

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11)

**014909**

(13)

**B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации  
и выдачи патента: **2011.02.28**

**(21)** Номер заявки: **200970042**

**(22)** Дата подачи: **2007.06.20**

**(51)** Int. Cl. *A61K 31/513* (2006.01)  
*A61P 31/12* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*C07H 19/073* (2006.01)

---

**(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ПРОЛЕКАРСТВА НА ОСНОВЕ АМИДА  
ГЕМЦИТАБИНА, КОМПОЗИЦИИ НА ИХ ОСНОВЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

---

**(31)** 60/815,508; 60/815,407

**(32)** 2006.06.21

**(33)** US

**(43)** 2009.04.28

**(86)** PCT/US2007/071613

**(87)** WO 2007/149891 2007.12.27

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

**(72)** Изобретатель:  
Облезов Александр Евгеньевич (US)

**(74)** Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

**(56)** WO-A-2004041203  
WO-A-9832762  
WO-A-2006065525

---

**(57)** Настоящее изобретение относится к новым кристаллическим формам амидного пролекарства на основе гемцитабина, композициям на их основе и способам их применения.

---

**B1**

**014909**

**014909**

**B1**

### Уровень техники

Настоящее изобретение относится к новому пролекарству на основе гемцитабина, подходящему для перорального приема, которое проходит через кишечный тракт, по существу, неизменным и поступает в портальный кровоток, при этом указанное пролекарство характеризуется меньшей токсичностью по отношению к желудочно-кишечному тракту и повышенной биодоступностью по сравнению с исходным лекарственным средством и демонстрирует ту же эффективность, что и исходное лекарственное средство, при меньших дозах.

Гидрохлорид гемцитабина (2',2'-дифтор-2'-дезоксцитидин гидрохлорид) является противоопухолевым средством с известной противовирусной активностью, которое в настоящее время выпускается и представлено на рынке под торговым названием Гемзар® (Gemzar®) и представляет собой лиофилизированный порошкообразный препарат для лечения различных видов рака. Гемзар®, способ его получения и способы его применения предложены в патентах США № 5464826 и 4808614. В настоящее время Гемзар® разрешен к применению в качестве лекарственного препарата для лечения рака поджелудочной железы, рака легких и мелкоклеточного рака легкого (non-small cell lung cancer, NSCLC) и проходит испытания для оценки возможности его применения для лечения рака яичников. Кроме того, Гемзар® может применяться для лечения вирусного гепатита С (HCV), а также в качестве модулятора иммунной функции (см. патент США № 655518). В настоящее время Гемзар® вводят путем внутривенной инфузии в дозе приблизительно от 1000 до 1250 мг/м<sup>2</sup> в течение 30 мин один раз в неделю на протяжении до 7 недель с последующим недельным перерывом в лечении.

Пероральное применение гемцитабина может быть ограничено низкой биодоступностью гемцитабина при пероральном введении, обусловленной метаболизмом первого прохождения, Shipley L.A. et al., "Metabolism and disposition of gemcitabine, and oncolytic deoxycytidine analog, in mice, rats, and dogs". Drug Metabolism & Disposition. 20(6):849-55, 1992. Кроме того, было показано, что при пероральном введении гемцитабин обладает побочным эффектом в виде повреждений желудочно-кишечного тракта, что накладывает ограничение на применяемые дозы. Указанные повреждения характеризовались от умеренной до выраженной гибелью клеток эпителиальной ткани слизистой оболочки (атрофической энтеропатией) на всем протяжении желудочно-кишечного тракта у мышей, получавших гемцитабин перорально (через зонд) в виде одной дозы, составлявшей 167, 333 или 500 мг/кг, Horton N.D. et al., "Toxicity of single-dose oral gemcitabine in mice", American Association for Cancer Research, Poster Presentation, Orlando, F.L., March 27-31, 2004. При этом проведенные ранее сопоставимые исследования на мышах, в ходе которых препарат вводили внутривенно, не приводили к гибели животных или проявлению токсичности по отношению к желудочно-кишечному тракту.

Способы получения пролекарств и препаратов с замедленным высвобождением на основе гемцитабина хорошо известны в данной области техники. Примеры таких пролекарств и препаратов с замедленным высвобождением могут быть найдены в следующих публикациях: WO 04/0412303 "Gemcitabine Prodrugs, Pharmaceutical Compositions and Uses Thereof", Gallop et al.; WO 98/32762 "Gemcitabine 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.

Амидные производные гемцитабина известны в данной области техники в качестве промежуточных соединений, подходящих для осуществления синтеза гемцитабина, см., например, патент США № 5420266 Бриттона и др. (Britton et al.) и патент США № 5464826 Гринди и др. (Grindey et al.), а также в качестве фрагментов пролекарств, подходящих для введения гемцитабина, см., например, публикацию WO 04/041203, Gallop et al.

В настоящее время по-прежнему требуются пролекарства гемцитабина, подходящие для пероральной доставки, которые способны проходить через кишечный тракт неизменными, по существу не подвергаясь распаду, и доставлять гемцитабин к области поражения с приемлемой эффективностью и безопасностью для здоровья. Кроме того, по-прежнему требуются кристаллические формы таких пролекарств, подходящие для введения в фармацевтические композиции и промышленного получения.

