



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0614004-1 A2**

(22) Data de Depósito: 20/07/2006
(43) Data da Publicação: 01/03/2011
(RPI 2095)



(51) *Int.Cl.:*
C07H 19/073
A61K 31/7068

(54) Título: **HOMOGENCITABINAS**

(30) Prioridade Unionista: 20/07/2005 AT A 1224/2005

(73) Titular(es): PHARMACON-FORSCHUNG UND BERATUNG
GMBH

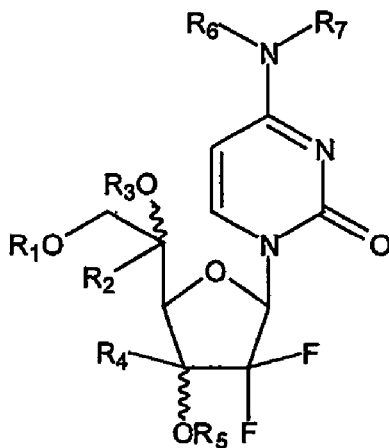
(72) Inventor(es): CHRISTIAN R. NOE, HERMANN KOLLMANN,
KARMIN SAADAT, MUHAMED JASIC

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT AT2006000308 de 20/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/009147 de 25/01/2007

(57) Resumo: Patente de Invenção: HOMOGENCITABINAS. A presente invenção refere-se a homogencitabinas da fórmula geral (2), com os significados dos substituintes indicados na reivindicação 1, a processos para produção das mesmas, ao uso das mesmas para produção da substância ativa gencitabina e ao seu uso para produção de medicamentos para tratamento de doenças proliferativas. Além disso, a presente invenção refere-se a novos compostos intermediários, tais como são usados no processo de acordo com a invenção.

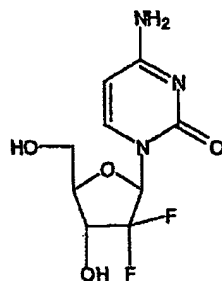


(2)

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**HOMOGEN-CITABINAS**".

A presente invenção refere-se a homogencitabinas, a processos para produção dos mesmos, ao uso dos mesmos para produção da substância ativa gencitabina e uso das mesmas para produção de medicamentos para tratamento de doenças proliferativas. Além disso, a presente invenção refere-se a novos compostos intermediários, tais como encontram utilização no processo de acordo com a invenção.

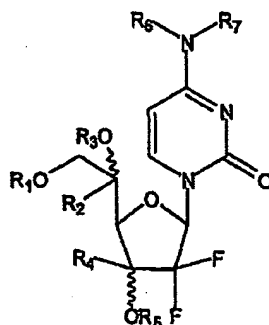
A substância ativa gencitabina da fórmula 1



(1),

entrementes tem se afirmado com sucesso como antimetabólito para o tratamento de câncer. Como a produção desse nucleosídeo duplamente fluorado na parte de açúcar está associada a uma considerável complexidade de síntese, entrementes têm se tornado conhecidos alguns trabalhos que tratam, sobretudo, do aperfeiçoamento da síntese publicada originalmente, que parte do aldeído de glicerina protegido. A etapa central dessa síntese é a nucleosidação de um derivado de pentose fluorado com a nucleobase ativa-da citosina.

Um primeiro objeto da presente invenção são homólogos da gencitabina da fórmula geral 2



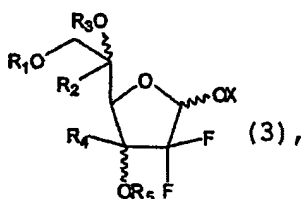
(2),

na qual R₁, R₃ e R₅ significam hidrogênio ou um grupo de proteção hidróxi

apropriado, tais como são conhecidos no estado da técnica, por exemplo, de Protective Groups in Organic Synthesis (Greene, Wuts), 3ª edição, John Wiley & Sons, Inc., páginas 17 a 245, particularmente, um grupo benzoíla, R₂ e R₄ significam, em cada caso, hidrogênio ou alquila, com 1 a 6 átomos de C, e R₆ e R₇ significam, em cada caso, hidrogênio ou um grupo de proteção amino, tais como são conhecidos no estado da técnica, por exemplo, de Protective Groups in Organic Synthesis (Greene, Wuts), 3ª edição, John Wiley & Sons, Inc., páginas 494 a 653, particularmente, acetila, alquilsilanila ou arilalquilsilanila, com 1 a 6 átomos de C na parte alquila, e a linha ondulada significa, em cada caso, as duas configurações possíveis de -OR₃ ou -OR₅, com relação ao corpo básico.

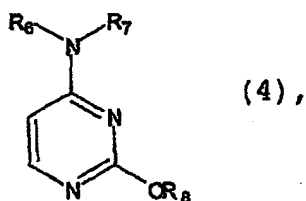
Compostos da fórmula geral 2, particularmente nos quais R₁ a R₇ significam, em cada caso, hidrogênio, são candidatos interessantes como agentes terapêuticos para doenças proliferativas, sendo que o uso das homocitabinas da fórmula geral 2, para produção de medicamentos para tratamento de doenças proliferativas representa um outro objeto da presente invenção. Particularmente, presume-se que compostos da fórmula geral 2 são apropriados para produção de medicamentos para tratamento de NS-CLC (non-small cell lung cancer, carcinoma de pulmão, não de células pequenas), carcinoma de mama, carcinoma de ovário, carcinoma de pâncreas e carcinoma de bexiga, mais precisamente, sozinhos ou em combinação com outras substâncias ativas/medicamentos. Os esquemas terapêuticos estabelecidos, na maioria das vezes, prevêem combinações de diversos citostáticos, por exemplo, no carcinoma de bexiga, combina-se com cisplatina, no carcinoma de ovário, com carboplatina.

Um outro objeto da presente invenção é um processo para produção desses homólogos da gencitabina da fórmula geral 2. Esses compostos podem ser produzidos, por exemplo, por nucleosidação de hexoses fluoradas e, opcionalmente, protegidas, apropriadas, da fórmula geral



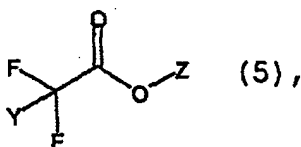
na qual R_1 a R_5 têm o significado acima, X representa hidrogênio ou um grupo de ativação em si conhecido, de preferência, um radical de alquilsulfonila, com 1 a 6 átomos de C na parte de alquila, e a linha ondulada significa, em cada caso, as duas configurações possíveis de OX, $-OR_3$ ou $-OR_5$, com relação ao corpo básico,

com uma citosina dotada de grupos de proteção da fórmula geral 4

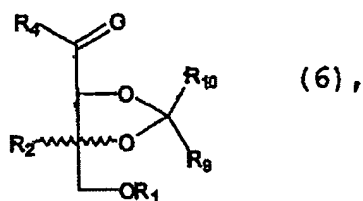


na qual R_6 e R_7 têm os significados indicados acima, sendo que, de preferência, pelo menos um dos dois grupos significa trialkilsilanila ou triarilalkilsilanila, com, em cada caso, 1 a 6 átomos de C na parte de alquila e R_8 é um grupo de saída apropriado, de preferência, igual a R_6 e R_7 , sendo que, subsequentemente, opcionalmente, grupos de proteção eventualmente ainda existentes são dissociados, para obter compostos da fórmula geral (2), sendo que R_1 a R_7 significam, em cada caso, hidrogênio.

As hexoses fluoradas citadas da fórmula geral 3 são compostos novos e também representam um outro objeto da presente invenção. Eles podem ser produzidos, por sua vez, por adição de um componente difluorado em um componente de C4, que com um de seus centros de quiralidade determina a configuração D de acordo com a nomenclatura de carboidratos, de preferência, por adição de um derivado de ácido acético difluorado da fórmula geral 5

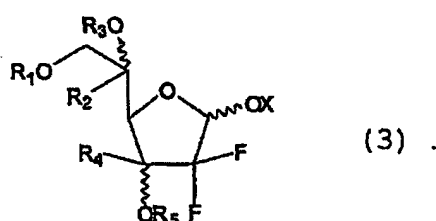


na qual Y significa um grupo de saída apropriado, tal como bromo, cloro ou iodo, ou hidrogênio, e z significa alquila, com 1 a 6 átomos de C, em um derivado protegido de uma L-treose ou D-eritrose da fórmula geral 6



na qual R_1 , R_2 e R_4 estão definidos tal como acima e R_9 e R_{10} significam, em cada caso, hidrogênio, um grupo alquila, com 1 a 3 átomos de C ou fenila.

O produto de adição é subseqüentemente ciclizado para lactona da fórmula geral 3

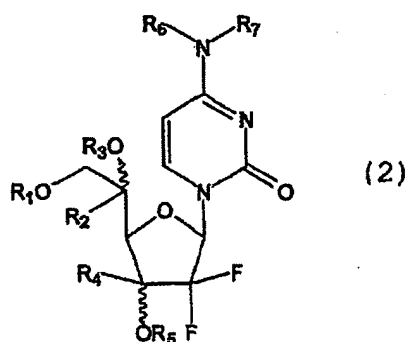


5 na qual R_1 , R_2 , R_4 e R_5 têm o significado indicado acima, R_3 representa hidrogênio e a linha ondulada significa, junto com OX, um grupo ceto.

