

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

(21) **PI 0713615-3 A2**

(22) Data de Depósito: 20/06/2007
(43) Data da Publicação: 16/10/2012
(RPI 2180)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/513
A61P 31/12
A61P 35/00
C07H 19/073

(54) **Título:** FORMAS CRISTALINAS DE PRÓ-FÁRMACOS DE AMIDA DE GEMCITABINA, COMPOSIÇÕES DE USO DAS MESMAS

(30) **Prioridade Unionista:** 21/06/2006 US 60/815,508

(73) **Titular(es):** Eli Lilly And Company

(72) **Inventor(es):** Alexander Yev genyevich Oblezov

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007071613 de 20/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/149891 de 27/12/2007

(57) **Resumo:** FORMAS CRISTALINAS DE PRÓ-FÁRMACOS DE GEMCITABINA AMIDA, COMPOSIÇÕES E USO DAS MESMAS. A presente invenção refere-se a novas formas de cristal de um pró-fármaco de amida de gemcitabina, composições das mesmas e métodos para uso.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"FORMAS CRISTALINAS DE PRÓ-FÁRMACOS DE AMIDA DE GEMCITABINA, COMPOSIÇÕES E USO DAS MESMAS"**.

A presente invenção refere-se a um pró-fármaco de gemcitabina, 5 que é capaz de ser administrado por via oral, atravessar o trato intestinal substancialmente intacto para dentro do portal sangüíneo com menos toxicidade gastrointestinal e melhor biodisponibilidade do que o fármaco mãe, e manter a eficácia do fármaco mãe em doses menores.

O cloridrato de gemcitabina (cloridrato de 2',2'-difluoro-2'- 10 deoxicitidina) é um agente anti-tumor, com conhecida ação antiviral, que é atualmente produzido e comercializado como Genzar®, uma formulação em pó liofilizada para o tratamento de vários tipos de câncer. Genzar®, um processo para sua fabricação e métodos de uso são descritos na Patente US Nº 5.464.826 e Patente US Nº 4.808.614. Genzar® é atualmente aprovado para 15 o tratamento de câncer pancreático, câncer de mama e câncer de pulmão em células não pequenas ("non-small cell lung cancer") e está sendo avaliado para câncer de ovário. Além disso, Genzar® pode ser usado no tratamento de HCV, assim como um modulador da função imune (ver Patente US Nº 6.555.518). Genzar® é atualmente administrado por infusão intravenosa em 20 uma dose de aproximadamente 1000 a 1250 mg/m² durante 30 minutos, uma vez por semana por até 7 semanas seguidas por uma semana de resto do tratamento.

O uso de gemcitabina por via oral pode ser limitado por sua baixa biodisponibilidade oral, que é o resultado do metabolismo de primeira e- 25 tapa. Shipley LA. Et. Al., "Metabolism and disposition of gemcitabine, and oncolytic deoxycytidine analog, in mice, rats, and dogs". *Drug Metabolism & Disposition*. 20(6):849-55, 1992. Além disso, quando dosada por via oral, a gemcitabina é implicada na causa de lesões intestinais adversas limitantes da dose caracterizadas pela perda moderada a intensa de epitélio da muco- 30 sa (enteropatia atrófica) por todo o comprimento do trato intestinal em camundongos, dada uma única dose oral (gavagem) de gemcitabina de 167, 333 ou 500 mg/kg. Horton ND et.al., "Toxicity of single-dose oral gemcitabine

in mice", American Association for Cancer Research, Poster Presentation, Orlando, FL, Março 27-31, 2004. Exposições comparáveis via dosagem intravenosa em estudos com camundongos anteriores não resultaram em morte ou toxicidade gastrintestinal.

5 Métodos para a fabricação de pró-fármaco e formulações de liberação sustentada de gemcitabina são bem conhecidos na técnica. Exemplos de tais pró-fármacos e formulações de liberação sustentada podem ser encontrados no WO 04/0412303 "*Gemcitabine Prodrugs, Pharmaceutical Compositions and Uses Thereof*", Gallop et. al.; WO 98/32762 "*Gemcitabine*
10 *Derivatives*," Myhren, Finn, et al.; WO 02/09768 "*Therapeutic polyesters and polyamides*," Uhrich, Kathryn E.; WO 02/76476 "*Prodrugs of anticancer agents based on substituted aromatic acids*," Greenwald, Richard B., et al.; WO 02/65988, "*Terminally-branched polymeric linkers and polymeric conjugates as prodrug*," Choe, Yun Hwang, et al.

15 Derivados de amida de gemcitabina foram descritos na técnica como intermediários úteis na síntese de gemcitabina, ver, por exemplo, Britton, et al., Patente US Nº 5.420.266 e Grindey, et al., Patente US Nº 5.464.826, e também úteis como porções de pró-fármaco para a administração de gemcitanica, ver, por exemplo, Gallop, et al., WO 04/041203.

20 Continua a existir uma necessidade de pró-fármacos de gemcitabina que irão permitir a distribuição oral, irão passar pelo trato intestinal sem degradação substancial e distribuir gemcitabina para as áreas atingidas com segurança e eficácia aceitáveis. Além disso, continua a existir uma necessidade de formas cristalinas de tais pró-fármacos adequadas para a for-
25 mulação e a produção farmacêuticas.