Авторами настоящего изобретения неожиданно была обнаружена новая кристаллическая форма амидного пролекарства гемцитабина, которая проходит через энтероциты, по существу неизменной; указанная форма гидролизует с образованием гемцитабина без значительного накопления дезоксиdifторуридина (deoxydifluorouridine, dFdU), представляющего собой преобладающий метаболит гемцитабина в печени, является менее токсичной, чем гемцитабин для перорального введения, и обеспечивает надлежащий профиль эффективности и безопасности для здоровья при пероральном введении.

### Краткое описание изобретения

Согласно одному из аспектов в настоящем изобретении предложен кристаллический 1-(2,2-дифтор-2-дезоксидифторуридин-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он моно-п-толуолсульфонат.

В настоящем изобретении также предложены фармацевтические композиции, содержащие кристал-

лический 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он моно-п-толуолсульфонат и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В настоящем изобретении также предложено применение кристаллического 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он моно-п-толуолсульфоната для лечения новообразований, поддающихся такому лечению, у млекопитающего, которое в этом нуждается.

Кроме того, в настоящем изобретении предложено применение кристаллического 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он моно-п-толуолсульфоната для лечения вирусных инфекций, поддающихся такому лечению, у млекопитающего, которое в этом нуждается.

В настоящем изобретении также предложено применение кристаллического 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он моно-п-толуолсульфоната для получения лекарственного средства для лечения новообразований или вирусных инфекций, поддающихся такому лечению.

В настоящем изобретении также предложен способ получения кристаллического 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он моно-п-толуолсульфоната.

Согласно второму аспекту в настоящем изобретении предложен кристаллический полугидрат 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он гемибензолсульфоната.

В настоящем изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллический полугидрат 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он гемибензолсульфоната и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В настоящем изобретении также предложено применение кристаллического полугидрата 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он гемибензолсульфоната для лечения новообразований, поддающихся такому лечению, у млекопитающего, которое в этом нуждается.

Кроме того, в настоящем изобретении предложено применение кристаллического полугидрата 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он гемибензолсульфоната для лечения вирусных инфекций, поддающихся такому лечению, у млекопитающего, которое в этом нуждается.

В настоящем изобретении также предложено применение кристаллического полугидрата 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он гемибензолсульфоната для получения лекарственного средства для лечения новообразований или вирусных инфекций, поддающихся такому лечению.

Кроме того, в настоящем изобретении предложен способ получения кристаллического полугидрата 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он гемибензолсульфоната.

### Подробное описание изобретения

Используемые в настоящем описании термины имеют следующие значения.

Термин "млекопитающее" используют для обозначения различных видов теплокровных позвоночных животных, относящихся к классу Mammalia (млекопитающие), наиболее предпочтительно людей, при этом указанные теплокровные позвоночные животные характеризуются наличием волосяного покрова на коже, а также наличием у особей женского пола лактогенных молочных желез для вскармливания потомства.

Термин "фармацевтически приемлемый эксципиент" относится к используемому в композиции фармацевтически приемлемому носителю, раствору или добавке, обеспечивающим улучшение характеристик композиции. Указанные эксципиенты должны быть совместимы с другими ингредиентами композиции и не оказывать негативного воздействия на реципиента; такие эксципиенты хорошо известны в данной области техники, см., например, Remingtons Pharmaceutical Sciences, 19<sup>th</sup> Edition, Mack Publishing Company, 1995.

Термин "по существу чистый" относится к чистой кристаллической форме соединения, содержащей более приблизительно 90% целевой кристаллической формы, предпочтительно более приблизительно 95% целевой кристаллической формы.

Термин "поддающееся лечению новообразование" относится к аномальному росту ткани у млекопитающих, который поддается лечению путем перорального введения соединения формулы I. Поскольку пролекарство согласно настоящему изобретению будет гидролизоваться до гемцитабина, предполагается, что указанное пролекарство должно обладать активностью широкого спектра в отношении различных видов опухолей как солидных, так и не относящихся к солидным. Предпочтительно поддающиеся лечению новообразования включают Т-клеточную лимфому, саркому мягких тканей, рак поджелудочной железы, рак груди, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, немелкоклеточный рак легкого, рак

яичников и рак мочевого пузыря.

Соединения согласно настоящему изобретению подходят для лечения вирусных инфекций, в частности вирусного гепатита С (HCV).

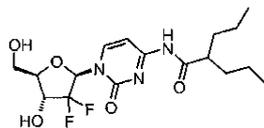
Термин "терапевтически эффективное количество" обозначает количество соединения/композиции, обеспечивающее требуемую с биологической или медицинской точки зрения ответную реакцию в ткани, системе или у млекопитающего, ожидаемую исследователем, лечащим врачом или клиницистом.

Гемцитабин содержит три функциональные группы, которые могут подвергаться химическому превращению, а именно 3'- и 5'-гидроксильные группы и N4-аминогруппу. 1-(2,2-Дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он может быть получен с использованием подходящих защитных групп, защищающих гидроксильные функциональные группы в положениях 3' и 5', с последующим ацилированием N4-аминогруппы. Обычно используемые защитные группы хорошо известны и широко применяются в данной области техники - Protecting Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> edition Theodora Greene, Peter Wuts (Wiley-Interscience), 1999. Ацилирование N4-аминогруппы может осуществляться путем взаимодействия с хлорангидридом или ангидридом кислоты или путем взаимодействия с карбоновой кислотой в присутствии реагента, обеспечивающего протекание реакции сочетания, такого как N,N-дициклогексилкарбодимид (DCC), N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)-карбодимид (EDC), 1,1-карбонилдиимидазол (CDI) или других подобных реагентов, хорошо известных специалисту в области органической химии.

