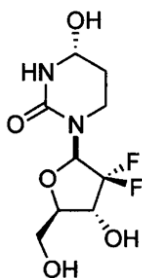
; e

5 (ii) um fármaco substrato de CDA selecionado do grupo que consiste em 5-azacitidina, gencitabina e ara-C.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o composto de Fórmula I é representado pelo Composto 1a ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



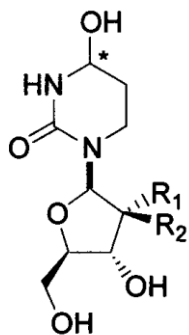
10 3. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o composto é representado pelo Composto 1a:



4. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende a composição, como definida na reivindicação 1, e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

5. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende:

- 5 (i) um composto apresentando a fórmula I ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo:



I

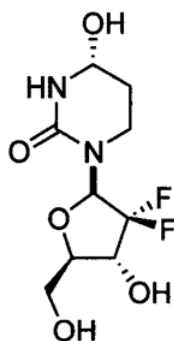
; e

(ii) um fármaco substrato de CDA;

em que o fármaco substrato de CDA é decitabina.

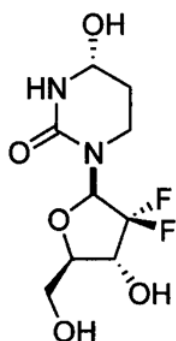
6. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende a composição, como definida na reivindicação 5, e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

7. Composição de acordo com a reivindicação 5 ou 6, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula I é representado pelo Composto 1a ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo



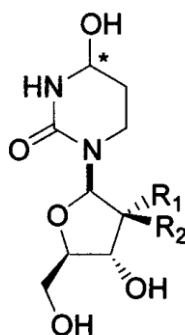
Composto 1a.

8. Composição de acordo com a reivindicação 5 ou 6, caracterizado pelo fato de que o composto é representado pelo Composto 1a:



Composto 1a.

9. Uso de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo

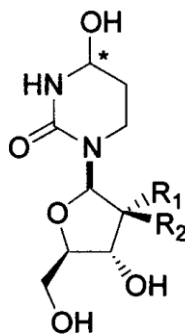


I

em que o carbono marcado com asterisco pode apresentar uma
5 configuração (R) ou (S); e em que R₁ e R₂ são flúor,

caracterizado pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para tratamento de câncer.

10. Uso de um composto de Fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo



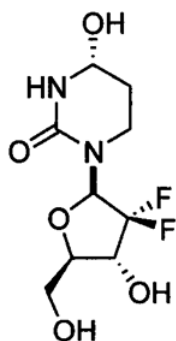
I

10 em que o carbono marcado com asterisco pode apresentar uma configuração (R) ou (S); e em que R₁ e R₂ são flúor,

e um fármaco substrato de CDA selecionado do grupo que consiste em 5-azacitidina, gencitabina e ara-C,

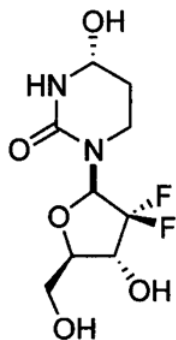
caracterizado pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para tratamento de câncer.

- 5 11. Uso de acordo com a reivindicação 9 ou 10, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula I é representado pelo Composto 1a ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:

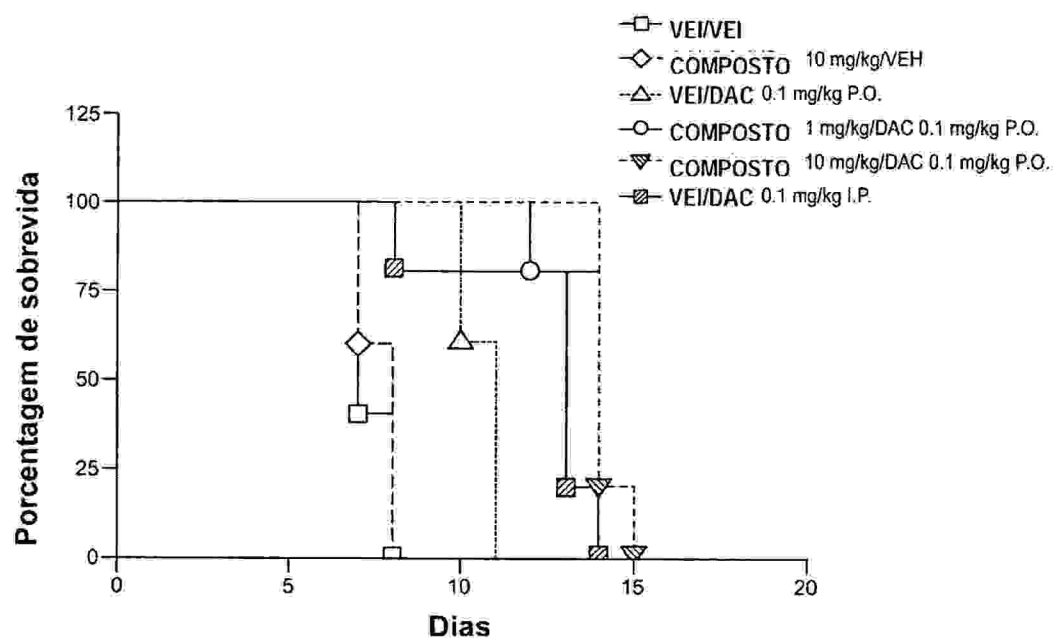


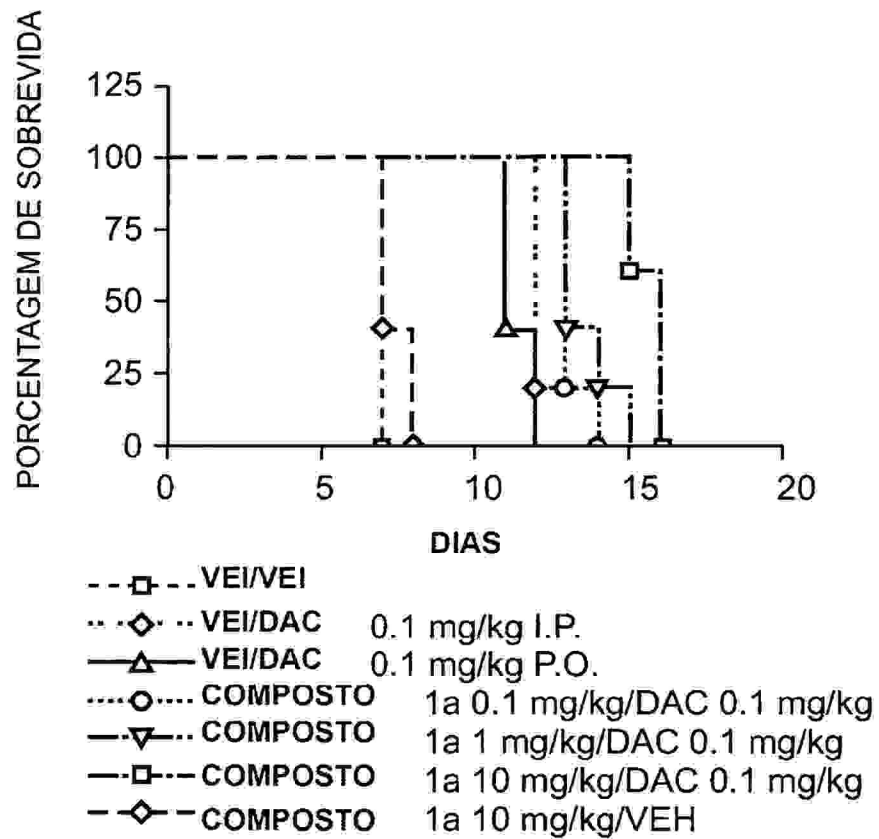
Composto 1a.

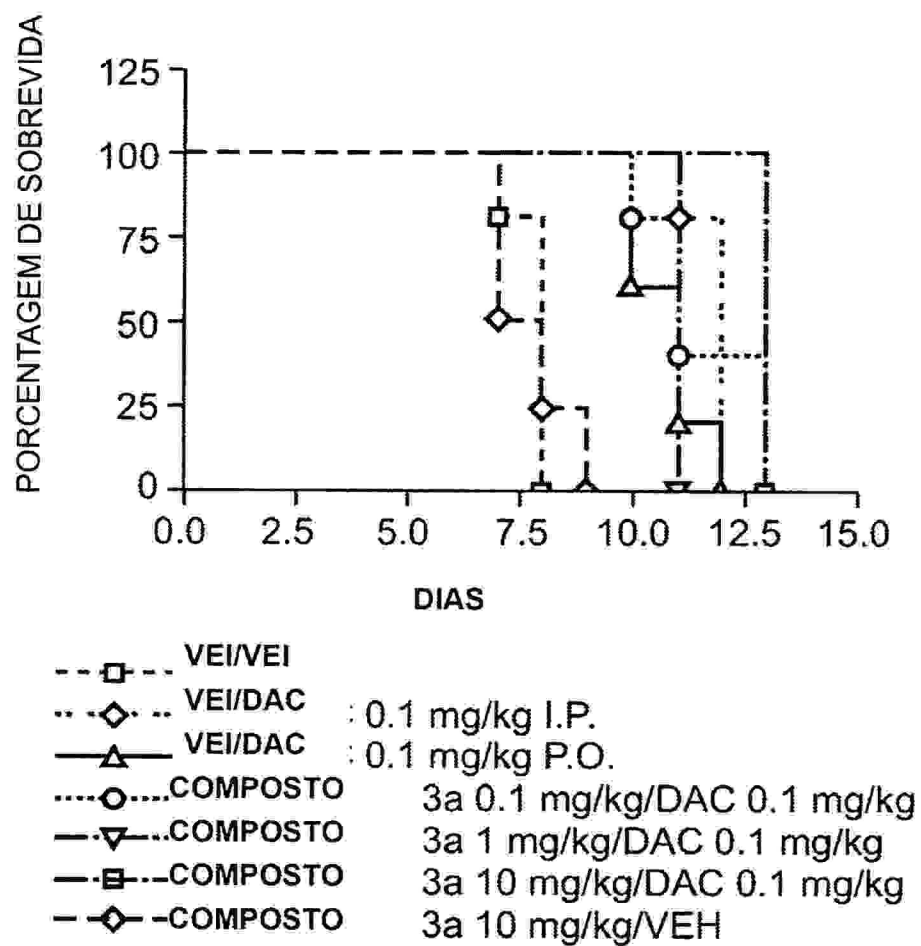
12. Uso de acordo com a reivindicação 9 ou 10, caracterizado pelo fato de que o composto é representado pelo Composto 1a:

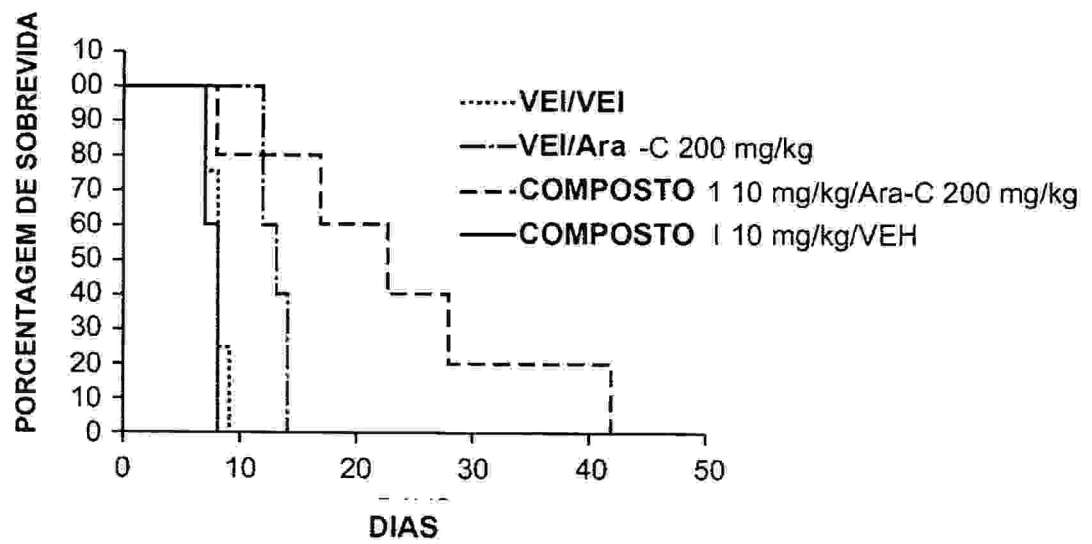


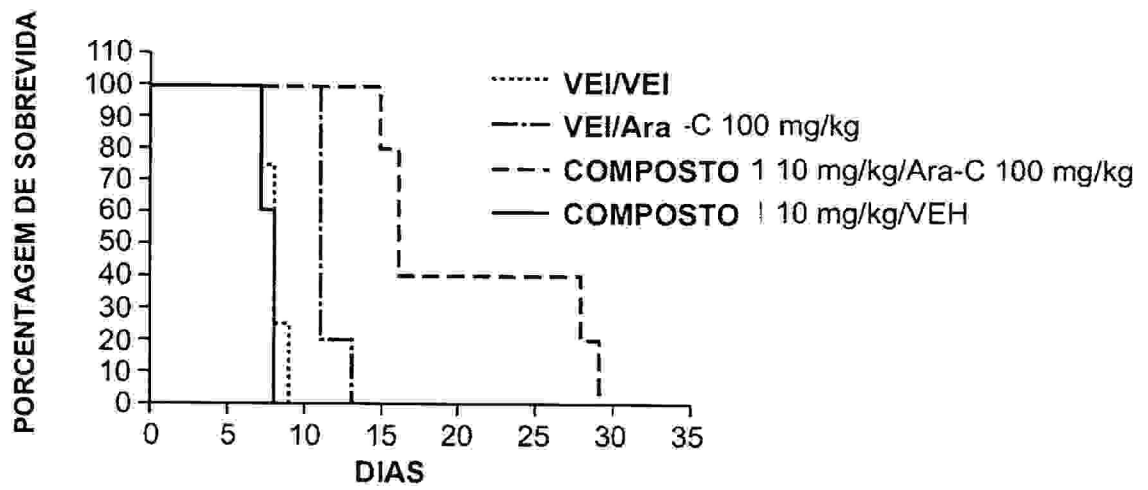
Composto 1a.