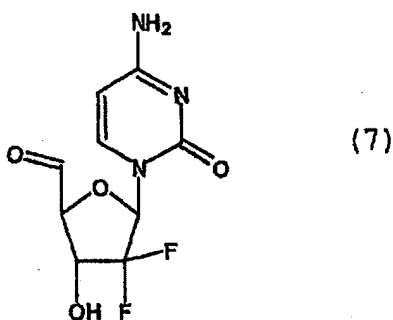
Para produção de homogencitabinas, grupos hidroxila livres dos compostos da fórmula geral 3 são novamente protegidos pelo uso de um grupo de proteção hidróxi, tais como são conhecidos no estado da técnica, por exemplo, de Protective Groups in Organic Synthesis (Greene, Wuts), 3^a edição, John Wiley & Sons, Inc., páginas 17 a 245, de preferência, com um grupo benzoíla, opcionalmente substituído. A lactona protegida é hidrogenada, por exemplo, com ajuda de um hidreto complexo, e, desse modo, transformado no lactol da fórmula geral 3, na qual R_1 , R_3 e R_5 , representam, em cada caso, grupos de proteção hidróxi apropriados, de preferência, grupos benzoíla, opcionalmente substituídos, e X significa hidrogênio, lactol esse que é ativado para a reação de nucleosidação subseqüente, sendo que essa ativação dá-se, de preferência, por introdução de um radical de alquilsulfoni-
 10 la, com 1 a 6 átomos na parte de alquila. O lactol ativado é então reagido
 15 com uma citosina da fórmula geral 4, dotada de grupos de proteção, subseqüentemente, opcionalmente, grupos de proteção eventualmente ainda existentes são dissociados para obter compostos da fórmula geral (2), sendo
 20

que R_1 a R_7 significam, em cada caso, hidrogênio.

Particularmente, os novos compostos da fórmula geral 3 também são bem apropriados como produtos de partida para produção de gencitabina. Para esse fim, o composto da fórmula geral 3, tal como já descrito, é nucleosidada com uma citosina da fórmula geral 4, dotada de grupos de proteção; para um composto da fórmula geral 2, opcionalmente, os grupos de proteção nos grupos hidroxila da parte de açúcar e na citosina são removidos e é obtido um composto da fórmula 2

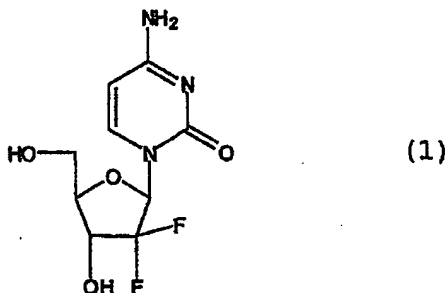


onde R_1 a R_7 significa, em cada caso, hidrogênio e a linha ondulada significa, em cada caso, as duas configurações possíveis de $-OR_3$ ou $-OR_5$, com relação ao corpo básico, o mesmo é então submetido a uma dissociação de glicol para aldeído da fórmula 7



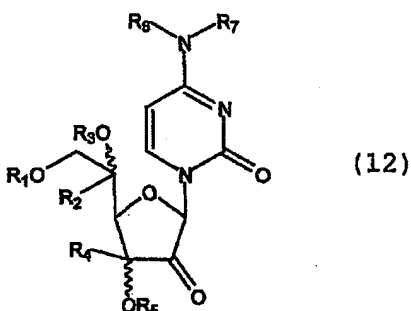
sendo que na dissociação de glicol podem ser usados tanto o β -anômero de compostos da fórmula geral 2, na qual R_1 a R_7 significam, em cada caso, hidrogênio, como também a mistura formada na nucleosidação do α - e β -anômero. A dissociação de glicol é realizada, nesse caso, com os reagentes usuais, de preferência, com um periodato, após o que o grupo aldeído do aldeído 7 é reduzido com um hidreto complexo, de preferência, com boridreto de sódio, para o grupo hidróxi. A redução é realizada do melhor modo em

uma reação de um recipiente, subseqüentemente à dissociação de glicol, com o que é obtida diretamente gencitabina da fórmula 1



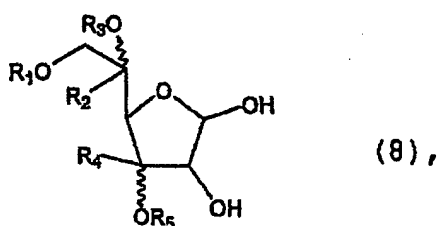
e por recristalização pode ser transformado em um produto de qualidade farmacêutica.

- 5 Um outro objeto da presente invenção é formado por um processo para produção de compostos da fórmula geral 2 por fluoração de nucleosídeos de cetoxose da fórmula geral 12



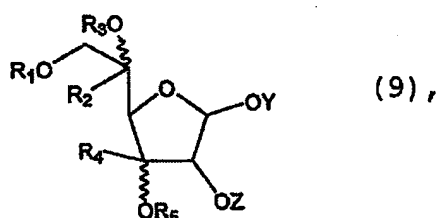
com um agente de fluoração apropriado, de preferência, com DAST (tricloreto sulfúrico de dietilamino), em combinação com HF.

- 10 Também os nucleosídeos de cetoxose da fórmula geral 12 são compostos novos e representam ainda um outro objeto da presente invenção. Os mesmos podem ser produzidos pelo fato de que um composto da fórmula geral 8

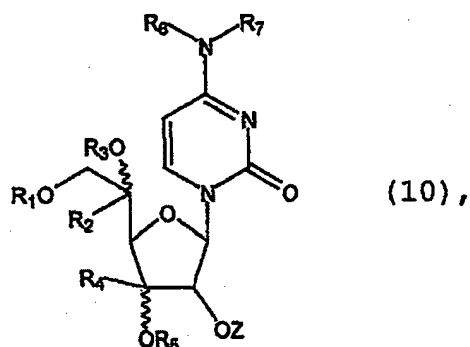


na qual R₁, R₃ e R₅ significam um grupo de proteção hidróxi, tais como são

conhecidos, por exemplo, de Protective Groups in Organic Synthesis (Greene, Wuts), 3ª edição, John Wiley & Sons, Inc., páginas 17 a 245, particularmente, um grupo benzoíla ou acetila, R₂ e R₄ significam, em cada caso, hidrogênio ou alquila, com 1 a 6 átomos de C, e a linha ondulada significa, em cada caso, as duas configurações possíveis de -OR₃ ou -OR₅, com relação ao corpo básico, é dotado nas posições 1 e 2 com grupos de proteção, em si conhecidos, para ativação do grupo lactol, de preferência, com grupos fenoxiacetila, acetila ou benzoíla, com o que o grupo lactol do composto obtido desse modo da fórmula geral 9

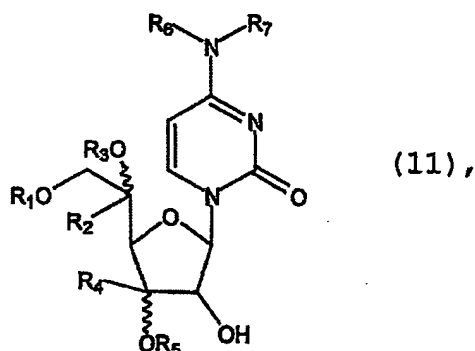


na qual R₁-R₅ têm o significado indicado na fórmula 8 e X e Y representam um grupo de proteção, em si conhecido, apropriado para ativação do grupo lactol, de preferência, um grupo fenoxiacetila, acetila ou benzoíla, é ativado para a nucleosidação. Subseqüentemente, o composto da fórmula geral 9 é reagido com um derivado de citosina da fórmula geral 4, tal como descrito inicialmente, sob obtenção de um composto da fórmula geral 10

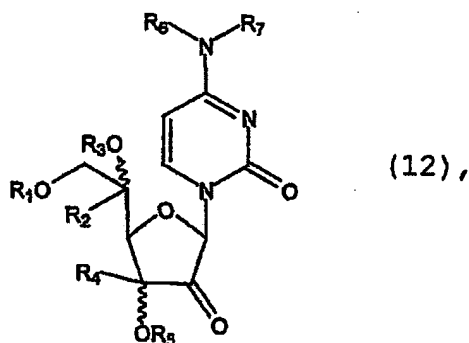


sendo que os respectivos substituintes têm os significados indicados na fórmula 9 ou na fórmula 4. A realização da reação pode dar-se em analogia à nucleosidação já descrita acima. Uma etapa essencial consiste, na seqüência, na dissociação seletiva do grupo de proteção ou de ativação na posição 2 do composto da fórmula geral 10, que é realizada, de preferência, como

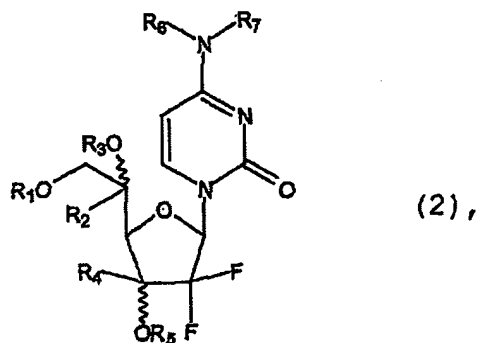
hidrazinólise, sob obtenção de um composto da fórmula geral 11



na qual os substituintes têm os significados indicados na fórmula 10. Por oxidação do grupo hidroxila na posição 2 do composto da fórmula geral 11, que pode ser realizada de acordo com diversos processos conhecidos, tal como oxidação com compostos de cromo ou reação de Swern, mas, de preferência, com ajuda do catalisador TEMPO, é obtido um composto da fórmula geral 12

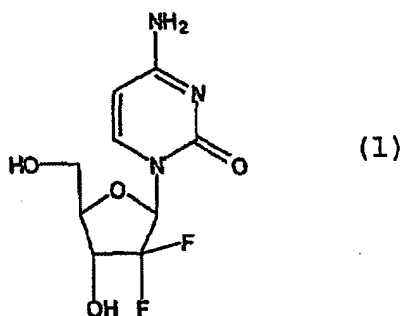


na qual os substituintes têm os significados indicados na fórmula 10. Subseqüentemente, dá-se, finalmente, a difluoração do composto da fórmula geral 12, por exemplo, com ajuda de DAST, para o composto da fórmula geral 2



na qual os substituintes, opcionalmente, após remoção dos grupos de proteção nos grupos hidroxila da parte de açúcar e no radical citosina, têm os significados indicados inicialmente. Entende-se que também o composto da fórmula geral 2 obtido desse modo, tal como já descrito acima, pode ser

5 transformado em gencitabina da fórmula 1



após isto é obtida, por recristalização, gencitabina de qualidade farmacêutica.