Альтернативно, соединение формулы I может быть получено без применения защитных групп. В этом случае может образовываться смесь моно-, ди- и трипродуктов присоединения, и целевой продукт может быть выделен из указанной смеси.

Синтез кристаллического продукта согласно настоящему изобретению далее проиллюстрирован с помощью приведенной методики и примера. Все используемые исходные вещества и реагенты хорошо известны и широко используются в данной области техники, являются легкодоступными или могут быть легко получены по способам, указанным в настоящем описании. Например, способ получения гемцитабина (2',2'-дифтор-2'-дезоксидцитидина) предложен в патенте США № 4808614.

Получение 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она



2',2'-Дифтор-2'-дезоксидцитидин (10,0 г, 38,0 ммоль) растворяли в безводном пиридине (100 мл) и охлаждали до 0°C при перемешивании в атмосфере азота. Добавляли по каплям хлортриметилсилан (24,0 мл, 190,0 ммоль), поддерживая температуру реакционной смеси меньше 5°C. Реакционную смесь продолжали перемешивать при 0°C в течение 2 ч. В отдельной колбе растворяли 2-пропилпентановую кислоту (6,0 г, 41,8 ммоль) в безводном ацетонитриле (100 мл). В течение 30 мин добавляли небольшими порциями 1,1-карбонилдиимидазол (6,8 г, 41,8 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Полученный ацетонитриловый раствор добавляли по каплям к указанному пиридиновому раствору при 0°C и ждали, пока температура реакционной смеси достигнет температуры окружающей среды. Реакционную смесь нагревали при 45°C и поддерживали при этой температуре в течение ночи, после чего охлаждали до 30-35°C, добавляли 100 мл абсолютного этанола, нагревали при 45°C и выдерживали при этой температуре в течение 30 мин. Добавляли 50 мл воды и выдерживали при 45°C в течение 5 ч, после чего охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали в вакууме. Полученный сырой остаток разделяли между этилацетатом и водой. Подкисляли фосфорной кислотой до pH приблизительно 2 и отделяли органический слой. Водный слой повторно экстрагировали дополнительным количеством этилацетата. Объединяли полученные органические растворы и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Полученное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле (120 г), элюируя с применением градиента от 30 до 60% этилацетата в метилхлориде. Выделяли целевой продукт в виде хрупкого вспененного материала белого цвета (11,2 г, выход 77%).

МС (ES): m/z 390,3=[M+H]<sup>+</sup>.

МС (ES): m/z 388,3=[M-H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 0,83 (т, 6H), 1,15-1,36 (м, 6H), 1,46-1,55 (м, 2H), 2,60 (дддд, 1H, J=14,4, 9,6, 5,6, 5,6 Гц), (ддд, 1H, J=12,6, 6,2, 3,6 Гц), 3,77-3,81 (м, 1H), 3,87 (дт, 1H, J=8,4, 3,0 Гц), 4,12-4,22 (м, 1H), 5,27 (т, 1H, J=5,6 Гц), 6,15 (т, 1H, J=7,4 Гц), 6,29 (д, 1H, J=6,4 Гц), 7,31 (д, 1H, J=7,2 Гц), 8,23 (д, 1H, J=8,0 Гц), 11,03 (с, 1H).

Исследование химической стабильности при различных значениях pH.

Химическую стабильность при разных значениях pH оценивали с применением полуавтоматизированного метода ВЭЖХ. Готовили образцы 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она с концентрацией 100 мкг/мл в пяти буферных растворах, pH которых

соответствует диапазону изменения рН на протяжении желудочно-кишечного тракта (рН 1-рН 8). Образцы помещали в термостатируемый автоматический пробоотборник ВЭЖХ хроматографа, температура в котором поддерживалась на уровне 40°C. Инжектирование образцов в ВЭЖХ хроматограф осуществлялось многократно с интервалом в 1 ч в течение до 24 ч, при этом использовали колонку для ВЭЖХ, обеспечивающую разделение соединения формулы I и гемцитабина. Для оценки стабильности соединения определяли значение площади пика 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она в УФ-диапазоне с течением времени и сравнивали полученные значения с исходным значением площади пика.

По истечении 4 ч менее 25% 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она распадались с образованием гемцитабина при значении рН среды от 1 до 8.

### Исследования фармакокинетики

Исследование фармакокинетики на мышах.

Проводили оценку фармакокинетического профиля гемцитабина и 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она у самцов мышей линии CD-1, после чего мышам вводили перорально указанные соединения, количества которых были выбраны таким образом, чтобы обеспечить введение приблизительно 10 мг/кг гемцитабина. Животных, помеченных соответствующим образом (n=3/момент времени/соединение), умерщвляли через 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2 и 6 ч после введения и отбирали образцы артериальной крови в пробирки, обработанные ЭДТА, при этом указанные пробы содержали тетрагидроуридин (конечная концентрация в крови 0,5 мМ) для ингибирования дальнейшего метаболизма гемцитабина. Дополнительно умерщвляли еще 3 животных через 0,08 ч и отбирали кровь из воротной вены печени. Перед проведением анализов плазму отделяли с помощью центрифугирования и замораживали. Концентрацию гемцитабина и пролекарств в плазме определяли методом ЖХ/МС/МС. Расчет фармакокинетических параметров проводили с помощью программного обеспечения WinNonlin software (Pharsight Corp., Mountain View, CA). Проводили сопоставление фармакокинетических параметров каждого из пролекарств с параметрами, полученными в ходе аналогичных исследований для гидрохлорида гемцитабина, вводимого перорально.