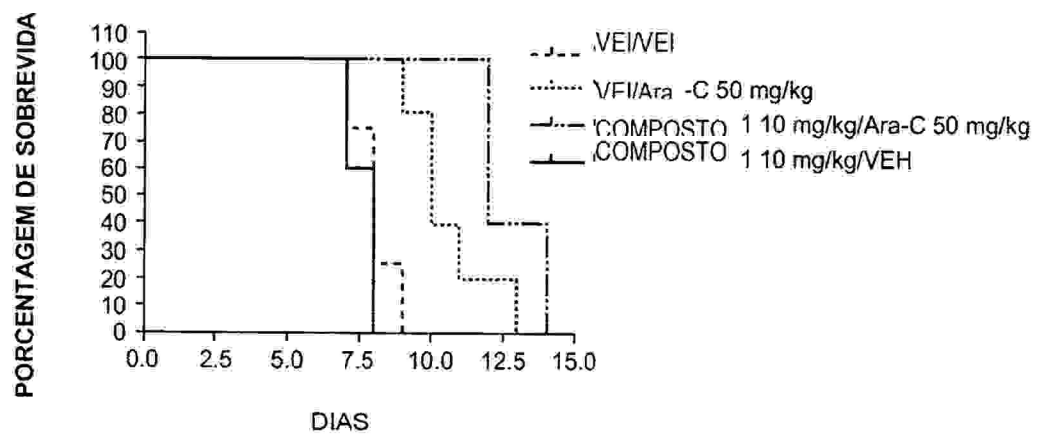
**FIG. 1**

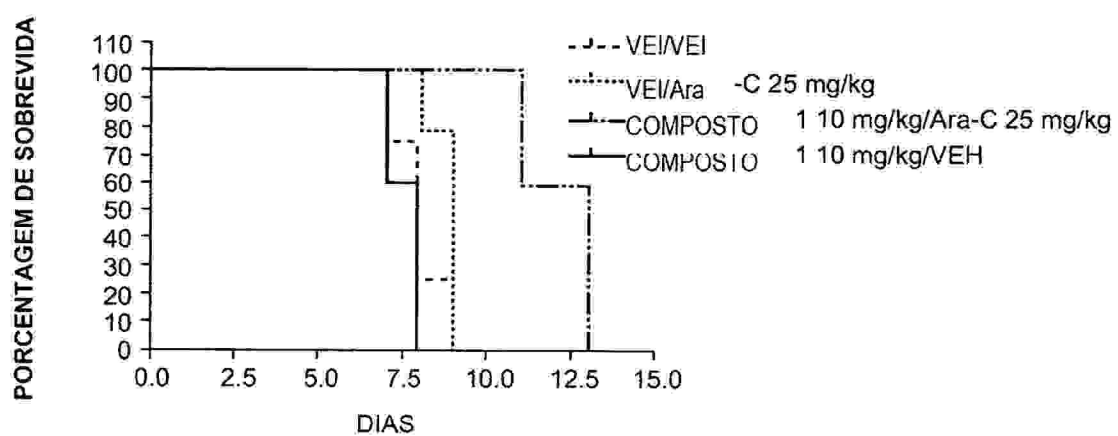
**FIG. 2**

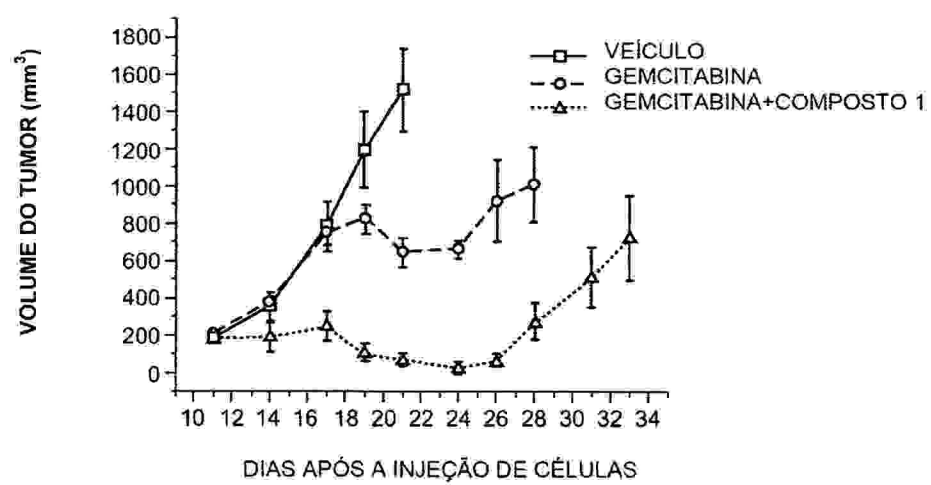
**FIG. 3**

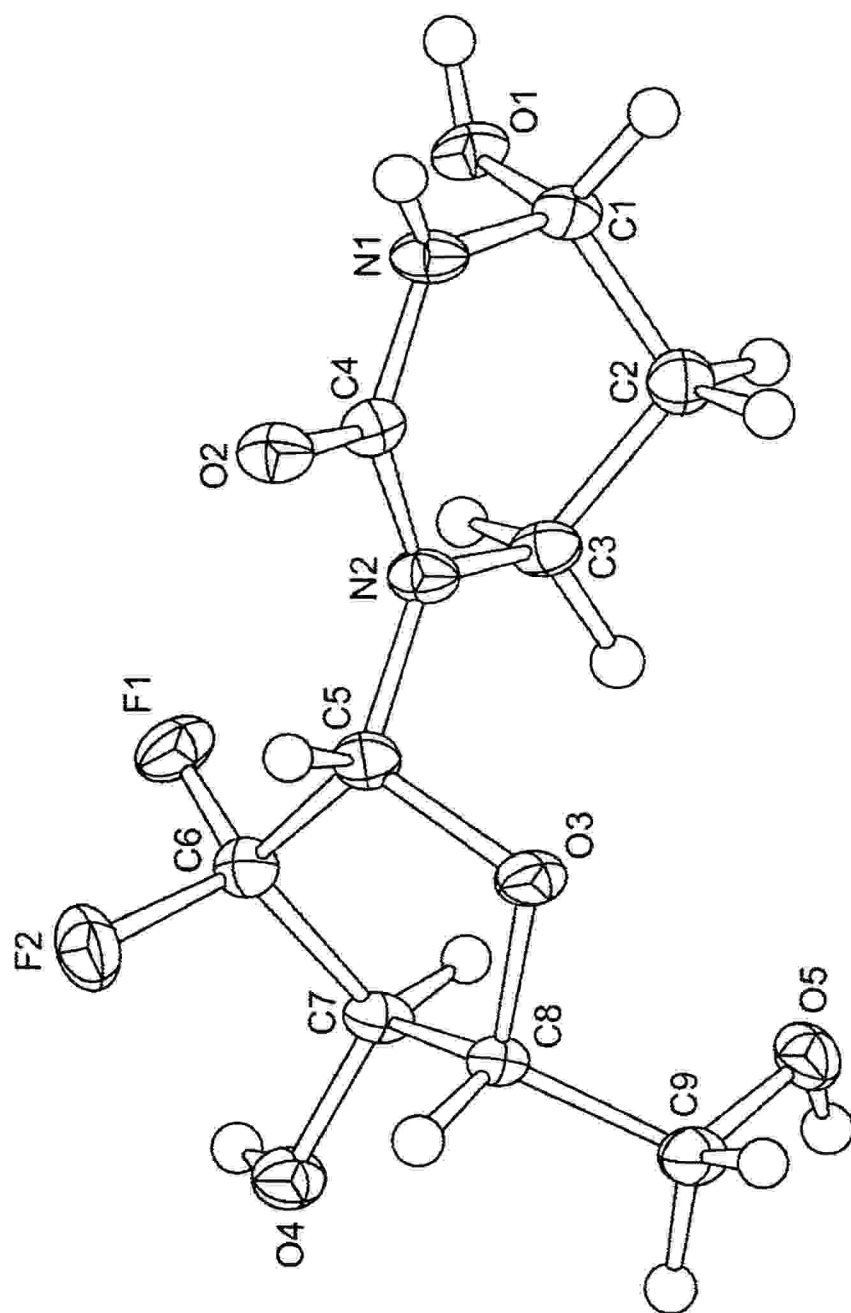
**FIG. 4**

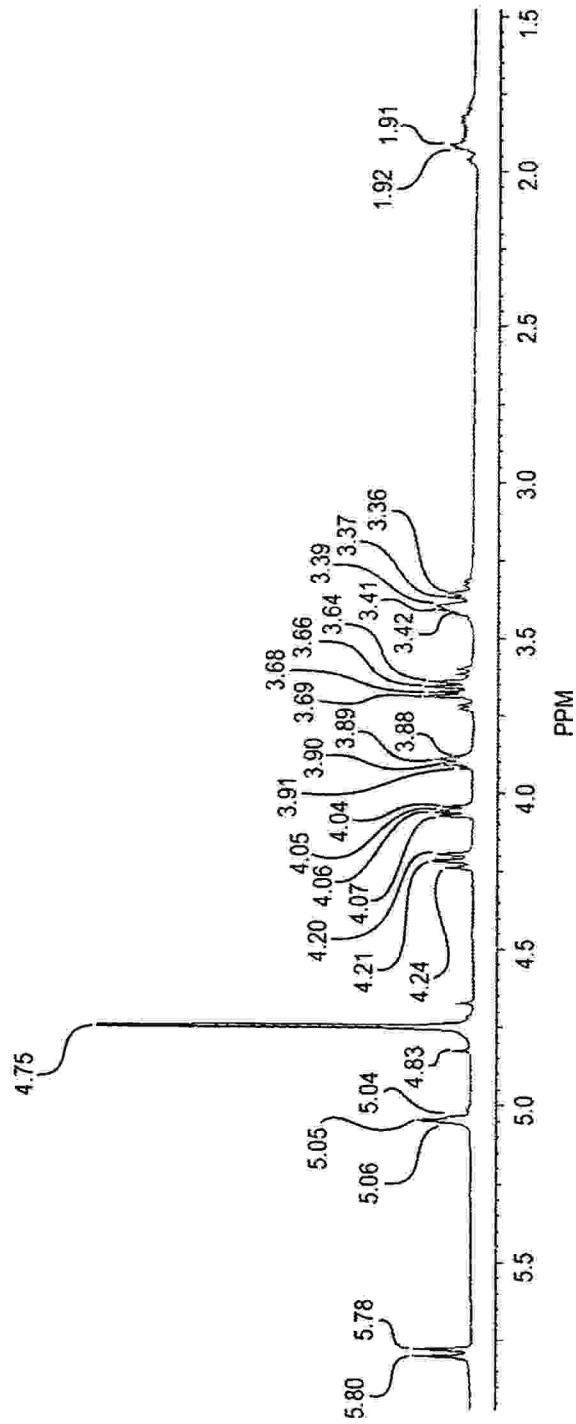