Surpreendentemente, nós descobrimos uma nova forma cristalina de um pró-fármaco de amida de gemcitabina que atravessa os enterócitos substancialmente intacto; é hidrolisada em gemcitabina sem acumulação significativa de deoxidifluorouridina (dFdU), o metabólito de gemcitabina pre-
30 dominante no fígado, tem menos toxicidade do que a gemcitabina oral e mantém perfis de eficácia e segurança apropriados, quando administrada por via oral.

Breve Sumário da Invenção

Em um aspecto, a presente invenção provê mono-p-toluenossulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino.

5 A invenção também provê composições farmacêuticas que compreendem mono-p-toluenossulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

10 A presente invenção também provê o uso de mono-p-toluenossulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino para o tratamento de neoplasmas suscetíveis em um mamífero em necessidade de tal tratamento.

15 A presente invenção também provê o uso de mono-p-toluenossulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino para o tratamento de infecções virais suscetíveis em um mamífero em necessidade de tal tratamento.

20 A presente invenção também provê o uso de mono-p-toluenossulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino para a produção de um medicamento para o tratamento de neoplasmas suscetíveis ou infecções virais.

A presente invenção também provê um método para a produção de mono-p-toluenossulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino.

25 Em um segundo aspecto, a presente invenção provê hemihidrato de hemi-benzenossulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino.

30 A presente invenção também provê uma composição farmacêutica, que compreende hemihidrato de hemi-benzenossulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

A presente invenção também provê o uso de hemihidrato de hemi-benzenossulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-

propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino para o tratamento de neoplasmas suscetíveis em um mamífero em necessidade de tal tratamento.

5 A presente invenção também provê o uso de hemihidrato de hemi-benzenossulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino para o tratamento de infecções virais suscetíveis em um mamífero em necessidade de tal tratamento.

10 A presente invenção também provê o uso de hemihidrato de hemi-benzenossulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino para a produção de um medicamento para o tratamento de neoplasmas suscetíveis ou infecções virais.

15 Além disso, a presente invenção também provê um método para a preparação de hemihidrato de hemi-benzenossulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino.

Descrição Detalhada da Invenção

Conforme usados aqui, os termos têm os significados indicados.

20 O termo "mamífero" é usado para significar qualquer dos diversos animais vertebrados de sangue quente da classe Mammalia, mais preferencialmente seres humanos, caracterizados por uma cobertura de cabelo na pele e, nas fêmeas, glândulas mamárias de produção de leite para nutrir os filhotes.

25 O termo "excipiente farmacêuticamente aceitável" se refere a um veículo, solução ou aditivo de formulação farmacêuticamente aceitável para aumentar as características da formulação. Tais excipientes devem ser compatíveis com os outros ingredientes da formulação e não deletérios aos recipientes da mesma e são bem conhecidos para os versados na técnica, ver, por exemplo, Remingtons Pharmaceutical Sciences, 19^a Edição, Mack Publishing Company, 1995.

30 O termo "substancialmente puro" refere-se à forma cristalina pura de um composto que compreende mais do que cerca de 90% da forma cristalina desejada e, de preferência, mais do que cerca de 95% da forma de

cristal desejada.

O termo "neoplasma suscetível" se refere a um crescimento anormal de tecido em mamíferos capazes de serem tratados pela administração oral do composto de fórmula 1. Como este pró-fármaco irá hidrolisar em gemcitabina, é esperado que a administração do pró-fármaco tenha um largo espectro de atividade contra uma ampla variedade de tipos de tumor, tanto sólido quanto não sólido. Preferencialmente, neoplasmas suscetíveis incluem linfoma de célula T, sarcoma de tecido mole, câncer pancreático, câncer de mama, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, câncer de pulmão em células não pequenas, câncer de ovário e câncer de bexiga.

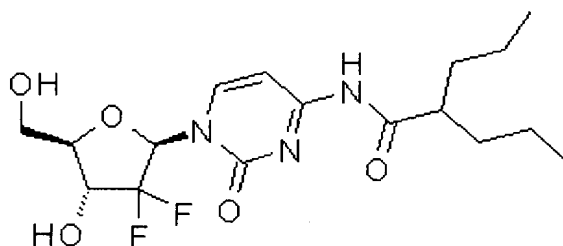
Os compostos da invenção são úteis no tratamento de infecções virais, particularmente HCV.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" significa a quantidade de composto/composição que irá suscitar a resposta médica ou biológica desejada de um tecido, sistema ou mamífero que está sendo procurada pelo pesquisador, médico ou clínico.

Gemcitanina contém três grupos funcionais deriváveis, os grupos 3' e 5' hidroxila e o grupo N4-amino. 1-(2,2-difluoro-2-deóxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona pode ser preparada pelo uso de grupos de proteção adequados para bloquear as funções 3' e 5' hidroxila seguido pela acilação do grupo N4-amino. Grupos de proteção típicos são bem conhecidos e apreciados na técnica. Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª edição Theodora Greene, Peter Wuts (Wiley-Interscience) 1999. A acilação do grupo N4-amino pode ser realizada pela reação com um cloreto de ácido ou anidrido ou pela reação com um ácido carboxílico na presença de um reagente de acoplamento, tal como N,N-dicilohexicarbodiimida(DCC), N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida(EDC), 1,1-carbonidiimidazol (CDI) ou outros reagentes similares bem conhecidos para o versado na técnica da química orgânica. Alternativamente, o composto da fórmula I pode ser preparado sem o uso de grupos de proteção. Neste caso, misturas de mono-, di- e tri- adutos serão formadas e o produto desejado pode ser separado da mistura.