При пероральном введении мышам линии CD-1 значительная часть 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она гидролизовалась *in vivo* с высвобождением гемцитабина. При введении 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она у мышей линии CD-1 наблюдалось повышенное содержание гемцитабина в плазме по сравнению с прямым пероральным введением гидрохлорида гемцитабина. Абсорбция пролекарства в исходном (интактном) виде подтверждалась сравнительно высокими концентрациями указанного пролекарства в плазме крови из воротной вены печени через 0,08 ч после перорального введения пролекарства.

Исследование фармакокинетики на обезьянах.

Проводили оценку фармакокинетического профиля гемцитабина и 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она у обезьян *супомолгус* после введения обезьянам указанных соединений перорально и внутривенно в ходе перекрестного исследования. Количество вводимых соединений были выбраны таким образом, чтобы обеспечить введение приблизительно 10 мг/кг гемцитабина. Образцы крови отбирали в пробирки, обработанные ЭДТА, содержащие тетрагидроуридин (конечная концентрация в крови 0,5 мМ), через указанные промежутки времени в течение до 48 ч. В периоды, когда соединения вводили перорально, животным предварительно вводили ранитидин (внутривенно, 5 мг/кг). Перед проведением анализов плазму отделяли с помощью центрифугирования и замораживали. Концентрацию гемцитабина и 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она в плазме определяли методом ЖХ/МС/МС. Значения фармакокинетических параметров определяли с помощью программного обеспечения WinNonlin software (Pharsight Corp., Mountain View, CA).

При внутривенном введении обезьянам *супомолгус* значительная часть 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она гидролизовалась *in vivo* с высвобождением гемцитабина. При пероральном введении 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она у обезьян *супомолгус* наблюдалось приблизительно 5-кратное повышение восприимчивости к гемцитабину по сравнению с прямым пероральным введением гидрохлорида гемцитабина.

Исследование гидролиза.

Исследование с применением гомогенатов клеток тонкой кишки.

Для оценки устойчивости 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она к ферментативному гидролизу в кишечнике были приготовлены исходные гомогенаты эпителиальных клеток тонкой кишки, полученных из фрагментов верхнего отдела тонкого кишечника мышей линии CD-1, собак породы бигль (beagle), обезьян *супомолгус* и людей. Гомогенаты клеток мышей и собак готовили из свежеполученной ткани, в то время как гомогенаты клеток

обезьян и людей готовили из предварительно замороженной ткани. Клетки осторожно соскабливали из фрагментов желудочно-кишечного тракта, объединяли и гомогенизировали в 50 мМ ацетатном буфере с помощью Polytron (PT-10-85). Концентрацию белков определяли с помощью стандартного спектрофотометрического метода. Полученные гомогенаты перед использованием хранили при  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Значения скорости гидролиза 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она в гомогенатах клеток тонкой кишки (small intestinal homogenates, SIH) определяли путем выдержки соединения формулы I (100 мкМ) с SIH (общее содержание белка 2,5-5 мг/мл) в ацетатном буфере с pH 7,5 в течение до 6 ч. Концентрацию гемцитабина, высвобождаемого в результате гидролиза, определяли методом ЖХ/МС после гашения реакции ацетонитрилом. Значения скорости гидролиза вычисляли через каждые 30 мин эксперимента, а также рассчитывали на основании наклона линейной части кривой гидролиза в зависимости от времени, полученной в ходе исследования свойств 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она.

В ходе проведенного исследования с применением гомогенатов клеток тонкой кишки было показано, что скорость гидролиза 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она является низкой. Наиболее низкие значения скорости гидролиза наблюдались в случае гомогенатов клеток обезьян и людей, при этом после выдержки в течение 6 ч в гемцитабин превращалось менее 3% от общего количества соединения.

Исследование гидролиза с использованием фракции S9 печени.

Оценку гидролиза 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она ферментами печени проводили в ходе исследования гидролиза с использованием тканей печени. Были получены гомогенаты клеток печени мышей линии CD-1, собак породы бигль (beagle), обезьян *супомолгус* и людей. Ткани печени нарезали ножницами на небольшие кусочки, после чего гомогенизировали в 50 мМ ацетатном буфере с помощью Polytron (PT-10-85) в течение 1 мин. Постмитохондриальные (S9) фракции для каждого из видов ткани получали путем ультрацентрифугирования на  $9000\times g$  при  $4^{\circ}\text{C}$  в течение 10 мин. Фракции S9 печени мышей, собак и обезьян готовили из свежеполученных тканей, в то время как фракции S9 печени людей готовили из предварительно замороженных тканей. После центрифугирования собирали надосадочную жидкость и проводили определение с помощью стандартного спектрофотометрического метода. Полученные фракции, содержащие S9, перед использованием хранили при  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Значения скорости гидролиза 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она в S9 фракциях печени определяли путем выдержки соединения (10 мкМ) с S9 фракциями печени (общее содержание белка 2 мг/мл) в физиологическом растворе с pH 8,0, содержащем фосфатный буфер, в течение до 6 ч. Концентрацию гемцитабина, высвобождаемого в результате гидролиза, определяли методом ЖХ/МС после гашения реакции ацетонитрилом. Значения скорости гидролиза вычисляли через каждые 30 мин эксперимента, а также рассчитывали из наклона линейной части кривой гидролиза в зависимости от времени, полученной в ходе исследования свойств 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она.