A presente invenção é explicada agora por meio dos exemplos abaixo. Nas figuras anexas, as figuras 1a, 1b e 1c representam os espectros de ¹H-RMN da mistura de anômeros do composto (XIII), de uma homogencitabina da fórmula geral 2, na qual R₁ a R₆ representam hidrogênio, e figura 2 representa o espectro de ¹H-RMN da mistura de anômeros do composto (XI-I), de um composto da fórmula geral 2, na qual R₁, R₃ e R₅ significam um grupo benzoíla e R₂ e R₄ são, em cada caso, hidrogênio.

15 Exemplo 1:

2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol-4-benzoato (V)

A uma solução de 17 g de 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol em 34 ml de piridina são adicionados rapidamente a 0°C, 14,76 g de cloreto de benzoíla. Após agitação por 2 horas sob refrigeração, a mistura de reação é misturada com MTBE e H₂O. As fases são separadas, a fase aquosa é misturada com MTBE. As fases orgânicas combinadas são lavadas com solução de NaHCO₃ semi-saturada, lavadas, secadas e concentradas por evaporação. O resíduo é separado por meio de VPC (cromatografia instantânea por vácuo) através de sílica-gel com tolueno/EtOAc (10+1), depois, (1+1). São obtidos 13,7 g de monobenzoato e 10,5 g de dibenzoato.

2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol-4-monozenzoato: Pf: 113-

117°C (0,05 mm Hg).

¹H-RMN (CDCl₃): δ ppm: 8,05-7,38 (m, 5H, Ar-H), 4,55-4,37 (m, 2H, CH₂), 4,29-4,20 (m, 1H, H-3), 4,08-4,00 (m, 1H, H-2), 3,84-3,74 (dd, 2H, CH₂OH), 2,47-2,32 (s, 1H, OH), 1,43 (s, 6H, 2 x CH₃).

5 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol-4-dibenzoato: Pf: 85-86°C;
¹H-RMN (CDCl₃): δ ppm: 8,08-7,39 (m, 10H, Ar-H), 4,63-4,51 (m, 4H, 2 x CH₂), 4,38-4,28 (m, 2H, H-2, H-3), 1,48 (s, 6H, 2 x CH₃).

Exemplo 2:

5-Benzoximetil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbaldeído (VI)

10 a. por meio de reação de Swern

A uma solução de 1,86 g de cloreto de oxalila em 13 ml de diclorometano anidro são adicionados, a -70°C, 1,76 g de DMSO em 10 ml de diclorometano, de tal modo que a temperatura permanece abaixo de -60°C. Após 15 min, é adicionada uma solução de 8,3 g de 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol-4-benzoato (V) em 25 ml de diclorometano anidro, à mesma temperatura, e a solução é agitada por 1 hora a -70°C. São adicionados 8,52 ml de trietilamina/diclorometano (1:1), a uma temperatura abaixo de -60°C. Após 15 min, a refrigeração é removida e a mistura de reação, depois de atingir a temperatura ambiente, é misturada com 40 ml de H₂O. As fases são separadas, a fase aquosa é extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas são lavadas com HCl de 1N, solução de NaHCO₃ de 5% e solução de NaCl saturada, secadas e concentradas por evaporação. São obtidos 2,73 g (91,7%) de 5-benzóxi-metil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbaldeído como óleo amarelo.

25 Pf: 107-109°C (0,05 mm Hg).

¹H-RMN (CDCl₃): δ ppm: 9,83-9,82 (s, 1H, HC=O), 8,06-7,26 (m, 5H, Ar-H), 4,60-4,56 (m, 2H, CH₂), 4,47-4,34 (m, 1H, CH), 4,33 (m, 1H, CH), 1,51-1,49 (s, 3H, CH₃), 1,45-1,42 (s, 3H, CH₃).

b. por meio de cromoxidação

30 Uma solução de 1,5 g de 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol-4-benzoato (V) em diclorometano seco é misturada com 5,6 g de piridina e 2,6 g de trióxido de cromo. Após 3 horas de agitação à TA, a mistura de rea-

ção é diluída com MTBE, filtrada através de Celite, concentrada por evaporação e secada. São obtidos 0,7 g de 5-benzoximetil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbaldeído como óleo amarelo-claro.

Exemplo 3:

5 5-Benzoximetil- α,α -difluor- β -hidróxi-2,2-dimetil-4-[1,3]-dioxolano-éster etílico de ácido propânico (VII)

A uma solução de 18,9 g de 5-benzoximetil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carbaldeído (VI) e 13 g de bromo-éster etílico de ácido difluoracético em 240 ml de THF anidro/éter dietílico (1:1), são adicionados 4,2 g de pó de zinco ativado. A mistura de reação é aquecida no banho de ultra-som por 4 horas para temperatura de refluxo. Subseqüentemente, são adicionados 240 ml de HCl a 0,5 N e a fase aquosa é extraída três vezes com MTBE. As fases orgânicas combinadas são lavadas com solução de NaHCO₃ de 5%, secadas através de NaSO₄, filtradas e concentradas por evaporação. São obtidos 7,85 g de produto oleoso.

¹H-RMN (CDCl₃): δ ppm: 8,07-7,42 (m, 5H, Ar-H), 4,69-4,67/4,50-4,62 (m, 2H, CH₂), 4,44-4,41 (m, 1H, CH), 4,40-4,23 (m, 3H, CH₂, CH), 4,09-4,05 (t, 1H, CH), 1,40-1,38 (d, 6H, 2 x CH₃), 1,37-1,34 (m, 3H, CH₃).

Exemplo 4:

20 1-(4,4-Difluor-tetraidro-3-hidróxi-5-oxo-2-furil)-1,2-etandiol-2-benzoato (VIII)

Uma solução de 5,9 g de 5-benzoximetil- α,α -difluor- β -hidróxi-2,2-dimetil-4-[1,3]-dioxolano-éster etílico de ácido propânico (VII) em 30 ml de acetonitrila é misturada com 1,5 g de H₂O e 0,4 g de TFA e aquecida por 3 horas sob refluxo. A acetonitrila é removida por destilação e tolueno é adicionado. Aquece-se por 14 h sob refluxo e separação de água. O solvente é removido por destilação no vácuo e o resíduo é recristalizado de diclorometano. São obtidos 2,4 g de cristais incolores (Pf. 110°C).

¹H-RMN (d₄-MeOH): δ ppm: 8,08-7,48 (m, 5H, Ar-H), 4,61-4,54 (m, 1H, H-3), 4,50-4,42 (m, 3H, 2 x H-6, H-4), 4,22-4,19 (m, 1H, H-5).

Exemplo 5:1-(4,4-Diflúor-tetraidro-3-hidróxi-5-oxo-2-furil)-1,2-etandiol-1,2,3'-tribenzoato (IX)

A uma solução de 1,95 g de 1-(4,4-diflúor-tetraidro-3-hidróxi-5-oxo-2-furil)-1,2-etandiol-2-benzoato (VIII), 1,95 g de piridina e 0,16 g de dimetilaminopiridina (DMAP) em acetato etílico são adicionados, em gotas 2,13 g de cloreto de benzoíla em acetato etílico, à temperatura de refluxo. Após mais 3 horas de aquecimento sob refluxo, a mistura de reação é resfriada para TA, diluída com acetato etílico e extraída com água. A fase aquosa é reextraída com acetato etílico, as fases orgânicas combinadas com extraídas, sucessivamente, com solução de HCl a 1N diluída e com solução de bicarbonato de sódio saturada, secadas e concentradas por evaporação. São obtidos 3 g de óleo.

¹H-RMN (CDCl₃): δ ppm: 8,04-7,39 (m, 15H, 3 x Ar-H), 5,99-5,98 (m, 1H, H-5), 5,76-5,73 (m, 1H, H-3), 5,15-5,14 (s, 1H, H-4), 4,79-4,76 (m, 2H, 2 x H-6).

Exemplo 6:5-[[1,2-Bis(benzilóxi)etil]-3,3-diflúor-tetraidrofuran-2,4-diol-4-benzoato (X)

A uma solução de 3 g de 1-(4,4-diflúor-tetraidro-3-hidróxi-5-oxo-2-furil)-1,2-etandiol-1,2,3'-tribenzoato (IX) em 10 ml de THF e 40 ml de éter dietílico são adicionados, em gotas, a 0°C, 2,1 g de lítioalumínio-triterc-butilalumínio-hidreto (solução de 1M em THF). Após agitação por 2 horas, acidifica-se com HCl a 1N, sob refrigeração. A solução é diluída com MTBE e as fases são separadas. A fase aquosa é novamente extraída com MTBE, as fases orgânicas combinadas são neutralizadas com solução de NaHCO₃ a 5%, secadas e concentradas por evaporação. São obtidos 2,71 g de óleo amarelo-claro.