**FIG. 5**

**FIG. 6**

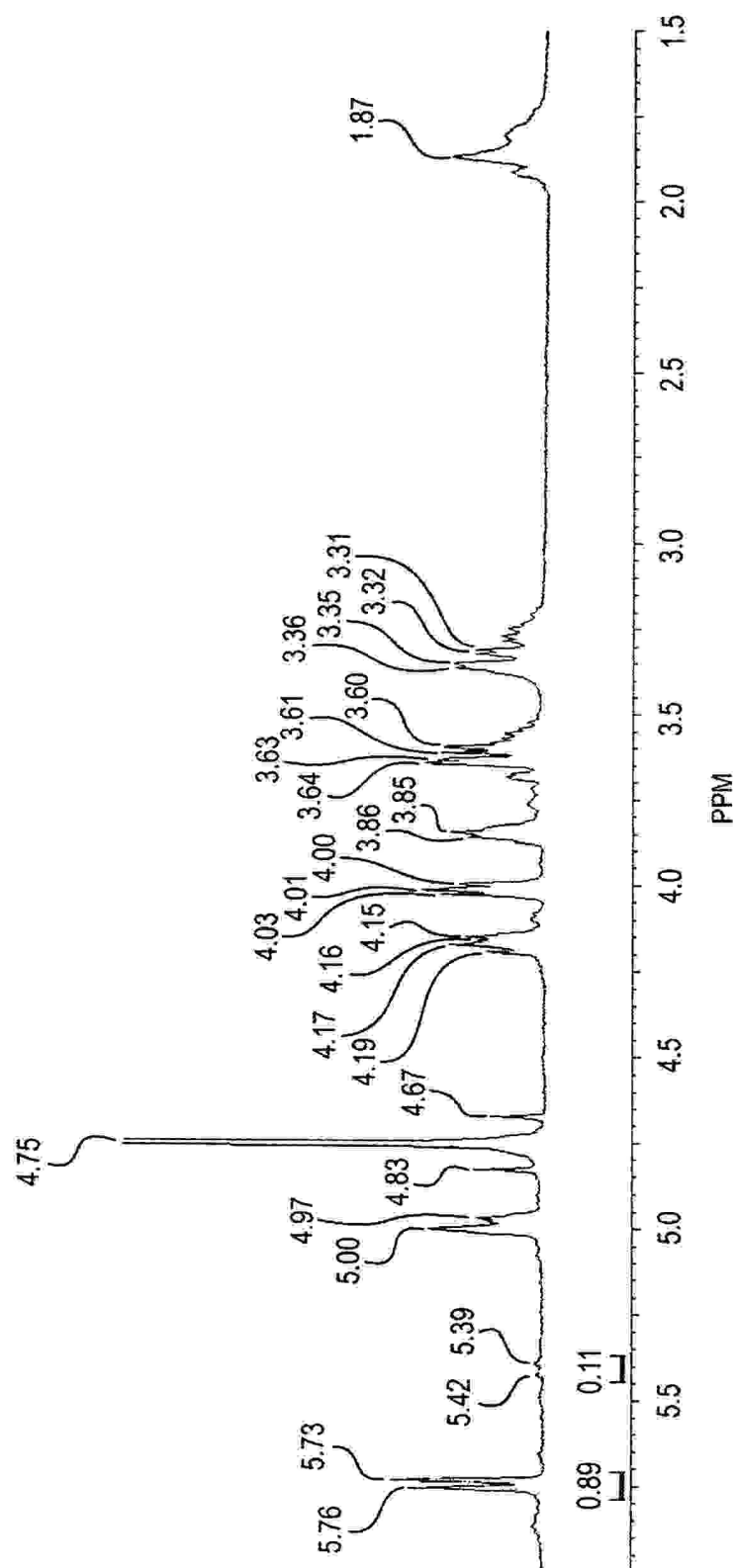
**FIG. 7**

**FIG. 8**

**FIG. 9**

THU EM D₂O**FIG. 10**

THU EM D₂O COM d-TFA (t = 0h)



11/17

FIG. 11A

THU EM D₂O COM d-TFA (t = 4h)