1-(2,2-Дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она гидролизовался в S9 фракциях печени каждого из указанных видов. Наибольшая скорость протекания гидролиза наблюдалась в гомогенатах клеток обезьян и людей, при этом после 6-часовой выдержки в гемцитабин превращалось приблизительно 35% от общего количества соединения.

#### Токсикологические исследования

4-дневное исследование на мышах.

Для оценки токсичности 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она при его пероральном введении указанное соединение вводили перорально самкам мышей линии CD-1 в течение 4 дней и проводили сравнение показателей токсичности 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она в отношении желудочно-кишечного тракта с известными данными по токсичности в отношении желудочно-кишечного тракта, полученными в результате 4-дневных исследований на мышах, в ходе которых гемцитабин вводили перорально в количестве 8 мг/кг.

1-(2,2-Дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он вводили перорально с помощью зонда самкам мышей линии CD-1 в возрасте от 5 до 8 недель. Дозировку выбирали таким образом, чтобы обеспечить введение приблизительно одного молярного эквивалента 8 мг/кг гемцитабина. Объем вводимой дозы составлял 10 мл/кг; указанные дозы вводили один раз в день в течение 4 дней подряд. Аутопсию проводили приблизительно через 5-8 ч после введения четвертой дозы.

Проводили оценку клинических признаков, клинической биохимии, макропатологии и ряда гистопатологических показателей (подвздошной кишки, тощей кишки и печени). После введения эквивалентного количества 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она у мышей наблюдалось значительное снижение степени тяжести атрофических измене-

ний или энтеропатии, кишечника по сравнению с хлористо-водородной солью гемцитабина.

14-дневное исследование на мышах.

Для оценки возможного наличия у 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она побочных эффектов было проведено 14-дневное исследование на мышах, в ходе которого мышам в течение 14 дней вводили указанное соединение перорально с помощью зонда, после чего определяли концентрацию в плазме 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она и его метаболитов, хлористо-водородной соли гемцитабина и дезоксицифторуридина после введения от 1 до 14 доз соединения.

Лекарственное средство на основе 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она вводили перорально с помощью зонда самцам и самкам мышей линии CD-1 в возрасте от 9 до 12 недель. Диапазон изменения вводимых доз выбирали таким образом, чтобы установить максимальную переносимую дозу и максимальную дозу, приемлемую с точки зрения токсичности. Соединение вводили один раз в день, при этом объем вводимой дозы составлял 10 мл/кг.

Проводили оценку клинических признаков, массы тела, потребления пищи, гематологии, клинической биохимии, концентрации в плазме 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она и его метаболитов, концентрации в плазме хлористо-водородной соли гемцитабина и дезоксицифторуридина, а также оценку патологии (включая макропатологию, массу органов и гистопатологию).

Введение 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она вызывало менее значительные энтеропатические изменения по сравнению с введением эквивалентного с точки зрения молярной концентрации количества хлористо-водородной соли гемцитабина, обеспечивая при этом приблизительно двукратное повышение общей восприимчивости к лекарственному средству по сравнению с хлористо-водородной солью гемцитабина.

7-дневное исследование на собаках.

Для оценки показателей токсичности 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она было проведено 7-дневное исследование, в ходе которого указанное соединение вводили на протяжении 7 дней собакам породы бигль и определяли концентрацию в плазме 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она и его метаболитов, хлористо-водородной соли гемцитабина и дезоксицифторуридина после введения от 1 до 7 доз соединения.

1-(2,2-Дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он вводили перорально в виде капсул самцам и самкам собак в возрасте от 6 до 48 месяцев. Диапазон изменения вводимых доз выбирали таким образом, чтобы установить максимальную переносимую дозу и максимальную дозу, приемлемую с точки зрения токсичности. Соединение вводили один раз в день, при этом объем вводимой дозы составлял 1 мл/кг.

Проводили оценку клинических признаков, массы тела, потребления пищи, температуры тела, гематологии (включая свертываемость), клинической биохимии, результатов исследования мочи, концентрации в плазме 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она и его метаболитов, концентрации в плазме хлористо-водородной соли гемцитабина и дезоксицифторуридина, а также оценку патологии (включая макропатологию, массу органов и гистопатологию). Полученные показатели гемотоксичности и других видов токсичности согласуются с известными данными, полученными при парентеральном введении гемцитабина. Таким образом, ни один из полученных показателей токсичности не является присущим лишь пероральному способу введения.

Исследования *in vivo*.