¹H-RMN (CDCl₃): δ ppm: 7,61-7,26 (m, 15H, 3 x Ar-H), 6,01-4,95/5,47-5,43 (m, 1H, H-3), 5,93-5,91/5,70-5,67 (m, 1H, H-5), 5,42/5,28 (d, 1H, H-1), 4,79-4,58 (m, 3H, H-4, 2 x H-6).

Exemplo 7:5-[[1,2-Bis(benzilóxi)]etil]-3,3-diflúor-tetraidrofurano-2,4-diol-2-metansulfonato-4-benzoato (XI)

Uma solução de 3,3 g de 5-[[1,2-bis(benzilóxi)]etil]-3,3-diflúor-tetraidrofurano-2,4-diol-4-benzoato (X) em diclorometano anidro é misturada lentamente, a 0°C, com 0,98 g de trietilamina e, subseqüentemente, com 0,89 g de cloreto de metansulfonila e, depois, agitada por 2 horas à temperatura ambiente. A mistura de reação é diluída com diclorometano e extraída, sucessivamente, com HCl a 1N e solução de NaHCO₃ a 5%. A fase orgânica é secada e concentrada por evaporação. São obtidos 3,44 g de produto oleoso.

¹H-RMN (CDCl₃): δ ppm: 8,14-7,34 (m, 15H, 3 x Ar-H), 6,19-6,18/6,08-6,06 (d, 1H, H-1), 5,99-5,79 (m, 2H, H-3, H-5), 5,75-5,73 (q, 1H, H-1), 5,57-5,47 (m, 1H, H-3), 4,93-4,92/4,79-4,76 (m, 1H, H-4), 4,69;4,64 (m, 2H, 2 x H-6), 3,16/3,15 (s, 3H, CH₃).

15 Exemplo 8:4-Amino-1-{5-[[1,2-Bis(benzilóxi)]etil]-4-(benzoilóxi)-3,3-diflúor-tetraidro-2-furanil}-2(1H)-pirimidinona (XII) e4-Acetilamino-1-{5-[[1,2-bis(benzoilóxi)]-etil]-4-(benzoilóxi)-3,3-diflúor-tetraidro-2-furanil}-2(1H)-pirimidinona (XIIa)20 a. Bis(trimetilsilil)-N-acetilcitosina

Uma suspensão de N-acetilcitosina, hexametildissilazano e sulfato de amônio é aquecida por 5 horas sob refluxo. Subseqüentemente, hexametildissilazano em excesso é removido por destilação e o produto é destilado. São obtidos 0,7 g de produto como óleo amarelo-claro, Bp: 150°C/0,16 mm Hg.

b. Nucleosidação

Uma solução de 0,54 g de bis(trimetilsilil)-N-acetilcitosina em dicloroetano é agitada com 0,41 g de ácido trifluormetansulfônico-éster trimetilsilílico por 1 hora, à temperatura ambiente, misturada com 5-[[1,2-bis(benzilóxi)]etil]-3,3-diflúor-tetraidrofurano-2,4-diol-2-metansulfonato-4-benzoato (XI) e aquecida por 16 horas sob refluxo. A mistura de reação é diluída com dicloroetano e extraída, inicialmente com água, subseqüentemente, com so-

lução de bicarbonato de sódio de 5%. A fase orgânica é secada e concentrada por evaporação. O produto bruto é separado através de VFC. São obtidos 48 mg de 4-acetilamino-1-{5-[[1,2-Bis(benzoilóxi)]etil]-4-(benzoilóxi)-3,3-diflúor-tetraidro-2-furanil}-2(1H)-pirimidinona e 287 mg de 4-amino-1-{5-
 5 [[1,2-bis(benzoilóxi)]-etil]-4-(benzoilóxi)-3,3-diflúor-tetraidro-2-furanil}-2(1H)-pirimidinona como mistura de anômeros. A mistura também pode ser usada não separada na reação seguinte.

¹H-RMN (mistura de anômeros v. XII): (CDCl₃): δ ppm: 8,10-7,85 (m, 6H, 3 x benzoil-H-2,6); 7,62-7,35 (m, 10H, benzoil-H-3,4,5, H-6), 6,77-6,59 (m, 1H, H-1'), 5,94-5,92/5,89-5,86 (m, 2H, H-5, H-5'), 5,82-5,77/5,67 (m, 1H, H-3'), 4,86 (m, 1H, H-4'), 4,78-4,64 (m, 3H, H-4'), 2 x H-6'), compare também as figuras 1a, 1b e 1c.

Exemplo 9:

4-Amino-1-{5-[[1,2-diidróxi]etil]-3,3-diflúor-tetraidro-4-hidróxi-2-furanil}-2(1H)-pirimidinona (XIII) e
 15 4-Acetilamino-1-{5-[(1,2-diidróxi)]-etil}-3,3-diflúor-tetraidro-4-hidróxi-2-furanil}-2(1H)-pirimidinona (XIIIa)

87 mg de uma mistura de 4-amino-1-{5-[[1,2-bis(benzoilóxi)]-etil]-4-(benzoilóxi)-3,3-diflúor-tetraidro-2-furanil}-2(1H)-pirimidinona (XII) e 4-acetilamino-1-{5-[[1,2-Bis(benzilóxi)]etil]-4-(benzoilóxi)-3,3-diflúor-tetraidro-2-furanil}-2(1H)-pirimidinona (XIIa) são agitados com 7n NH₃ em metanol por 16 horas, à TA e, subseqüentemente, concentrados por evaporação até a secagem. O resíduo é incorporado em água e extraído com éter dietílico. A fase aquosa é concentrada por evaporação no vácuo. São obtidos 49 mg de óleo marrom-claro.

¹H-RMN (mistura de anômeros):(MeOD): δ ppm:8,00=7,98/7,63-7,61 (m, 1H, H-6), 6,39-6,36/6,20-6,17 (m, 1H, H-1'), 5,96-5,90 (m, 1H, H-5), 4,58-4,52/4,36-4,30 (m, 1H, H-3'), 4,29-4,26/3,99-3,97 (m, 1H, H-4'), 3,86-3,83/3,76-3,73 (m, 1H, H-5'), 3,72-3,65 (m, 2H, 2 x H-6'), compare também a
 30 figura 2.

Exemplo 10:Gencitabina x HCl

A uma solução de 0,08 g de uma mistura de 4-amino-1-{5-[[1,2-diidróxi]etil]-3,3-diflúor-tetraidro-4-hidróxi-2-furanil}-2(1H)-pirimidinona (XIII) e
 5 4-acetilamino-1-{5-[(1,2-bis(benzoilóxi))-etil]-3,3-diflúor-tetraidro-4-hidróxi-2-furanil}-2(1H)-pirimidinona (XIIIa) em metanol é adicionada, em gotas, sob refrigeração com gelo, uma solução de 0,1 g de periodato de sódio em água e agitada, ainda, por 15 min sob refrigeração com gelo, depois, 1 h à temperatura ambiente. Subseqüentemente, são adicionados, sob refrigeração com
 10 gelo, 0,02 g de boridreto de sódio e, depois de 15 min, agita-se ainda por uma hora, à temperatura ambiente. O sólido é separado por filtração, o produto de filtração é neutralizado com 5n de HCl em i-propanol e concentrado por evaporação até a secagem, incorporado em DCM/MeOH (4+1) e filtrado através de sílica-gel. São obtidos 0,06 g de gencitabina x HCl. Para purificação
 15 ção adicional, recristaliza-se em acetona/água. Fp: (271-76, dec.)

¹H-RMN (MeOD): δ ppm: 8,09-8,07/7,68-7,85 (m, 1H, H-6), 6,35-6,32/6,22-6,19 (m, 1H, H-1'), 6,09-6,05 (m, 1H, H-5), 4,46-4,38/4,33-4,25 (m, 1H, H-3'), 3,96-3,93/3,81-3,78 (m, 1H, H-4'), 3,72-3,61 (m, 1H, H-5').

Agora, é descrita detalhadamente a síntese alternativa do composto 4-amino-1-{5-[[1,2-bis(benzoilóxi))-etil]-4-(benzoilóxi)-3,3-diflúor-tetraidro-2-furanil}-2(1H)-pirimidinona (XII), compare o exemplo 8:

1,2-Isopropilideno-3,5,6-tribenzoil-alofuranose (XV)

8,04 g de 1,2-isopropilideno-3-benzoil-alofuranose (XIV) são dissolvidos com 0,25 g de DMAP em 90 ml de diclorometano/piridina 2:1 v/v.
 25 Sob atmosfera de argônio são adicionados, em gotas, 6,6 ml de cloreto de benzoíla e agitados por 24 horas à temperatura ambiente. A reação é resfriada bruscamente com 20 ml de MeOH. A mistura é diluída com água. A fase orgânica é lavada 2 vezes com 40 ml de água, secada através de NaSO₄ e concentrada por evaporação. O resíduo é dissolvido em 60 ml de diclorometano, lavado 2 vezes com H₂SO₄ a 1N e 2 vezes com 40 ml de NaHCO₃ saturado.
 30 A fase orgânica é secada com Na₂SO₄ e o solvente é removido por rotação. São obtidos 12,2 de produto como pó branco.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ ppm: 8,01-7,77 (m, 6H, 3 x benzoíla-H-2,6); 7,35-7,20 (m, 9H, 3 x benzoíla-H-3,4,5); 5,82 (d, 1H, H-1); 5,72 (m, 1H, H-2); 5,09 (m, 1H, H-3); 4,95 (m, 1H, H-5); 4,60-4,56 (m, 3H, 2 x H-6, H-4); 1,49 e 1,25 (s, 6H, 2 x isopropilideno- CH_3).