O seguinte procedimento e exemplos adicionais ilustram a síntese do material cristalino da presente invenção. Todos os materiais e reagentes de partida são bem conhecidos e apreciados na técnica e prontamente disponíveis ou preparados pelos métodos aqui descritos. Um processo para a preparação de gemcitabina (2',2'-difluoro-2'-deoxicidina), por exemplo, é descrito na Patente US Nº 4.808.614.

Preparação de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona



Dissolver 2',2'-difluoro-2'-deoxicidina (10,0 g, 38,0 mmol) em piridina anidra (100 mL) e resfriar até 0 °C durante agitação sob nitrogênio. Adicionar gotas de clorotrimetilsilano (24,0 mL, 190,0 mmol), que mantém uma temperatura interna < 5 °C. Agitação contínua à 0 °C por duas horas. Em um balão separado, dissolver ácido 2-propilpentanóico (6,0 g, 41,8 mmol) em acetonitrila anidra (100 mL). Adicionar 1,1-carbonildiimidazol (6,8 g, 41,8 mmol) em pequenas porções durante 30 minutos e agitar por 2 horas. Adicionar gotas desta solução de acetonitrila à solução de piridina à 0 °C e permitir que a reação chegue à temperatura ambiente. Aquecer a reação à 45 °C durante a noite, em seguida resfriá-la à 30 – 35 °C e adicionar 100 mL de etanol absoluto e aquecer à 45 °C por trinta minutos. Adicionar 50 mL de água e aquecer à 45 °C por 5 horas, então resfriar para a temperatura ambiente e concentrar em vácuo. Separação do resíduo bruto entre acetato de etila e água. Acidificar para pH ~2 com ácido fosfórico e separar a camada orgânica. Extrair de volta a camada aquosa com acetato de etila adicional. Combinar as soluções orgânicas e lavar com solução saturada de bicarbonato de sódio e solução saturada de cloreto de sódio, secar com sulfato de magnésio e concentrar em vácuo. Purificar por cromatografia de sílica gel

(120 g) eluindo com um gradiente de 30% a 60% de acetato de etila em cloreto de metileno. Separar o produto desejado como uma espuma branca esmagável (11,2, 77% de rendimento).

MS (ES): m/z 390,3 = $[M+H]^+$

5 MS (ES): m/z 388,3 = $[M-H]^+$

$^1\text{HRMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,83 (t, 6H), 1,15-1,36 (m, 6H), 1,46-1,55 (m, 2H), 2,60 (ddd, 1H, $J = 14,4, 9,6, 5,6, 5,6$ Hz), (ddd, 1H, $J = 12,6, 6,2, 3,6$ Hz), 3,77-3,81 (m, 1H), 3,87 (dt, 1H, $J = 8,4, 3,0$ Hz), 4,12-4,22 (m, 1H), 5,27 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz), 6,15 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz), 6,29 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz), 7,31 (d, 10 1H, $J = 7,2$ Hz), 8,23 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 11,03 (s, 1H).

Ensaio de Estabilidade Química de pH

A estabilidade química de pH é assegurada usando uma técnica de HPLC semi-automática. Amostras de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona são preparadas em 100 mcg/mL em cinco tampões que representam a faixa de pH por todo o trato gastrointestinal (pH1 – pH8). As amostras são carregadas em uma HPLC Autosampler incubada a 40 °C. As amostras são repetidamente injetadas sobre a HPLC em intervalos horários por até 24 horas com uma coluna de HPLC que separa um composto da fórmula da gemcitabina. A área de pico de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona é monitorada por detecção UV ao longo do tempo e é comparada com as áreas de pico iniciais para determinar a estabilidade.

Menos do que 25% da 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona decompõe-se em gemcitabina, em uma faixa de pH de 1 a 8, após 4 horas.

Ensaio Farmacocinéticos

Farmacocinética em Camundongo

Os perfis farmacocinéticos da gemcitabina e 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona são estimados nos camundongos CD-1 machos, em seguimento à administração oral em doses selecionadas para conter aproximadamente 10 mg/kg de

gemcitabina. Animais designados (n = 3 / ponto de tempo / composto) são sacrificados em 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2 e 6 horas após a dosagem, e amostras de sangue sistêmico são coletadas em tubos tratados com EDTA contendo tetrahidrouridina (0,5 mM de concentração final no sangue) para inibir o metabolismo da gemcitabina. Três animais adicionais são sacrificados em 0,08 hora para coletar sangue portal hepático. O plasma é isolado por centrifugação e congelado antes da análise. Concentrações plasmáticas de gemcitabina e pró-fármacos são determinadas por análise por CL/EM/EM. Parâmetros farmacocinéticos são calculados usando software WinNonlin (Pharsight Corp., Mountain View, CA). Parâmetros farmacocinéticos de cada pró-fármaco são comparados com aqueles determinados a partir da administração oral de cloreto de gemcitabina em um projeto de estudo similar.

1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona foi extensivamente hidrolisada *in vivo* para liberar gemcitabina quando administrada por via oral aos camundongos CD-1. A exposição do plasma à gemcitabina foi aumentada nos camundongos CD-1 quando a 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona foi administrada, comparada à administração oral direta de cloreto de gemcitabina. A absorção do pró-fármaco intacto é verificada por suas concentrações relativamente baixas no plasma portal hepático em 0,08 hora, após dosagem por via oral.