Клетки опухоли толстой кишки линии НСТ-116 выращивали *in vitro* в стандартных для выращивания культур клеток условиях, собирали, промывали и вводили самкам "голых" мышей (Charles River, CD-1 nu/nu, 24-27 г, получавшим дозу облучения в 450 рад в течение 24 ч после имплантации) путем подкожной инъекции в заднюю боковую область туловища, при этом указанные клетки вводили в количестве  $5 \times 10^6$  (суспензия 1:1 в Matrigel, Collaborative Biomedical Products, Inc). До начала проведения терапии опухолям позволяли вырасти до приблизительно 100 мм<sup>3</sup>. Мышам вводили перорально с помощью зонда (объем дозы 10 мл/кг) различные дозы 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она и хлористо-водородной соли гемцитабина, а также раствор холостого опыта, представлявший собой раствор чистого носителя, через промежутки времени, указанные для конкретных экспериментов. Соединения вводили либо ежедневно на протяжении 14 дней, либо через день (всего 7 доз), или же через два дня на третий (всего 4 дозы). В случае ежедневного введения готовили состав, содержащий 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он в 100 мМ буфере с pH 6,0 на основе фосфата натрия, а в случае введения через день или через каждые два дня готовили состав, содержащий 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он, 1% натрийкарбоксиметилцеллюлозы, 0,5% лаурилсульфата натрия, 0,05% антифоам 150 (Antifoam 150) и 0,085% повидона. Также подготавливали для перорального введения хлористо-водородную соль гемцитабина путем растворения в физиоло-

гическом растворе. Размер опухоли определяли путем измерения с помощью штангенциркуля, а объем опухоли ( $\text{мм}^3$ ) рассчитывали по формуле  $l \times w^2 \times 0,536$ , где  $l$  представляет собой больший, а  $w$  - меньший из перпендикулярных диаметров. Сбор данных (о размере опухоли и массе животных) осуществляли два раза в неделю, начиная с момента начала лечения, и анализировали с помощью компьютерной системы анализа размера опухолей.

Наблюдаемое противоопухолевое действие 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она было сопоставимо с противоопухолевым действием эквивалентной дозы хлористо-водородной соли гемцитабина. Однако, как показали проведенные исследования, общая токсичность применяемого для лечения 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она была ниже, чем токсичность эквивалентного количества хлористо-водородной соли гемцитабина.

Пример 1.

Кристаллический 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он моно-п-толуолсульфонат.

1-(2,2-Дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он (400 мг, 1,03 ммоль) растворяли при комнатной температуре в изопропилацетате (5 мл). К полученному раствору добавляли моногидрат паратолуолсульфонокислоты (195 мг, 1,03 ммоль). Сразу после завершения растворения выпадал осадок белого цвета. Полученную суспензию перемешивали в течение 10 мин. Твердый продукт отфильтровывали с помощью вакуум-фильтрования, промывали метанолом (1 мл) и сушили на воздухе с образованием соединения, указанного в заголовке (392 мг, 68%).

Рентгеновая порошковая дифракция.

Рентгеноструктурный анализ на порошке проводили с помощью дифрактометра D4 Endeaver, снабженного источником  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda=1,54056 \text{ \AA}$ ), при 40 кВ и 50 мА. Сканирование образца производили в диапазоне от 3 до  $40^\circ 2\theta$  с шагом  $0,009^\circ 2\theta$  при скорости сканирования, большей или равной 3 с на один шаг. Ошибки вследствие смещения образца могли быть скорректированы с помощью стандарта SRM675 (стандартный пик при  $8,85^\circ 2\theta$ ), выпускаемого Национальным институтом стандартов и технологий (NIST).

Подтверждение кристаллической формы могло производиться на основании любой уникальной комбинации характеристических пиков (охарактеризованных в  $^\circ 2\theta$ ), как правило, на основании наиболее выраженных пиков. Кристаллический 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он моно-п-толуолсульфонат характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей характеристический пик, выраженный в градусах  $2\theta$ , при  $4,86^\circ$  или, альтернативно, наличием пиков при  $4,86, 9,76$  и  $16,86^\circ 2\theta$ -шкалы. Все значения углов дифракции приведены с точностью до  $0,1^\circ$ .

Таблица 1

Пики на порошковой дифракционной рентгенограмме (источник излучения  $\text{CuK}\alpha$ ,  $\lambda=1,54056 \text{ \AA}$ ) кристаллического 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он моно-п-толуолсульфоната

Угол 2-тета ( $\pm 0,01^\circ$ )	Расстояние d (ангстремы)
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

$^{13}\text{C}$ -ЯМР спектроскопия твердого тела.

Анализ методом  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектроскопии твердого тела (Solid State  $^{13}\text{C}$  ЯМР Spectroscopy, SSNMR) проводили с помощью спектрометра Varian Inova 400 МГц, имеющего рабочую частоту по углероду  $100,578 \text{ МГц}$ , с использованием протонного разделения с 2-импульсной фазовой модуляцией при  $70 \text{ кГц}$ , кроссполаризации при равномерном изменении амплитуды при  $62 \text{ кГц}$  и вращения под магическим углом (magic angle spinning, MAS) при  $10,0 \text{ кГц}$ . Параметры проведения анализа были следующими: продолжительность 90-градусного протонного импульса (90 proton r.f. pulse width) составляла  $4,0 \text{ с}$ , время воздействия -  $5,0 \text{ мс}$ , период повторения импульса -  $20 \text{ с}$ , ширина спектральной полосы -  $50 \text{ кГц}$  и время экспозиции -  $50 \text{ мс}$ . Значения химического сдвига, выраженные в частях на миллион (м.д.), были соотнесены со значением химического сдвига для метильной группы гексаметилбензола ( $=17,3 \text{ м.д.}$ ) пу-

тем замены образца.

Корректировку значения магического угла осуществляли путем оптимизации боковых полос частот сигнала  $^{79}\text{Br}$  KBr, как указано в работе Frye and Maciel (Frye J.S. and Maciel G.E., J. Magn. Reson., 1982, 48, 125).