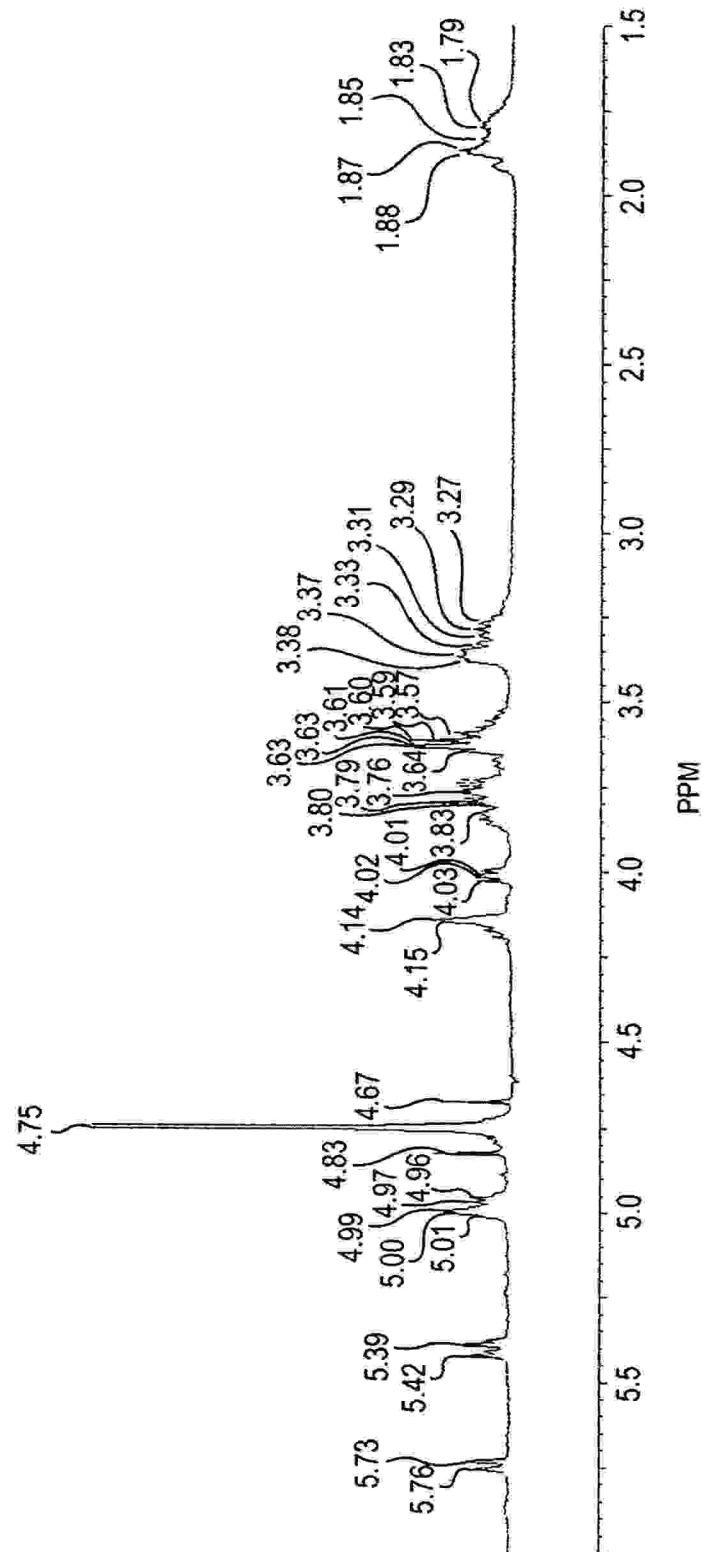


FIG. 11B

THU EM D₂O COM d-TFA (t = 72h)