Ensaio Farmacocinético em Macacos

Os perfis farmacocinéticos da gemcitabina e uma 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona foram avaliados em macacos cinomolgos em seguimento à administração oral e intravenosa em um modelo crossover. Compostos são administrados em doses selecionadas para conter aproximadamente 10 mg/kg de gemcitabina. Amostras de sangue são coletadas em tubos tratados com EDTA, contendo tetrahidrouridina (0,5 mM de concentração final no sangue), em determinados intervalos por até 48 horas. Os animais são pré-tratados com ranitidina (intravenosa, 5 mg/kg) nos períodos de dosagem oral. O plasma é isolado por centrifugação e congelado antes da análise. As concentrações plasmáticas

cas de gemcitabina e 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona são determinadas por análise por CL/EM/EM. Parâmetros farmacocinéticos são determinados usando software WinNonlin (Pharsight Corp., Mountain View, CA).

- 5 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona foi extensivamente hidrolisada *in vivo* para liberar gemcitabina quando administrada por via intravenosa a macacos cinomolgos. A exposição oral à gemcitabina foi aumentada em macacos cinomolgos em aproximadamente 5 vezes, quando 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona foi administrada, em comparação à administração oral direta de cloreto de gemcitabina.

Ensaio de hidrólise

Ensaio de Homogenato do Intestino Delgado

- 15 Para determinar a estabilidade da 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona à hidrólise enzimática no intestino, homogenatos brutos de células epiteliais do intestino delgado são preparados a partir de cortes da porção superior do intestino delgado dos camundongos CD-1, cães beagle, macacos cinomolgos e seres humanos. Os homogenatos de camundongo e cão são preparados a partir de tecidos recém-coletados, enquanto os homogenatos de macaco e seres humanos são preparados a partir de tecidos anteriormente congelados. As células são suavemente raspadas a partir de segmentos intestinais, agrupadas e homogeneizadas em 50 mM de tampão de acetato usando Polytron (PT-10-85). As concentrações de proteína são determinadas por técnicas espectrofotométricas padrão. Os homogenatos preparados são armazenados à -25 70 °C antes do uso.

- 30 As taxas hidrolíticas da 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona em homogenatos do intestino delgado (SIH) são determinadas pela incubação de um composto da fórmula I (100 μ m) com SIH (2,5 – 5 mg/mL de proteína total) em acetato, em pH 7,5, por até 6 horas. As concentrações de gemcitabina liberadas via hidrólise são determinadas por análise por CL/EM, depois a reação é esfriada rapidamente.

te com acetonitrila. As taxas hidrolíticas são calculadas em 30 minutos em experimentos de seleção e a partir da inclinação da porção linear das curvas de hidrólise versus tempo em estudos de caracterização da 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona.

5 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona exibiu uma baixa taxa de hidrólise no ensaio do homogenato do intestino delgado. A hidrólise foi mais lenta em homogenatos de macaco e ser humano, com menos do que 3% do composto total convertido em gemcitabina, em uma incubação de 6 horas.

10 Ensaio de Hidrólise de S9 no Fígado

A hidrólise da 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona por enzimas do fígado é determinada pelo ensaio de hidrólise no fígado. Os homogenatos do fígado são preparados a partir de fígados de do camundongo CD-1, cão beagle, macaco cino-
15 molgo e seres humanos. Os tecidos do fígado são cortados em pequenos pedaços usando tesoura, depois homogeneizados em 50 mM de tampão de acetato usando Polytron (PT-10-85) por 1 minuto. Frações pós-mitocondriais (S9) são preparadas a partir de cada, por ultracentrifugação a 9.000 x g, à 4 °C, por 10 minutos. Frações S9 do fígado de camundongo, cão e macaco
20 são preparadas a partir de tecidos recém-coletados, enquanto frações S9 do fígado de ser humano são preparadas a partir de tecido anteriormente congelado. Após centrifugação, o sobrenadante é coletado e concentrações de proteína são determinadas por técnicas espectrofotométricas padrão. As frações S9 preparadas são armazenadas à 70 °C antes do uso.

25 As taxas hidrolíticas da 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona nas frações S9 do fígado são determinadas pela incubação do composto (10 μ m) com S9 (2 mg/mL de proteína total) em solução fisiológica tamponada com fosfato, em pH 8,0, por até 6 horas. As concentrações de gemcitabina liberadas via hidrólise são
30 determinadas por análise por CL/EM, depois a reação é esfriada rapidamente com acetonitrila. As taxas hidrolíticas são calculadas em 30 minutos em experimentos de seleção e a partir da inclinação da porção linear das curvas

de hidrólise versus tempo em estudos de caracterização da 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona.

1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona foi hidrolisada nas porções S9 do fígado de todas as espécies descritas. A hidrólise foi mais rápida em homogenatos de macaco e ser humano, com aproximadamente 35% do composto total convertidos em gemcitabina, em uma incubação de 6 horas.

Ensaio toxicológicos

Seleção de Camundongo de 4 Dias

Para avaliar a toxicidade produzida pela 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona administrada oralmente, quando da administração oral a um camundongo CD fêmea por 4 dias, os perfis de toxicidade gastrointestinal da 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona são comparados com os resultados históricos para a toxicidade gastrointestinal quando a gemcitabina é administrada por via oral a 8 mg/kg em um estudo de camundongo de 4 dias.