Кристаллический 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он моно-п-толуолсульфонат может быть идентифицирован методом  $^{13}\text{C}$  SSNMR по наличию пиков изотопа  $^{13}\text{C}$  при следующих значениях химического сдвига: 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 и 182,2 м.д. Таким образом, кристаллический 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он моно-п-толуолсульфонат характеризуется спектром SSNMR, содержащим характеристические химические сдвиги при 152,5, 159,6 и 182,2 м.д. Все значения химических сдвигов приведены с точностью  $\pm 0,1$  м.д.

Кристаллический 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он моно-п-толуолсульфонат подходит для перорального введения и, как правило, вводится перорально. Таким образом, пероральное введение является предпочтительным.

Пример 2.

Кристаллический полугидрат 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он гемибензолсульфоната.

К раствору 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она (109 мг, 0,28 ммоль) и бензолсульфокислоты (22 мг, 0,14 ммоль) в метаноле (1 мл) при комнатной температуре добавляли гексан (6 мл). Полученный раствор выпаривали до образования сухого остатка. Затем остаток суспендировали в гексане (2 мл) и перемешивали суспензию. Твердый продукт выделяли путем фильтрования в вакууме и сушили на воздухе. Выход продукта составлял 91 мг (68%).

Рентгеновская порошковая дифракция.

Рентгеноструктурный анализ на порошке проводили с помощью дифрактометра D4 Endeaver, снабженного источником  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda=1,54056 \text{ \AA}$ ), при 40 кВ и 50 мА. Сканирование образца производили в диапазоне от 3 до  $40^\circ 2\theta$  с шагом  $0,009^\circ 2\theta$  при скорости сканирования, большей или равной 3 с на один шаг. Ошибки вследствие смещения образца могли быть скорректированы с помощью стандарта SRM675 (стандартный пик при  $8,85^\circ 2\theta$ ), выпускаемого Национальным институтом стандартов и технологий (NIST).

Кристаллический полугидрат 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-( $\beta$ -D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он гемибензолсульфоната может быть идентифицирован с помощью порошковой рентгенограммы, полученной с применением источника излучения  $\text{CuK}\alpha$ , как указано в табл. 2. Кристаллический полугидрат 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид- $\beta$ -D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он гемибензолсульфоната характеризуется порошковой рентгенограммой, содержащей характеристический пик, выраженный в градусах  $2\theta$ , при  $5,22^\circ$  или, альтернативно, пиками при  $5,22$  и  $7,33^\circ 2\theta$ -шкалы. Все значения углов дифракции приведены с точностью до  $0,1^\circ$ .

Таблица 2

Пики на порошковой дифракционной рентгенограмме (источник излучения  $\text{CuK}\alpha$ ,  $\lambda=1,54056 \text{ \AA}$ ) кристаллического полугидрата 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид- $\beta$ -D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он гемибензолсульфоната

Угол 2-тета ( $\pm 0,01^\circ$ )	Расстояние d (ангстремы)
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

<sup>13</sup>C-ЯМР спектроскопия твердого тела.

Анализ методом <sup>13</sup>C-ЯМР спектроскопии твердого тела (Solid State <sup>13</sup>C ЯМР Spectroscopy, SSNMR) проводили с помощью спектрометра Varian Inova 400 МГц, имеющего рабочую частоту по углероду 100,578 МГц, с использованием протонного разделения с 2-импульсной фазовой модуляцией при 70 кГц, кроссполяризации при равномерном изменении амплитуды при 62 кГц и вращения под магическим углом (magic angle spinning, MAS) при 10,0 кГц. Параметры проведения анализа были следующими: продолжительность 90-градусного протонного импульса (90 proton r.f. pulse width) составляла 4,0 с, время воздействия - 5,0 мс, период повторения импульса - 20 с, ширина спектральной полосы - 50 кГц и время экспозиции - 50 мс. Значения химического сдвига, выраженные в частях на миллион, были соотнесены со значением химического сдвига для метильной группы гексаметилбензола (17,3 м.д.) путем замены образца. Корректировку значения магического угла осуществляли путем оптимизации боковых полос частот сигнала <sup>79</sup>Br KBr, как указано в работе Frye and Maciel (Frye J.S. and Maciel G.E., J. Magn. Reson., 1982, 48, 125).

Кристаллический полугидрат 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он гемибензолсульфоната может быть идентифицирован методом С SSNMR по наличию пиков изотопа <sup>13</sup>C при следующих значениях химического сдвига: 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, 149,7, 156,9, 163,3, 176,9 и 177,8 м.д. Таким образом, кристаллический полугидрат 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он гемибензолсульфоната охарактеризуется спектром SSNMR, содержащим характеристические химические сдвиги при 156,9, 163,3, 176,9 и 177,8 м.д. Все значения химических сдвигов приведены с точностью ±0,1 м.д.

Кристаллический полугидрат 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он гемибензолсульфоната подходит для перорального введения и, как правило, вводится перорально. Таким образом, пероральное введение является предпочтительным.

Композиции и способы введения.