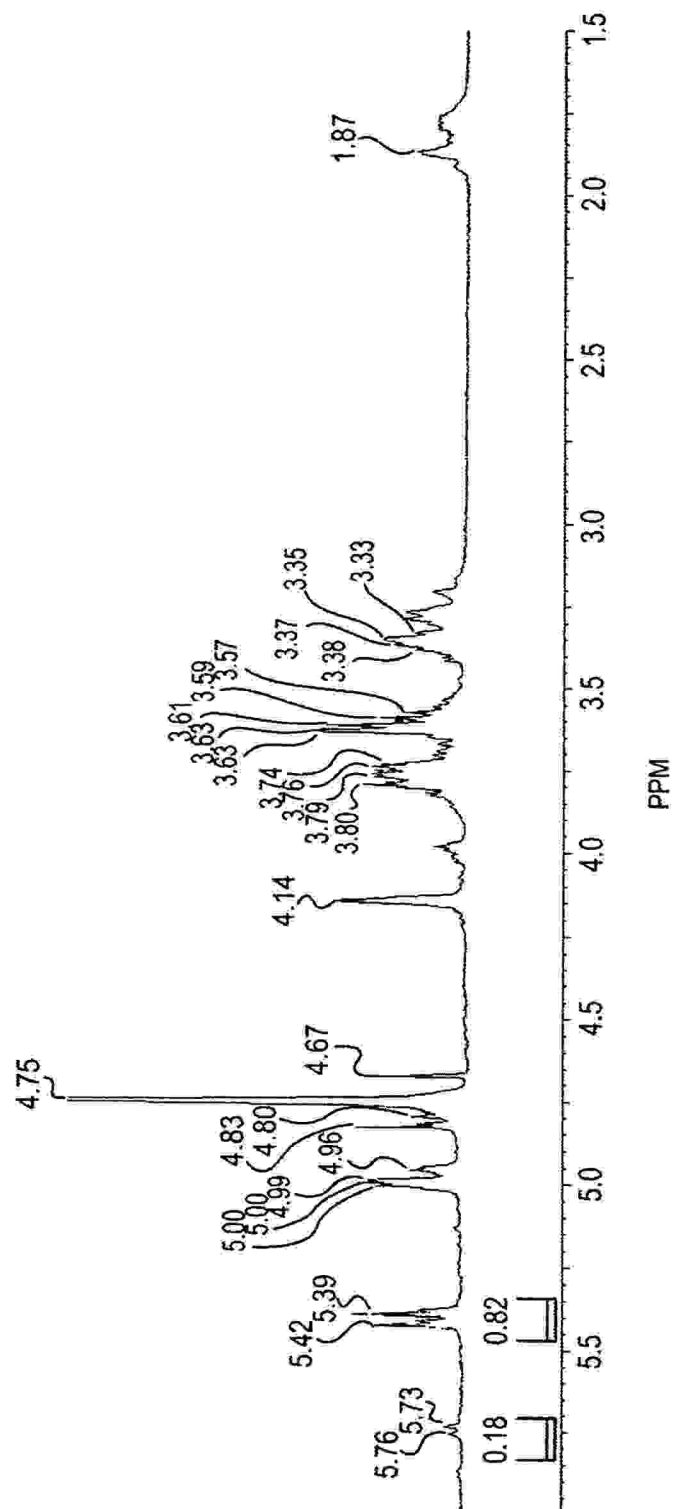


FIG. 11C

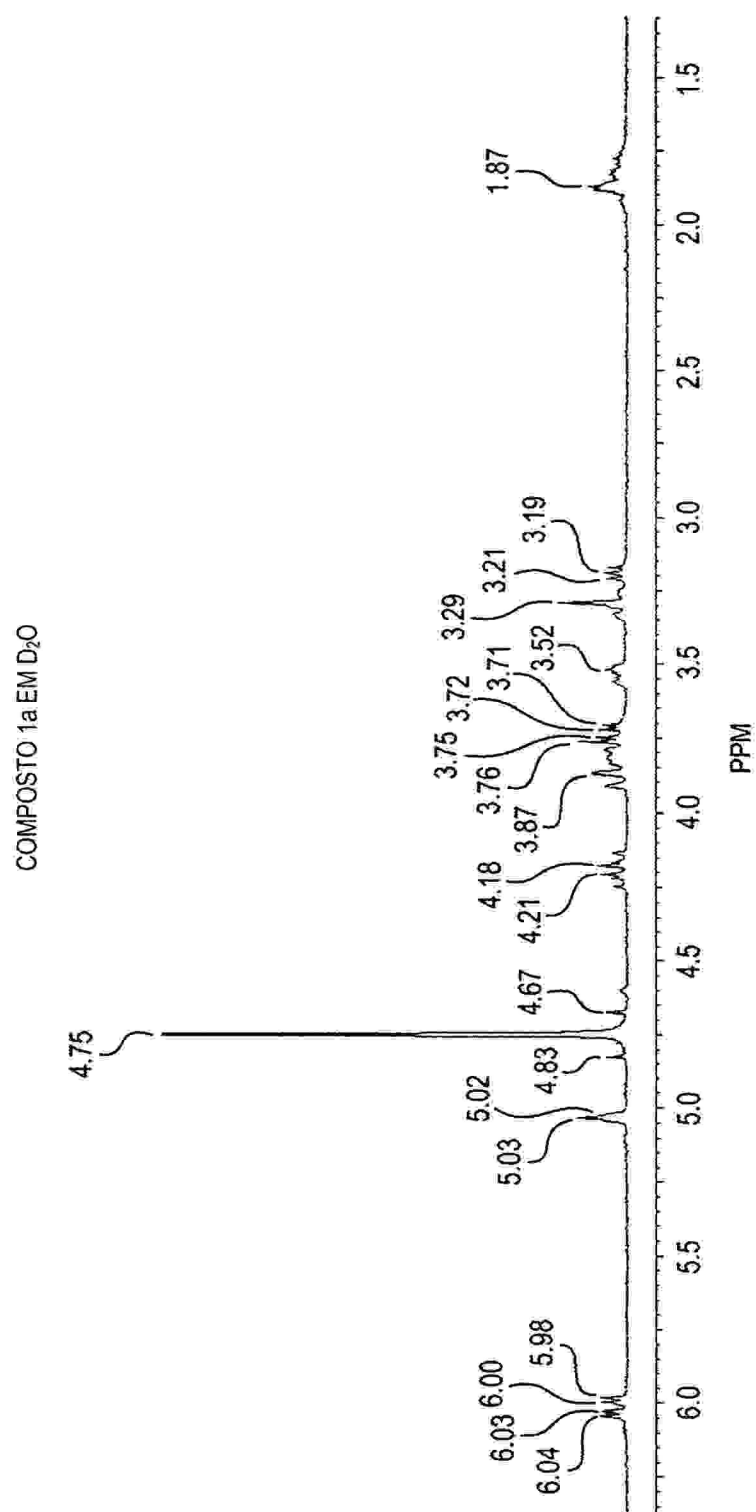


FIG. 12

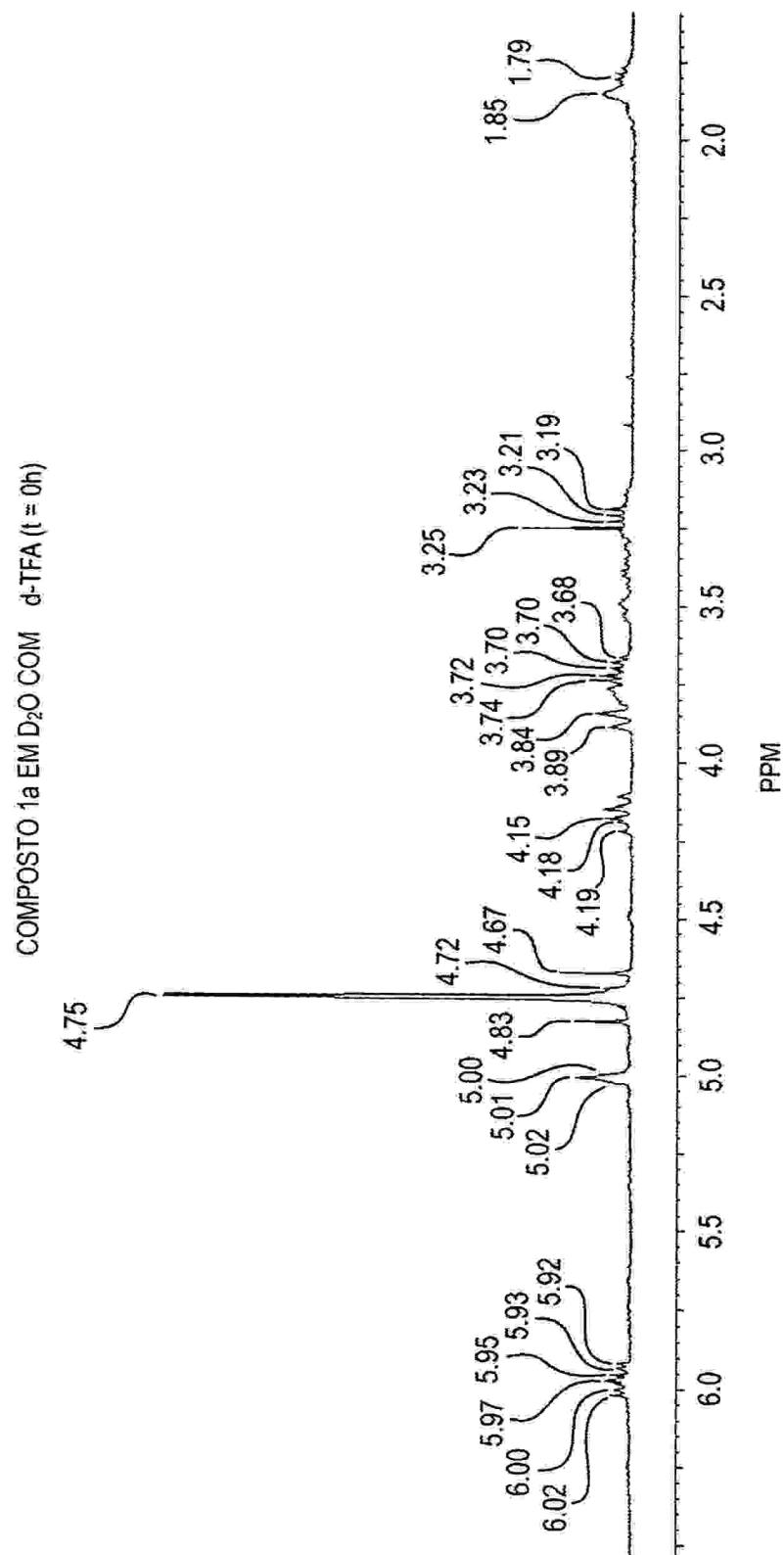


FIG. 13A

COMPOSTO 1a EM D₂O COM d-TFA (t = 4h)