Camundongos CD-1 fêmeas de 5 – 8 semanas de idade são dosadas com 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona por gavagem oral. Um nível de dose é escolhido para aproximar um equivalente molar de 8 mg/kg de gemcitabina. Um volume de dose de 10 mL/kg é usado e as doses são administradas uma vez ao dia por 4 quatro dias consecutivos. A necropsia é realizada aproximadamente 5 – 8 horas após a quarta dose. Sinais clínicos, química clínica, bruta patologia e histopatologia limitada (íleo, jejuno e fígado) são avaliados. Houve uma redução significativa na severidade da enteropatia ou mudanças intestinais atróficas observadas após a dosagem em camundongos com uma dose equivalente de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona versus HCl de gemcitabina.

Estudo de Camundongo de 14 Dias

Um estudo de camundongo de 14 dias é conduzido para avaliar se 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-

oxopentil)aminopirimidin-2-ona produz efeitos adversos em camundongos após 14 dias de gavagem oral e para determinar as concentrações plasmáticas de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona e seus metabólitos de HCl de gemcitabina e deoxidifluorouridina após 1 ou 14 doses.

Camundongos CD-1 machos e fêmeas de 9 – 12 semanas de idade são dosados com o fármaco 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona por gavagem oral. Uma faixa de doses é selecionada em um esforço para determinar uma dose máxima tolerada e a toxicidade limitante por dose. Um volume de dose de 10 mL/kg é usado e as doses são administradas uma vez ao dia.

Sinais clínicos, peso corporal, consumo de alimento, hematologia, química clínica, concentrações plasmáticas de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona e metabólitos de HCl de gemcitabina e deoxidifluorouridina, e patologia (incluindo bruta patologia, peso de órgãos e histopatologia) são avaliados.

Em uma base de equivalente molar, 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona é associada com menos enteropatia do que o HCl de gemcitabina, enquanto resultando em aproximadamente duas vezes a exposição sistêmica ao HCl de gemcitabina.

Estudo de Cão de Sete Dias

Para avaliar o perfil de toxicidade de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona quando administrada aos cães beagle por sete dias e para determinar as concentrações plasmáticas de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona e metabólitos de HCl de gemcitabina de deoxidifluorouridina após 1 ou 7 doses, um estudo de cão de 7 dias é conduzido.

Cães beagle machos e fêmeas de 6 – 48 meses de idade são dosados por via oral via cápsula com 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona. Uma faixa de doses é selecionada em um esforço para determinar uma dose máxima tolerada e a toxicidade limitante por dose. Um volume de dose de 1 mL/kg é usado

e doses são administradas uma vez ao dia.

Sinais clínicos, peso corporal, consumo de alimento, temperatura do corpo, hematologia (incluindo coagulação), química clínica, análise de urina, concentrações plasmáticas de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona e seus metabólitos de HCl de gemcitabina e deoxidifluorouridina, e patologia (incluindo bruta palotgia, pesos de órgãos e histopatologia) foram avaliados. Hematotoxicidade e as outras toxicidades, incluindo toxicidade GI, são consistentes com o que foi previamente descrito para gemcitabina parenteral. Portanto, nenhuma dessas toxicidades foi única à dosagem por via oral.

Ensaio *in vivo*

Células de câncer de cólon (HCT-116) são cultivadas *in vitro* sob condições padrão de cultura de tecido, colhidas, lavadas e 5×10^6 células (1:1 suspensão em Matrigel, Collaborative Biomedical Products, Inc) são injetadas subcutaneamente no flanco traseiro de camundongos fêmeas pelados (Charles River, CD1 nu/nu, 24 – 27 g, irradiadas com 450 Rad dentro de 24 hs da implantação). Os tumores são permitidos crescer a $\sim 100 \text{ mm}^3$ antes do início da terapia. Controle de veículo, 1-(2,2-difluoro-2-deóxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona ou HCl de gemcitabina em vários níveis de dose é administrado aos camundongos por gavagem oral (volume de 10 ml/kg) nos tempos indicados nos experimentos individuais. Os compostos são administrados diariamente por quatorze dias ou dia sim, dia não por um total de 7 doses, de três em três dias por um total de quatro doses. Para o esquema de dosagem diária, 1-(2,2-difluoro-2-deóxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona é formulada em 100 mM de tampão fosfato de sódio, pH 6,0 e é formulada em 1% de carboximetilcelulose de sódio, 0,5% de lauril sulfato de sódio, 0,05% de anti-espumante 150 e 0,085% de povidona para os esquemas de dosagem dia sim, dia não e a cada três dias. HCl de gemcitabina é preparado em soro fisiológico para administração oral. O tamanho do tumor é determinado por medições com paquímetro e o volume do tumor (mm^3) é estimado a partir da fórmula $l \times w^2 \times 0,536$, em que l é a largura e w é o menor dos diâmetros

perpendiculares. Todos os dados (medições do tumor e pesos dos animais) são capturados duas vezes por semana, começando com o início do tratamento, e analisados usando um sistema computadorizado de medição de tumor.

- 5 A eficácia anti-tumor observada com a 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona foi comparável àquela obtida com uma dose equivalente de HCl de gemcitabina. Entretanto, o tratamento com 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona resultou em menos toxicidade geral comparada a animais que receberam um quantidade equivalente de HCl de gemcitabina.