5 3,5,6-Tribenzoil-alofuranose (XVI)

(Dissociação de cetal)

1,34 g de 1,2-isopropilen-3,5,6-tribenzoil-alofuranose (XV) (2,52 mmols), produzido de acordo com o exemplo acima, são dissolvidos em 10 ml a HCl de 0,1 N/acetonitrila e agitados por 2,5 horas a 50°C. O solvente é removido por evaporação, o resíduo é incorporado em diclorometano e lavado 2 x com água. A fase orgânica é secada através de Na_2SO_4 , separada por filtração e o solvente é evaporado. A mistura obtida é separada cromatograficamente (agente de extração DCM/EtOAc 3:1). São obtidos 600 mg de produto como sólido branco.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ ppm = 8,01-7,91 (m, 6H, 3 x benzoíla-H-2,6); 7,70-7,23 (m, 9H, 3 x benzoíla-H-3,4,5); 5,70-5,61 (m, 1H, H-1); 5,56-5,45 (m, 2H, H-3, H-5); 4,71-4,38 (m, 3H, 2 x H-6, H-2); 4,36 (t, 1H, H-4).

Exemplo 11:

4,5,6-Tribenzoil-1,2-di(fenoxiacetil)-alo-furanose (SVII)

20 Uma solução de 184 mg de 3,5,6-tribenzoil-alofuranose (XVI) em 4 ml de piridina é misturada, em gotas, a 0°C, sob atmosfera de argônio, com 127 mg de cloreto de fenoxiacetil e agitada por uma hora. A reação é resfriada bruscamente com 0,5 ml de metanol. Após a adição de 10 ml de tolueno, concentra-se por evaporação no vácuo. O resíduo é cromatografado com éter de petróleo/acetato etílico 3:1 - 1:1 através de 15 g de sílica-gel. São obtidos 224 mg de um óleo amarelado.

25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ ppm: 8,03-7,96 (m, 6H, 3 x benzoíla-H-2,6); 7,60-6,40 (m, 19H, 3 x benzoíla-H-3,4,5, 2 x fenoxiacetila-H-2,3,4,5,6); 6,77 (m, 1H, H-1'); 5,92-5,70 (3H, m, H-2', H-3', H-5'); 4,70-4,32 (m, 7H, H-4', 2 x fenoxiacetil- CH_2 , 2 x H-6').

30

Exemplo 12:1-[3,5,6-Tribenzoil-2-fenoxiacetil-alofuranosil]-N-acetil-citosina (XVIII) (nucleosidação)

Para produção de um derivado de citosina protegido, uma suspensão de 30,5 mg de N-acetilcitosina em 3 ml de dicloroetano anidro é misturada com 152,5 mg de bistrimetilsililacetamida e aquecida sob refluxo, sob atmosfera de argônio, sob agitação, até a clarificação completa da solução. Subseqüentemente, é adicionada, em gotas, uma suspensão de 200 mg de 3,5,6,-tribenzoil-1,2-di(fenoxiacetil)-alofuranose (XVII) em 3 ml de dicloroetano seco à solução resfriada para 50°C. Após a adição em gotas de 100 mg de trifluormetilsililtrifluormetansulfonato, agita-se por 16 h a 80°C. A mistura de reação é distribuída entre diclorometano e solução de NaHCO₃ aquosa, saturada. Depois, a fase orgânica é lavada várias vezes com água e solução de NaCl. As fases orgânicas combinadas são secadas através de Na₂SO₄, filtradas e concentradas no vácuo. A mistura de reação é purificada adicionalmente por meio de cromatografia instantânea por vácuo (DCM-MeOH (9:1)). São obtidos 185 g da mistura de anômeros. O produto pode ser usado na reação seguinte, sem purificação adicional.

¹H-RMN (CDCl₃): δ ppm: 9,76 (s, 1H, NH); 8,13-7,85 (m, 6H, 3 x benzoíla-H-2,6); 7,58-6,89 (m, 13H, 3 x benzoíla-H-3,4,5; fenoxiacetil-H-2,4,6, H-6); 6,86 (m, 1H, H-1'); 6,74 (m, 2H, fenoxiacetil-H,3,5); 6,15-5,80 (m, 4H, H-5, H-5', H-3, H-2'); 4,91-4,43 (m, 5H, fenoxiacetil-CH₂, H-4', 2 x H-6'); 2,42 (s, 3H, N-acetil-CH₃).

Exemplo 13:25 1-[3,4,5,6-tribenzoil-alofuranosil]-citosina (XIX) (saponificação seletiva)

A uma solução de 80 mg de 1-[3,5,6-tribenzoil-2-fenoxiacetil-alofuranosil]-N-acetil-citosina (XVIII) em 1,5 ml de uma mistura de ácido acético-piridina (1:4 v/v) são adicionados, em gotas, sob uma atmosfera de argônio, 17 mg de monidrato de hidrazina como solução de 5 por cento em ácido acético-piridina. A solução é agitada por 15 horas a 70-75°C. Subseqüentemente, são adicionados, em gotas, 2 ml de acetona, a mistura de reação é diluída com diclorometano e lavada várias vezes com água. As fases orgâni-

cas combinadas são secadas através de sulfato de sódio, filtradas e concentradas por evaporação. Depois de cromatografia instantânea por vácuo (agente de extração: diclorometano com 1% a 4% de MeOH), são obtidos 53 mg de produto como óleo.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ ppm - 8,14-7,96 (m, 6H, 3 x benzoíla-H-2,6); 7,64-7,26 (m, 10H, 3 x benzoíla-H-3,4,5, H-6); 6,91-6,77 (m, 1H, H-1'); 5,89-5,61 (m, 3H, H-5, H-3, H-5'); 4,97-4,43 (m, 4H, H-2', H-4', 2 x H-6').

Exemplo 14:

- 10 4-Amino-1-{5-[1,2-bis(benzoilóxi)]etil}-4-(benzoilóxi)-tetraidro-3-oxo-2-furanil}-2(1H)-pirimidinona (XX) (oxidação)

- 80 mg de 1-[3,5,6-tribenzoil-alofuranosil]-citosina (XIX) são misturados com 1,2 mg de TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxila) e dissolvidos em 5 ml de diclorometano. A solução é refrigerada no banho de água gelada para 0-5°C. 1,8 mg de brometo de potássio são dissolvidos em 0,25 ml de H_2O e adicionados, em gotas, à mistura. NaOCl é ajustado com NaHCO_3 para pH 9,5 e 0,26 ml do mesmo são adicionados, em gotas, lentamente, sob controle de temperatura. Agita-se mais 10 minutos no banho de água gelada. Por controle de DC (DCM/MeOH 9:1) é observada a reação completa. A fase orgânica é concentrada por evaporação, são obtidos 70 mg de produto como óleo.
- 15
- 20

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ ppm: 8,02-7,82 (m, 6H, 3 x benzoíla-H-2,6); 7,83-7,30 (m, 10H, 3 x benzoíla-3,4,5, H-6, H-5); 6,90-6,59 (m, 1H, H-1'); 6,08-5,56 (m, 3H, H-5, H-5', H-3'); 4,87-4,71 (m, 3H, 2 x H-6', H-4').

Exemplo 15:

- 25 4-Amino-1-{5-[[1,2-bis(benzoiloxi)]etil]-4-(benzoiloxi)-3,3-diflúor-tetraidro-2-furanil}-2(1H)-pirimidinona (XII) (fluoração)

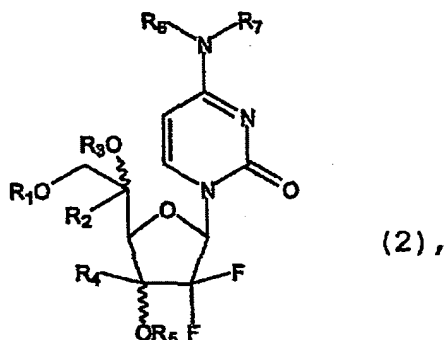
- 100 mg de 4-amino-1-{5-[[1,2-bis(benzoilóxi)]etil]-4-(benzoilóxi)-tetraidro-3-oxo-2-furanil}-2(1H)-pirimidinona (XX) são dissolvidos em 1 ml de diclorometano. Agita-se à temperatura ambiente, subseqüentemente, são adicionados, em gotas, 20 mg de DAST (tricloreto sulfúrico de dietilamino). Após a adição completa, é adicionado piridin-HF (cerca de 30 μl). A mistura é agitada por 48 horas à temperatura ambiente, após isto são obtidos 39 mg
- 30

de produto como óleo.

O ^1H -RMN (CDCl_3) do composto (XII) produzido de acordo com o exemplo 15 correspondeu ao do composto (XII) produzido de acordo com o exemplo 8, compare, também, a figura 2.

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos da fórmula geral 2

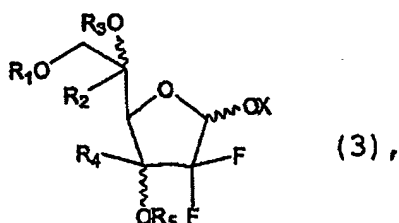


na qual R₁, R₃ e R₅ significam hidrogênio ou um grupo de proteção hidróxi apropriado, particularmente, um grupo benzoíla, R₂ e R₄ significam, em cada caso, hidrogênio ou alquila, com 1 a 6 átomos de C, e R₆ e R₇ significam, em cada caso, hidrogênio ou um grupo de proteção amino, e a linha ondulada significa, em cada caso, as duas configurações possíveis de -OR₃ ou -OR₅, com relação ao corpo básico.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R₁, R₃ e R₅ significam hidrogênio ou um grupo benzoíla, R₂ e R₄ significam, em cada caso, hidrogênio, e R₆ e R₇ significam, em cada caso, hidrogênio, acetila, alquilsilanila ou arilalquilsilanila, com 1 a 6 átomos de C na parte de alquila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R₁ a R₇ significam, em cada caso, hidrogênio.