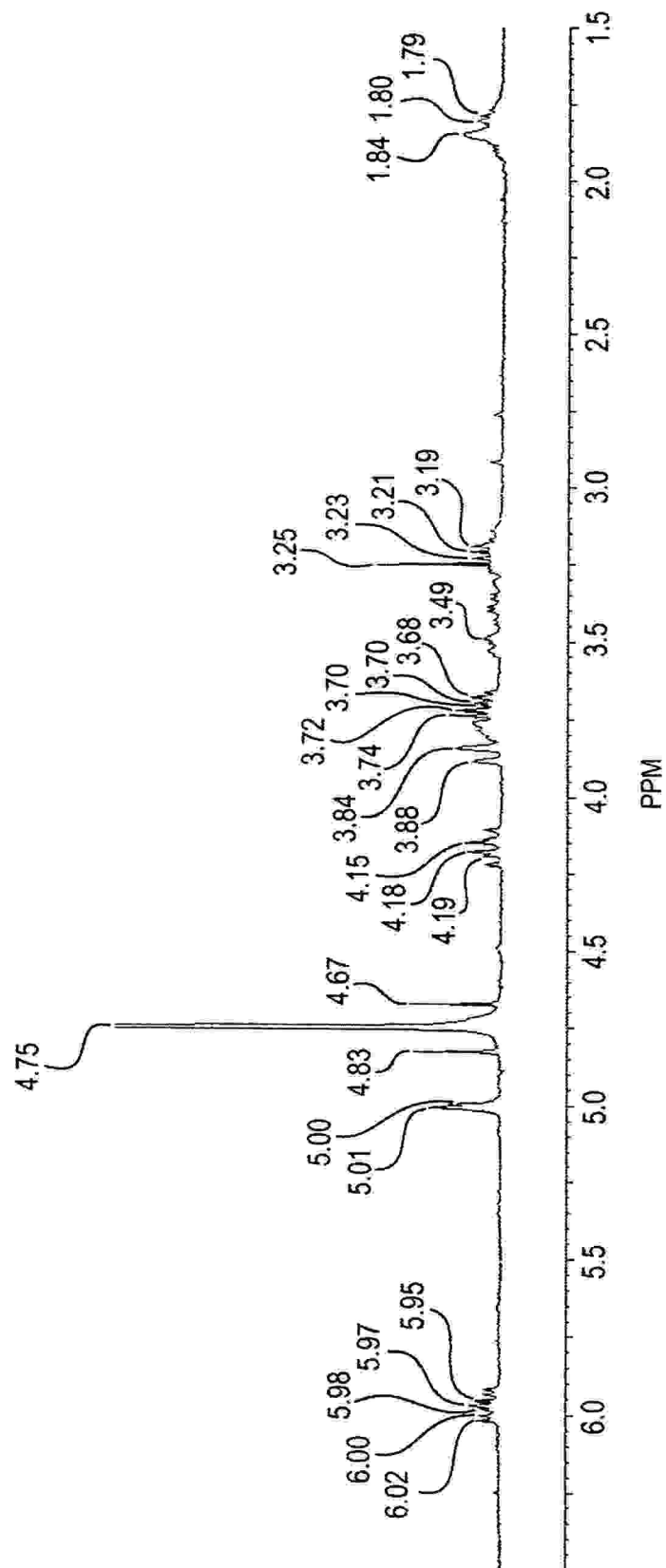


FIG. 13B

COMPOSTO 1a EM D₂O COM d-TFA (t = 72h)

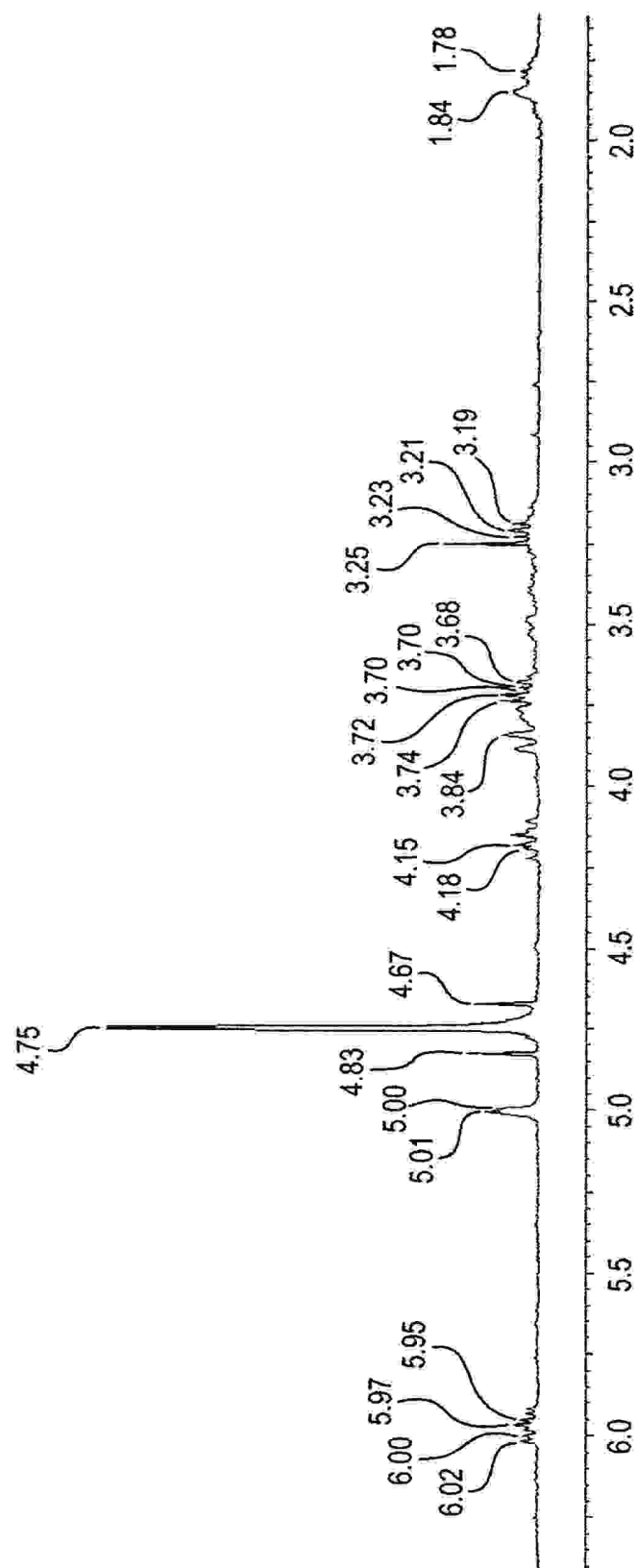


FIG. 13C

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÕES, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E USOS DE 2'-FLÚOR-2'-DESOXITETRA-HIDROURIDINAS"**.

5 A presente invenção refere-se a alguns compostos de derivados de tetra-hidrouridina, a composições farmacêuticas e a kits que compreendem tais compostos e a métodos de fabricação e uso de tais compostos.