Exemplo I

- Mono-p-toluenossulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino
- 15 Dissolver 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona (400 mg, 1,03 mmol) à temperatura ambiente em acetato de isopropila (5 mL). Adicionar monohidrato de ácido para-toluenossulfônico (195 mg, 1,03 mmol) à solução. Após completa dissolução, ocorre a precipitação imediata de um sólido branco. Agitar a pasta fluida por
- 20 10 minutos. Filtrar o produto sólido por filtração a vácuo, lavar com metanol (1 mL) e secar ao ar para dar o composto do título (392 mg, 68%).

Difração em pó de Raio X

- A análise por difração em pó de raio X é realizada com um difratômetro D4 Endeavor, equipado com uma fonte de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1,54056 \text{ \AA}$) operando a 40 kV e 50 mA. A amostra é escaneada a partir de 30° a 40° em 2θ , com um tamanho de etapa de $0,009^\circ$ em 2θ e uma taxa de escaneamento $\geq$ a 3 segundos por etapa. Erros de deslocamento de amostra podem ser corrigidos usando o padrão NIST SRM675 (pico padrão a $8,85$ em 2θ).

- A confirmação de uma forma de cristal pode ser feita com base em qualquer combinação única de picos diferenciados (em unidades de 2θ), tipicamente os picos mais proeminentes. Mono-p-toluenossulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-

2-ona cristalino é caracterizado por um padrão de difração em pó de raio X que tem um pico diferenciado em um valor 2θ de $4,86^\circ$ ou, alternativamente, por picos em valores 2θ de $4,86$, $9,76$ e $16,86^\circ$. Todos os ângulos de difração são expressos com uma tolerância de $0,1$ grau.

- 5 Tabela 1. Picos de difração em pó de raio X (fonte de radiação de $\text{CuK}\alpha$, $\lambda=1,54056$ Å) de mono-p-toluenossulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino

Ângulo 2-Teta ($\pm 0.01^\circ$)	Espaçamento-d (angstroms)
4,86	18,16
8,74	10,11
9,76	9,06
14,43	6,13
14,66	6,04
16,86	5,26
18,96	4,68
20,53	4,32
21,38	4,15

Espectroscopia NMR no estado sólido de C^{13}

- A análise por espectroscopia RMN no estado sólido de C^{13} (SS-
 10 RMN) é realizada com um espectrômetro Varian Unity Inova 400 MHz operando a uma frequência de carbono de 100,578 MHz, usando desacoplamento de próton de modulação de fase de dois pulsos de 70 kHz, polarização cruzada de amplitude ascendente de 62 kHz e 10,0 kHz de rotação no ângulo mágico (MAS). Os parâmetros de aquisição são conforme a seguir:
 15 largura de pulso de f.r. de 90 prótons de 4,0 s, tempo de contato de 5,0 ms, tempo de repetição de pulso de 20 s, largura de espectro de 50 kHz e tempo de aquisição de 50 ms. Mudanças químicas, expressas como partes por milhão, são referentes ao grupo metila de hexametilbenzeno (= 17,3 ppm) por substituição de amostra. O ângulo mágico é ajustado por otimização das
 20 bandas laterais do sinal Br^{79} de KBr, conforme descrito por Frye e Maciel (Frye J. S. e Maciel G. E., *J. Magn. Reson.*, 1982, 48, 125).

Mono-p-toluenossulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino pode ser

identificado por espectroscopia SSRMN de C^{13} pela presença de picos de C^{13} isotrópicos nas seguintes mudanças químicas: 15,7, 20,9, 22,3, 35,3, 38,1, 48,9, 57,4, 67,5, 82,5, 85,8, 98,7, 121,0, 140,6, 143,5, 146,4, 152,5, 159,6 e 182,2 ppm. Desse modo, mono-p-toluenossulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino é caracterizado por um espectro de SSRMN que tem mudanças químicas diferenciadas a 152,5, 159,6 e 182,2 ppm. Todas as mudanças químicas são expressas com uma precisão de $\pm 0,1$ ppm.

Ácido de mono-p-toluenossulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino está oralmente disponível e é normalmente administrado por via oral, e então a administração oral é preferida.

Exemplo 2

Hemihidrato de hemi-benzenossulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino

A uma solução de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona (109 mg, 0,28 mmol) e ácido benzenossulfônico (22 mg, 0,14 mmol) em metanol (1 mL) são adicionados hexanos (6 mL) à temperatura ambiente. A solução é evaporada até a secura. O resíduo é então suspenso em hexanos (2 mL) e agitado. O produto sólido é isolado por filtração a vácuo e seco a ar. Rendimento = 91 mg (68%).

Difração em Pó de Raio X

A análise por difração em pó de raio X é realizada com um difratômetro D4 Endeavor, equipado com uma fonte de $CuK\alpha$ ($\lambda=1,54056$ Å) operando a 40 kV e 50 mA. A amostra é escaneada a partir de 30° a 40° em 2θ , com um tamanho de etapa de $0,009^\circ$ em 2θ e uma taxa de escaneamento $\geq$ a 3 segundos por etapa. Erros de deslocamento de amostra podem ser corrigidos usando o padrão NIST SRM675 (pico padrão a $8,85$ em 2θ).

Hemihidrato de hemi-benzenossulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino pode ser identificado por difração de raio X padrão usando radiação de

CuK α , conforme descrito na Tabela 2. Hemihidrato de hemi-benzenossulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino é caracterizado por uma difração em pó de raio X padrão que tem um pico diferenciado a um valor 2θ de $5,22^\circ$ ou, alternativamente, por picos em valores 2θ de $5,22$ e $7,33^\circ$. Todos os ângulos de difração são expressos com uma tolerância de $0,1$ grau.