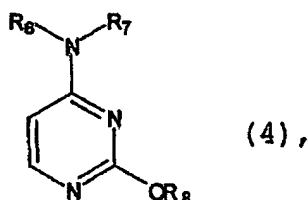
4. Processo para produção de compostos da fórmula geral 2 como definidos em uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que um composto da fórmula geral 3



na qual R₁ a R₅ têm o significado indicado na reivindicação 1, X representa hidrogênio ou um grupo de ativação em si conhecido, e a linha ondulada

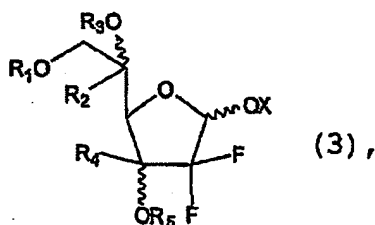
significa, em cada caso, as duas configurações possíveis de OX, -OR₃ ou -OR₅, com relação ao corpo básico,

é reagido com uma citosina dotada de grupos de proteção da fórmula geral 4



- 5 na qual R₆ e R₇ têm os significados indicados na reivindicação 1 e R₈ é um grupo de saída apropriado, sendo que, subseqüentemente, opcionalmente, grupos de proteção eventualmente ainda existentes são dissociados, para obter compostos da fórmula geral (2), na qual R₁ a R₇ significam, em cada caso, hidrogênio.
- 10 5. Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que X significa um radical de alquilsulfonila, com 1 a 6 átomos de C na parte de alquila e pelo menos um de R₆ e R₇ significam trialquilsilanila ou triarilalquilsilanila, com, em cada caso, 1 a 6 átomos de C na parte de alquila.
- 15 6. Processo de acordo com a reivindicação 4 ou 5, caracterizado pelo fato de que R₈ é igual a R₆ e R₇.

7. Compostos da fórmula geral 3



- na qual R₁ a R₅ têm o significado indicado na reivindicação 1, X representa hidrogênio ou um grupo de ativação em si conhecido, e a linha ondulada significa, em cada caso, as duas configurações possíveis de OX, -OR₃ ou -OR₅, com relação ao corpo básico, ou a linha ondulada, junto com OX, representa um grupo ceto.
- 20

8. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que R₁ significa um grupo de proteção hidróxi apropriado, R₂ a R₅ representam hidrogênio e a linha ondulada, junto com OX, representa um grupo ceto.

5 9. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que R₁ significa um grupo benzoíla.

10. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que R₁, R₃ e R₅ significam grupos de proteção hidróxi e a linha ondulada, junto com OX, representa um grupo ceto.

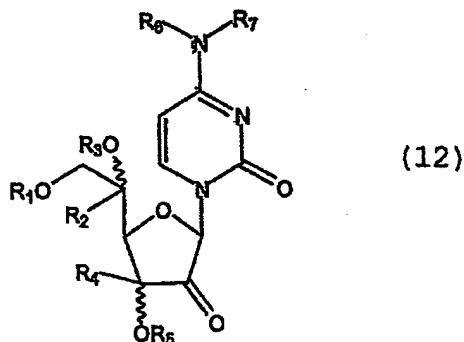
10 11. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que R₁, R₃ e R₅ significam grupos de proteção hidróxi e X representa hidrogênio.

12. Composto de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que R₁, R₃ e R₅ significam um grupo benzoíla.

15 13. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que R₁, R₃ e R₅ significam grupos de proteção hidróxi e X representa um grupo de ativação.

20 14. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que R₁, R₃ e R₅ significam um grupo benzoíla e X representa um radical de alquilsulfonila, com 1 a 6 átomos de C na parte de alquila.

15. Processo para produção de compostos da fórmula geral 2 como definidos em uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que um composto da fórmula geral 12



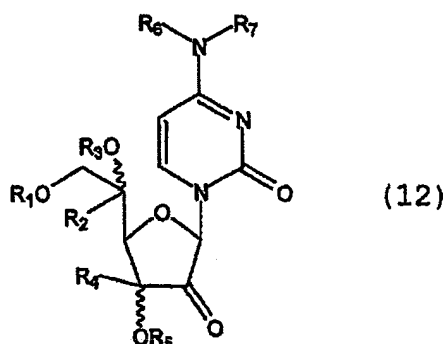
na qual R₁ a R₇ têm o significado indicado na reivindicação 1, e a linha ondu-

lada significa, em cada caso, as duas configurações possíveis de OX, -OR₃ ou -OR₅, com relação ao corpo básico, é fluorado com um agente de fluoração apropriado, sendo que, subseqüentemente, opcionalmente, grupos de proteção eventualmente ainda existentes, são dissociados, para obter compostos da fórmula geral (2), na qual R₁ a R₇, significam, em cada caso, hidrogênio.

16. Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a fluoração dá-se com DAST (triclóreto sulfúrico de dietilamino), em combinação com HF.

10 17. Processo de acordo com uma das reivindicações 15 e 16, caracterizado pelo fato de que R₁, R₃ e R₅ significam um grupo benzoíla e R₂, R₄, R₆ e R₇ significam, em cada caso, hidrogênio.

18. Composto da fórmula geral 12



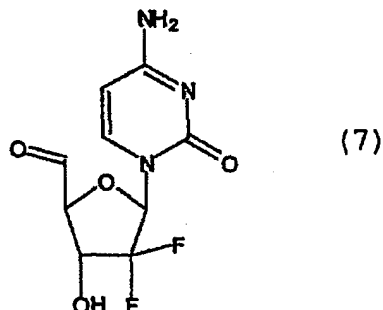
15 na qual R₁ a R₇ têm o significado indicado na reivindicação 1, e a linha ondulada significa, em cada caso, as duas configurações possíveis de OX, -OR₃ ou -OR₅, com relação ao corpo básico.

19. Composto de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que R₁, R₃ e R₅ significam um grupo benzoíla e R₂, R₄, R₆ e R₇ significam, em cada caso, hidrogênio, e pelo menos um de R₆ e R₇ significa hidrogênio, trialkilsilanila ou triarilalkilsilanila, com, em cada caso, 1 a 6 átomos de C na parte de alquila.

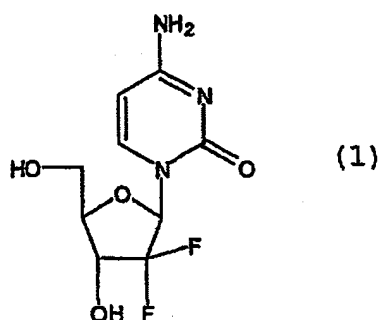
20. Composto de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que R₆ e R₇ representam, ambos, hidrogênio.

21. Processo para produção de gencitabina, caracterizado pelo fato de que um composto como definido em uma das reivindicações 1 a 3,

opcionalmente desprotegido, e é submetido a uma dissociação de glicol, em si conhecida, para o aldeído da fórmula geral 7



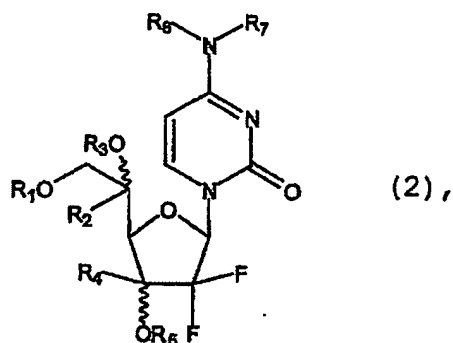
após o que o grupo aldeído do aldeído 7 é reduzido com um hidreto complexo, com o que é obtida gencitabina da fórmula 1



- 5 22. Processo de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que a dissociação de glicol é realizada com um periodato.
23. Processo de acordo com uma das reivindicações 21 ou 22, caracterizado pelo fato de que a redução é realizada com boridreto de sódio.
24. Processo de acordo com uma das reivindicações 21 a 23, caracterizado pelo fato de que na dissociação de glicol é usado o β -anômero puro de compostos da fórmula geral 2, na qual R_1 a R_7 significam, em cada caso, hidrogênio.
- 10 25. Processo de acordo com uma das reivindicações 21 a 23, caracterizado pelo fato de que na dissociação de glicol é usada uma mistura dos α - e β -anômeros de compostos da fórmula geral 2, na qual R_1 a R_7 significam, em cada caso, hidrogênio.
- 15 26. Processo de acordo com uma das reivindicações 21 a 23, caracterizado pelo fato de que a redução é realizada em uma reação de um

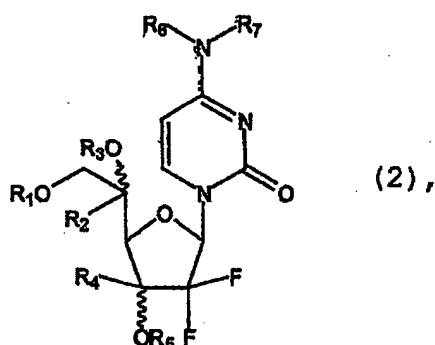
recipiente, em seguida à dissociação de glicol.

27. Uso de um composto da fórmula geral 2



na qual R₁, R₃ e R₅ significam hidrogênio, R₂ e R₄ significam, em cada caso, hidrogênio ou alquila, com 1 a 6 átomos de C, e R₆ e R₇ significam, em cada caso, hidrogênio ou acetila e a linha ondulada significa, em cada caso, as duas configurações possíveis de -OR₃ ou -OR₅ em relação ao corpo básico, para produção de um medicamento para tratamento de doenças proliferativas, particularmente, para tratamento de NSCLC (non-small cell lung cancer, carcinoma de pulmão, não de células pequenas), carcinoma de mama, carcinoma de ovário, carcinoma de pâncreas e carcinoma de bexiga, mais precisamente, sozinhos ou em combinação com outras substâncias ativas/medicamentos.

28. Uso de um composto da fórmula geral 2



na qual R₁ a R₇ significam, em cada caso, hidrogênio e a linha ondulada significa, em cada caso, as duas configurações possíveis de -OR₃ ou -OR₅ em relação ao corpo básico, para produção de um medicamento para tratamento de doenças proliferativas, particularmente, para tratamento de NSCLC (non-small cell lung cancer, carcinoma de pulmão, não de células pequenas), carcinoma de mama, carcinoma de ovário, carcinoma de pâncreas e

carcinoma de bexiga, mais precisamente, sozinhos ou em combinação com outras substâncias ativas/medicamentos.

019005893 In MeOD (Proton), 28.4.2005

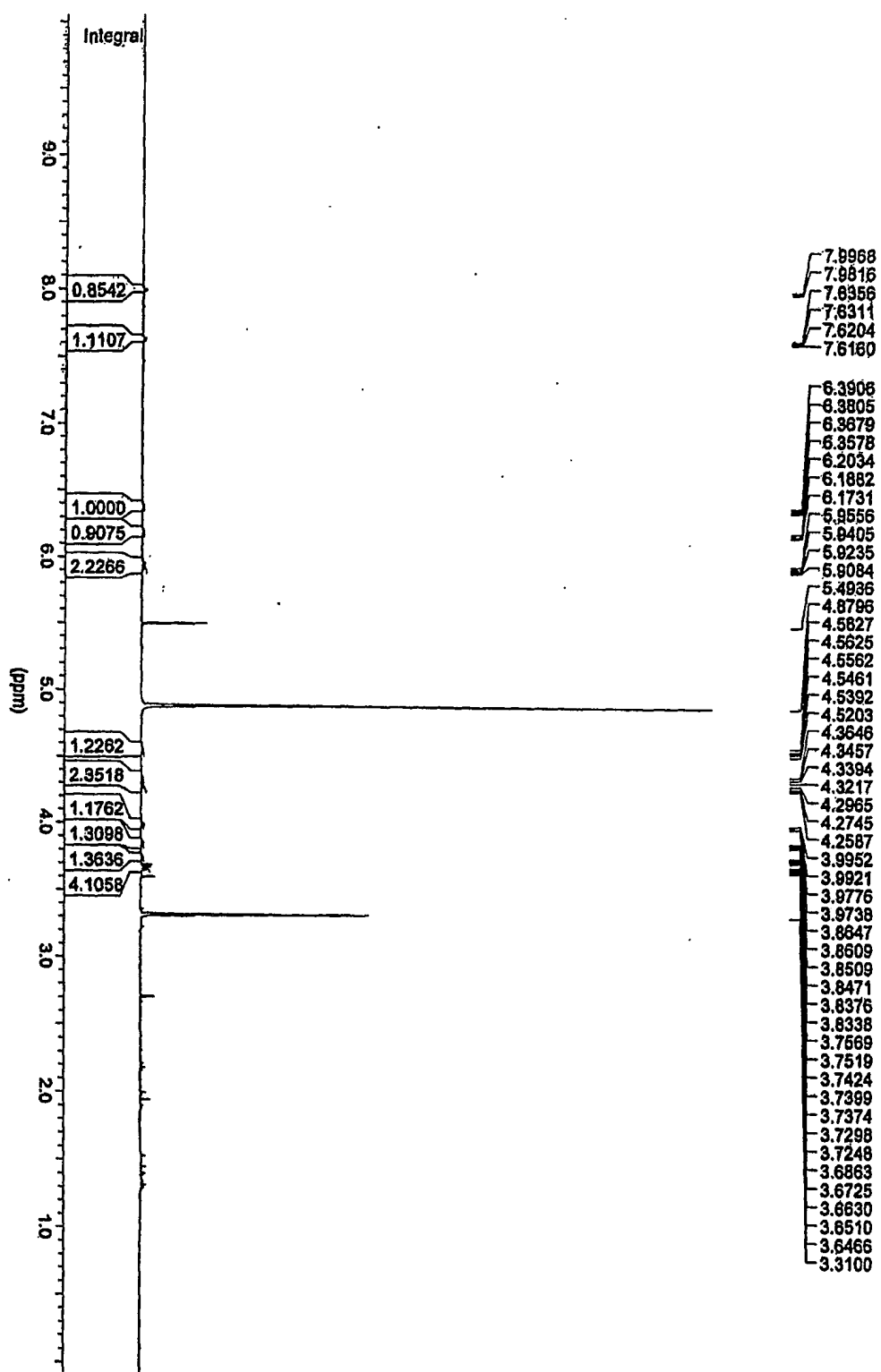


Fig. 1a

mf-9c-093 in MeOD (Proton), 28.4.2005

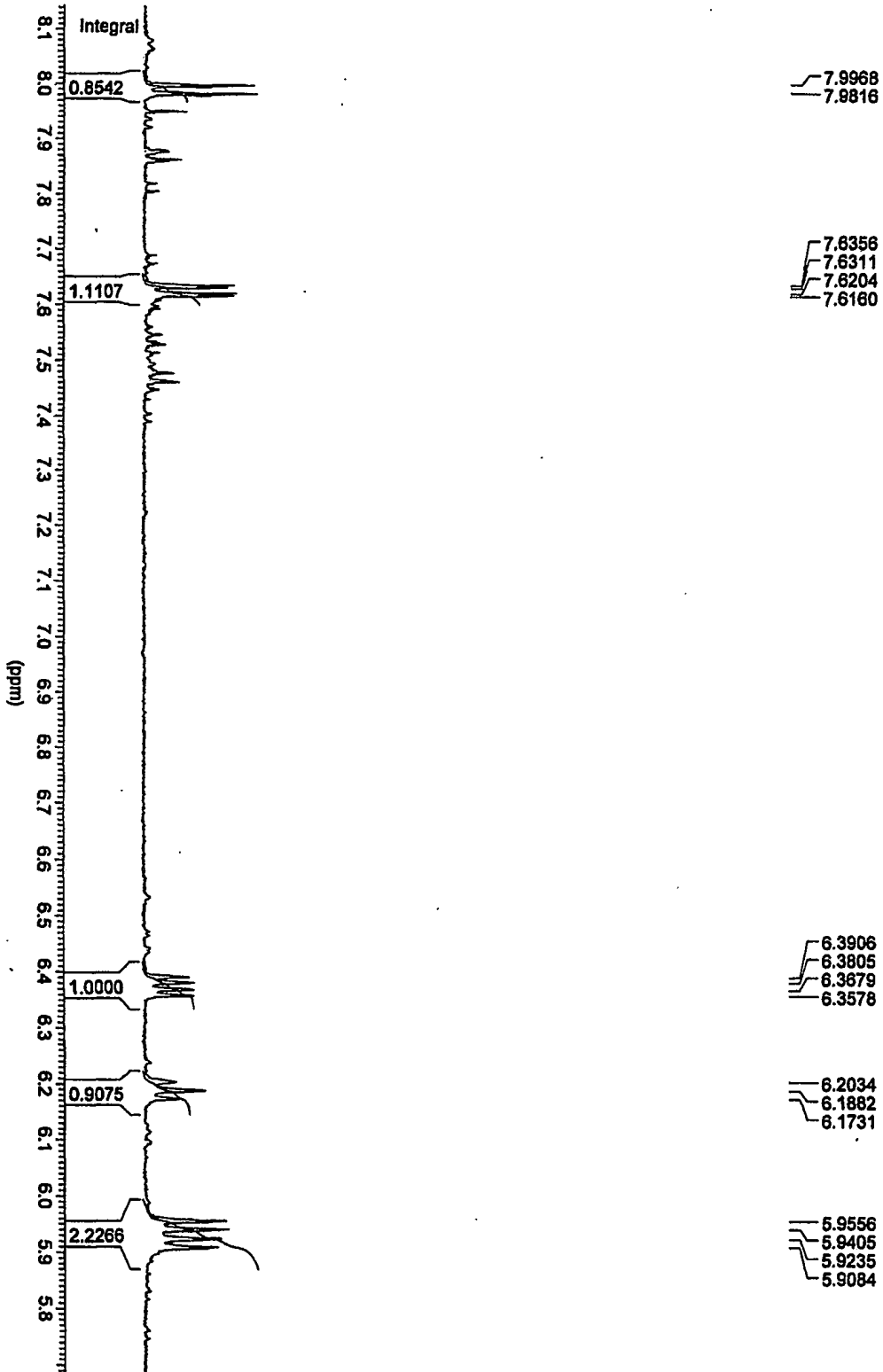