Tabela 2. Picos de difração em pó de raio X (fonte de radiação de CuK α , $\lambda=1,54056$ Å) de hemihidrato de hemi-benzenossulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino.

Ângulo 2-Teta ($\pm 0,01^\circ$)	Espaçamento-d (angstroms)
5,218	16,92
7,326	12,06
12,012	7,36
13,085	6,76
13,361	6,62
13,879	6,38
16,526	5,36
17,235	5,14
17,414	5,09
17,684	5,01
17,898	4,95
18,444	4,81
21,394	4,15

Espectroscopia RMN no estado sólido de C 13

A análise por espectroscopia RMN no estado sólido de C 13 (SS-RMN) é realizada com um espectrômetro Varian Unity Inova 400 MHz operando a uma frequência de carbono de 100,578 MHz, usando desacoplamento de próton de modulação de fase de dois pulsos de 70 kHz, polarização cruzada de amplitude ascendente de 62 kHz e 10,0 kHz de rotação no ângulo mágico (MAS). Os parâmetros de aquisição são conforme a seguir: largura de pulso de f.r. de 90 prótons de 4,0 s, tempo de contato de 5,0 ms, tempo de repetição de pulso de 20 s, largura de espectro de 50 kHz e tempo de aquisição de 50 ms. Mudanças químicas, expressas como partes por mi-

lhão, são referentes ao grupo metila de hexametilbenzeno (= 17,3 ppm) por substituição de amostra. O ângulo mágico é ajustado por otimização das bandas laterais do sinal de Br⁷⁹ de KBr, conforme descrito por Frye e Maciel (Frye J. S. e Maciel G. E., *J. Magn. Reson.*, 1982, 48, 125).

5 Hemihidrato de hemi-benzenossulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino pode ser identificado pela presença de picos de SSRMN de C¹³ isotrópicos nas seguintes mudanças químicas: 14,4, 15,4, 21,8, 34,9, 36,3, 47,1, 49,1, 58,0, 68,3, 82,7, 97,6, 99,9, 121,1, 126,1, 127,9, 130,5, 144,3, 147,5,
10 149,7, 156,9, 163,3, 176,9 e 177,8 ppm. Desse modo, hemihidrato de hemi-benzenossulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino é caracterizado por um espectro de SSRMN que tem mudanças químicas diferenciadas a 156,9, 163,3, 176,9 e 177,8 ppm. Todos as mudanças químicas são expressas com uma precisão
15 de ± 0,1 ppm.

Hemihidrato de hemi-benzenossulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino está oralmente disponível e é normalmente administrado por via oral, e então a administração oral é preferida.

20 Formulações e administrações

As composições farmacêuticas são preparadas de uma maneira bem conhecida na técnica farmacêutica. O veículo ou excipiente pode ser um sólido, semi-sólido ou material líquido que serve como um veículo ou meio para o ingrediente ativo. Veículos ou excipientes adequados são bem
25 conhecidos na técnica. A composição farmacêutica pode ser adaptada para uso oral, por inalação, parenteral ou tópico e pode ser administrada ao paciente na forma de comprimidos, cápsulas, aerossóis, inalantes, supositórios, soluções, suspensões ou similares. Os compostos da presente invenção podem ser administrados por via oral, por exemplo, com um diluente ou cápsulas inertes ou prensados em comprimidos. Para o propósito de administra-
30 ção terapêutica oral, os compostos podem ser incorporados com excipientes e usados na forma de comprimidos, trociscos, cápsulas, elixires, suspen-

sões, xaropes, wafers, chiclete, gomas e similares. Preferentemente estas preparações contêm pelo menos 1% do composto da presente invenção, o ingrediente ativo, mas podem ser variadas, dependendo da forma e modo particulares, convenientemente entre 1% a cerca de 90% do peso da unidade. A quantidade do composto presente em composições é tal que uma dosagem adequada será obtida. As composições e preparações preferidas da presente invenção podem ser determinadas por métodos bem conhecidos dos versados na técnica.

Os comprimidos, pílulas, cápsulas, trociscos e semelhantes podem também conter um ou mais dos seguintes adjuvantes: aglutinantes tal como povidona, hidroxipropil celulose, celulose microcristalina ou gelatina; excipientes ou diluentes tal como amido, lactose, celulose microcristalina ou fosfato dicálcio; agentes desintegrantes tal como croscarmelose, crospovidona, amido glicolato de sódio, amido de milho e semelhantes; lubrificantes tal como estearato de magnésio, ácido estérico, talco ou óleo vegetal hidrogenado; agentes deslizantes tal como dióxido de silicone coloidal; agentes umidificantes tal como lauril sulfato de sódio e polissorbato 80 e edulcorantes tal como sacarose, aspartame ou sacarina podem ser adicionada ou um agente flavorizante tal como hortelã-pimenta, metil salicilato ou flavorizante de laranja. Quando a forma unitária de dosagem é uma cápsula, ela pode conter, além de materiais do tipo acima, um veículo líquido tal como polietileno glicol ou óleo graxo. Outras formas unitárias de dosagem podem conter diversos outros materiais que modificam a forma física da dosagem única, por exemplo, como revestimentos. Preferencialmente, a forma de dosagem é revestida entérica. Assim, comprimidos ou pílulas podem ser revestidos podem ser revestidos com açúcar, hidroxipropil metilcelulose, polimetacrilatos ou outros agentes de revestimento. Xaropes podem conter, além dos compostos presentes, sacarose como um edulcorante, e certos agentes conservantes, tintas e corantes e flavorizantes. Os materiais usados no preparo destas várias composições devem ser farmaceuticamente puros e não tóxicos, nas quantidades usadas.