Fig. 1b

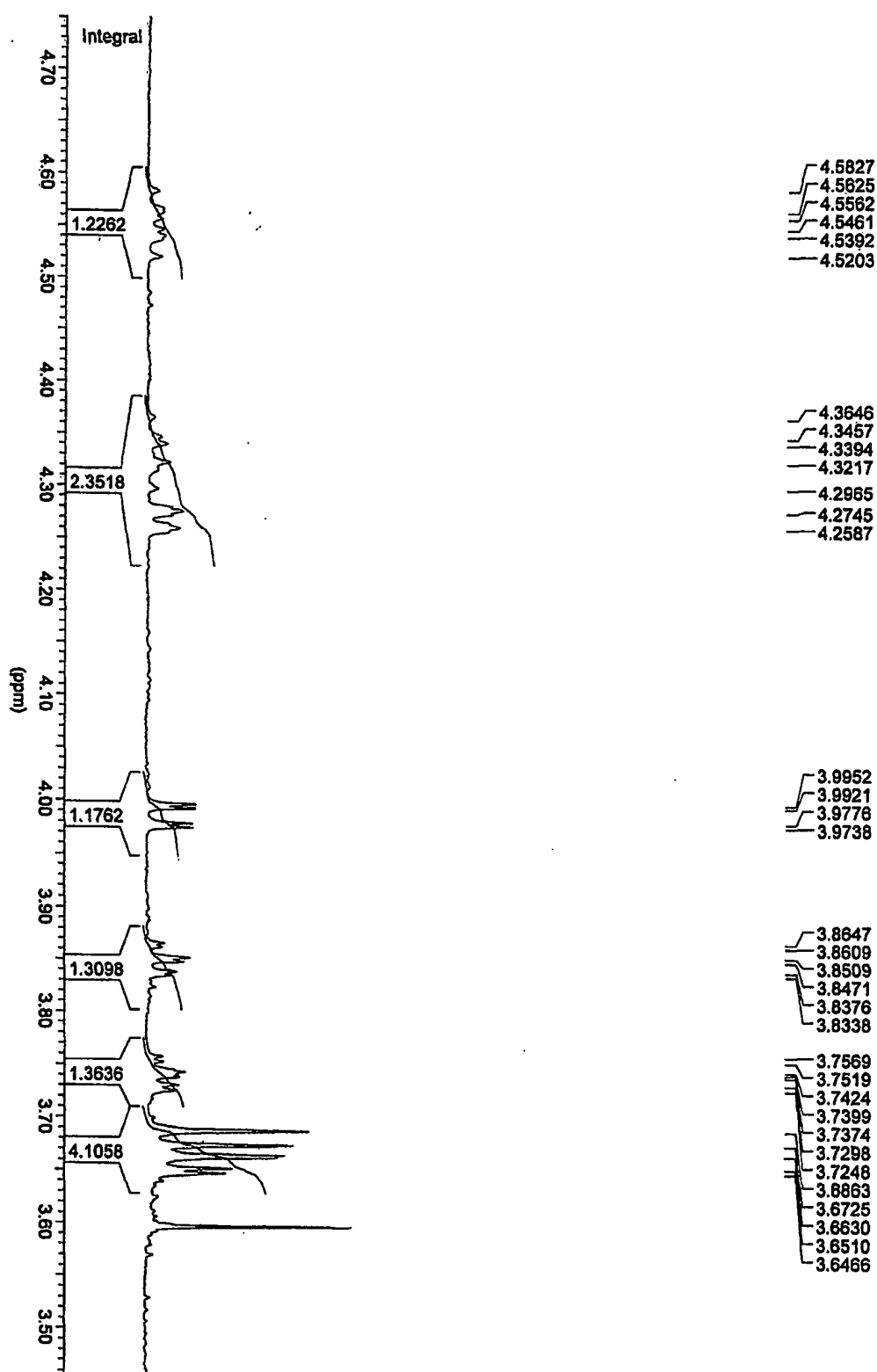


Fig. 1c

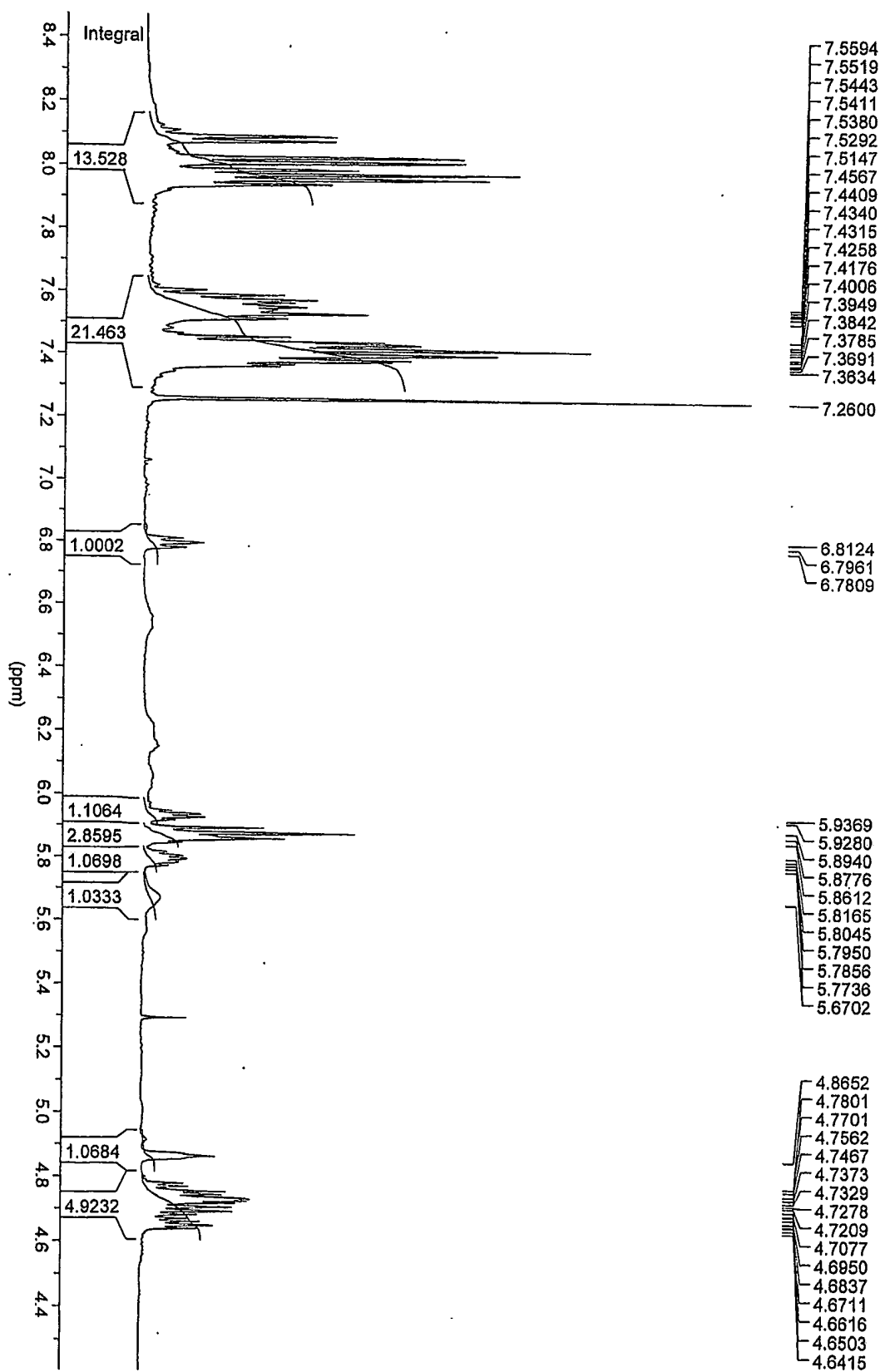
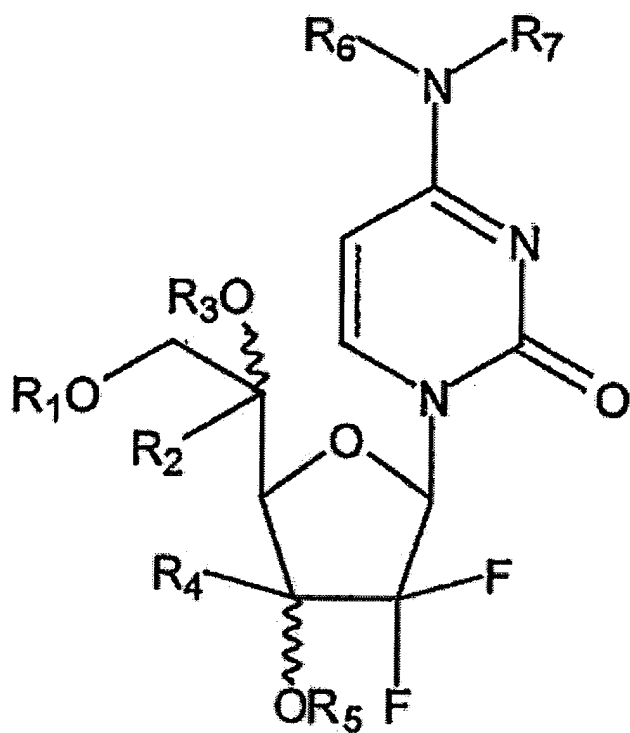


Fig. 2



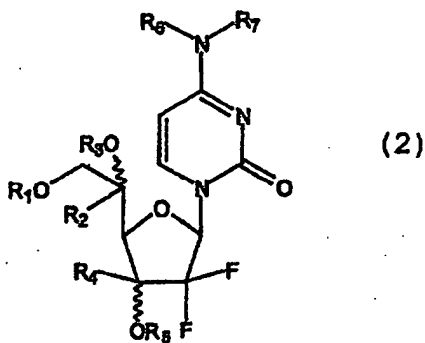
(2)

PI 0614004-1

RESUMO

Patente de Invenção: "**HOMOGENCITABINAS**".

A presente invenção refere-se a homogencitabinas da fórmula geral (2),



- 5 com os significados dos substituintes indicados na reivindicação 1, a processos para produção das mesmas, ao uso das mesmas para produção da substância ativa gencitabina e ao seu uso para produção de medicamentos para tratamento de doenças proliferativas. Além disso, a presente invenção refere-se a novos compostos intermediários, tais como são usados no processo de acordo com a invenção.
- 10