Mono-p-toluenossulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-

ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino e hemi-hidrato de hemi-benzenossulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino são geralmente eficazes por uma ampla faixa de dosagem. Por exemplo, dosagens

5 diárias, em doses únicas ou divididas, normalmente caem dentro da faixa de cerca de 15 mg/dia a cerca de 200 mg/dia, mais preferencialmente cerca de 85 mg/dia. Em alguns exemplos, níveis de dosagem abaixo limite inferior da citada faixa podem ser mais do que adequados, enquanto em outros casos, doses ainda maiores podem ser empregadas sem causar nenhum efeito co-

10 lateral nocivo, e, portanto a faixa de dosagem acima não se destina a limitar o escopo da invenção de qualquer forma. Será entendido que a quantidade do composto realmente administrada será determinada por um médico, à luz de circunstâncias relevantes, incluindo a condição a ser tratada, a via de administração escolhida, o real composto ou compostos administrados, a

15 idade, o peso e a resposta de cada paciente, e a severidade dos sintomas do paciente.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto que é mono-p-toluenossulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino ou hemihidrato de hemi-benzenossulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, que é mono-p-toluenossulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, na forma substancialmente pura.

4. Composto de acordo com a reivindicação 2 ou 3, caracterizado por pelo menos um do que segue:

a. Um pico no espectro de Raio X a um ângulo de difração 2θ de $4,86^{\circ} \pm 0,1$; ou

b. Picos na RMN no estado sólido de C^{13} em mudanças químicas de $152,5 \pm 0,1$, $159,6 \pm 0,1$ e $182,2 \pm 0,1$ ppm.

5. Composto de acordo com a reivindicação 2, 3 ou 4, preparado pelo processo de adição de monohidrato de ácido para-toluenossulfônico a uma solução de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona em acetato de isopropila.

6. Composição farmacêutica, que compreende o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 2 a 5, e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

7. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 6, em que a composição é revestida entérica.

8. Método de tratamento de neoplasmas suscetíveis em um mamífero, que compreende administrar a um mamífero em necessidade do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 2 a 5.

9. Método de acordo com a reivindicação 8, em que o neoplasma suscetível é selecionado a partir do grupo que consiste em linfoma de células T, sarcoma de tecido mole, câncer pancreático, câncer de mama,

linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, câncer de pulmão em células não pequenas, câncer de ovário e câncer de bexiga.

10. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 2 a 5, para a produção de um medicamento para o tratamento de neoplasmas suscetíveis.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 5 para uso como um farmacêutico.

12. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 2 a 5, no preparo de um medicamento para o tratamento de linfoma de células T, sarcoma de tecido mole, câncer pancreático, câncer de mama, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, câncer de pulmão em células não pequenas, câncer de ovário ou câncer de bexiga.

13. Composto de acordo com a reivindicação 1, que é hemihidrato de hemi-benzenossulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino.

14. Composto de acordo com a reivindicação 13, na forma substancialmente pura.

15. Composto de acordo com a reivindicação 13 ou 14, caracterizado por pelo menos um do que segue:

a. Picos no espectro de Raio X a ângulos de difração 2θ de $5,22^{\circ} \pm 0,1$ e $7,33 \pm 0,1$

b. Picos no espectro da RMN no estado sólido de C^{13} em $156,9 \pm 0,1$, $163,3 \pm 0,1$, $176,9 \pm 0,1$ e $177,8 \pm 0,1$ ppm.

16. Composto, de acordo com a reivindicação 13, 14 ou 15, preparado pelo processo de adicionar hexano a uma solução de 1-(2,2-difluoro-2-deóxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona e ácido benzenossulfônico em metanol.

17. Composição farmacêutica, que compreende um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 16, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

18. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 17, em que a composição é revestida entérica.

19. Método de tratamento de neoplasmas suscetíveis em um mamífero, que compreende administrar a um mamífero em necessidade do mesmo uma quantidade terapeuticamente eficaz da forma cristalina como definida em qualquer uma das reivindicações 13 a 16.

5 20. Método de acordo com a reivindicação 19, em que o neoplasma suscetível é selecionado a partir do grupo que consiste em linfoma de células T, sarcoma de tecido mole, câncer pancreático, câncer de mama, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, câncer de pulmão em células não pequenas, câncer de ovário e câncer de bexiga.

10 21. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 13 a 16, para a produção de um medicamento para o tratamento de neoplasmas suscetíveis.

22. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 16, para uso como um farmacêutico.

15 23. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 13 a 16, no preparo de um medicamento para o tratamento de linfoma de células T, sarcoma de tecido mole, câncer pancreático, câncer de mama, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, câncer de pulmão em células não pequenas, câncer de ovário ou câncer de bexiga.

RESUMO

Patente de Invenção: **"FORMAS CRISTALINAS DE PRÓ-FÁRMACOS DE GEMCITABINA AMIDA, COMPOSIÇÕES E USO DAS MESMAS"**.

5 A presente invenção refere-se a novas formas de cristal de um pró-fármaco de amida de gemcitabina, composições das mesmas e métodos para uso.