Фармацевтические композиции получают способами, хорошо известными в области фармацевтики. Носитель или эксципиент может представлять собой твердое, полутвердое или жидкое вещество, которое может выступать в качестве среды для активного ингредиента. Подходящие носители или эксципиенты хорошо известны в данной области техники. Фармацевтическая композиция может быть адаптирована для перорального, ингаляционного, парентерального или наружного применения и может быть введена пациенту в виде таблеток, капсул, аэрозолей, ингаляций, суппозиторий, растворов, суспензий и др. Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить перорально, например совместно с инертным разбавителем или в виде капсул или таблеток. Для перорального терапевтического введения указанные соединения могут быть смешаны с эксципиентами и применяться в виде таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, облаток, жевательных резинок и др. Указанные препараты предпочтительно содержат по меньшей мере 1% соединения согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента, однако указанное содержание может изменяться в зависимости от конкретной формы и может находиться в пределах от 1 до приблизительно 90 мас.% от массы формы. Количество соединения в композициях является таким, чтобы обеспечивать подходящую дозировку. Предпочтительные композиции и препараты согласно настоящему изобретению могут быть установлены способами, хорошо известными специалисту в данной области техники.

Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и др. могут также содержать одно или более из следующих адьювантов: связующие вещества, такие как повидон, гидроксипропилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза или желатин; эксципиенты или разбавители, такие как крахмал, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция, дезинтегрирующие вещества, такие как кроскармеллоза, кросповидон, натриевая соль гликолята крахмала, кукурузный крахмал и др.; лубриканты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота, тальк или гидрогенизированные растительные масла; вещества, способствующие скольжению, такие как коллоидный диоксид кремния; смачивающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и полисорбат 80. Могут быть добавлены подсластители, такие как сахароза, аспартам и сахарин, или ароматизаторы, такие как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор. В случае, если дозированная единичная форма представляет собой капсулу, указанная дозированная форма, помимо вышеперечисленных видов добавок, может содержать жидкий носитель, такой как полиэтиленгликоль или жирные масла. Другие единичные дозированные формы могут содержать другие вещества, модифицирующие физические свойства дозированной формы, например в виде покрытий. Предпочтительно дозированная форма имеет энтеросолюбильное покрытие. Так, таблетки или пилюли могут иметь покрытие из сахара, гидроксипропилметилцеллюлозы, полиметакрилатов или других средств для покрытий. Сиропы, помимо соединений согласно настоящему изобретению, могут содержать сахарозу в качестве подсластителя и некоторые консерванты, красители и ароматизаторы. Материалы, используемые для получения указанных различных композиций, должны быть фармацевтически чистыми и нетоксичными при используемых количествах.

Кристаллический 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)амино-

пиримидин-2-он моно-*p*-толуолсульфонат и кристаллический полугидрат 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он гемибензолсульфоната в общем случае эффективны в широком диапазоне дозировок. Например, суточные дозы, вводимые в виде одной или в виде разделенных доз, обычно находятся в пределах от приблизительно 15 до приблизительно 200 мг/сутки, более предпочтительно приблизительно 85 мг/сутки. В некоторых случаях может быть полностью оправданным применение дозировок, более низких, чем указанное нижнее предельное значение; в других случаях без каких-либо побочных эффектов могут применяться дозировки, превышающие указанное верхнее предельное значение. Таким образом, указанный выше интервал дозировок никоим образом не ограничивает объем настоящего изобретения. Следует понимать, что количество вводимого соединения в каждом конкретном случае должно устанавливаться лечащим врачом с учетом конкретных обстоятельств, включая состояние, подвергаемое лечению, выбранный способ введения, конкретное вводимое соединение или соединения, возраст, массу тела и ответную реакцию в случае каждого конкретного пациента и степень тяжести симптомов, наблюдаемых у пациента.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представляющее собой кристаллический 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он моно-*p*-толуолсульфонат или кристаллический полугидрат 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он гемибензолсульфоната.

2. Соединение по п.1, представляющее собой кристаллический 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он моно-*p*-толуолсульфонат.

3. Соединение по п.2, по существу, в чистом виде.

4. Соединение по п.2 или 3, характеризующееся по меньшей мере одним из следующего:

а) наличием пика в рентгеновском спектре при значении  $2\theta$  угла дифракции, равном  $4,86^{\circ} \pm 0,1$ ; или

б) наличием пиков в  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектре твердого тела при значениях химического сдвига, равных  $152,5 \pm 0,1$ ,  $159,6 \pm 0,1$  и  $182,2 \pm 0,1$  м.д.

5. Соединение по пп.2, 3 или 4, полученное по способу, включающему добавление моногидрата паратолуолсульфокислоты к раствору 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она в изопропилацетате.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.2-5 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, где указанная композиция имеет энтеросолюбильное покрытие.

8. Способ лечения поддающихся лечению новообразований у млекопитающего, включающий введение млекопитающему, которое в этом нуждается, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.2-5.

9. Способ по п.8, где указанное поддающееся лечению новообразование выбрано из группы, включающей Т-клеточную лимфому, саркому мягких тканей, рак поджелудочной железы, рак груди, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, мелкоклеточный рак легкого, рак яичников и рак мочевого пузыря.

10. Применение соединения по любому из пп.2-5 для получения лекарственного средства для лечения новообразований, поддающихся лечению.

11. Применение соединения по любому из пп.2-5 для получения лекарственного средства для лечения Т-клеточной лимфомы, саркомы мягких тканей, рака поджелудочной железы, рака груди, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, мелкоклеточного рака легкого, рака яичников или рака мочевого пузыря.

12. Соединение по п.1, представляющее собой кристаллический полугидрат 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-он гемибензолсульфоната.

13. Соединение по п.12, по существу, в чистом виде.

14. Соединение по п.12 или 13, характеризующееся по меньшей мере одним из следующего:

а) наличием пика в рентгеновском спектре при значениях  $2\theta$  углов дифракции, равных  $5,22^{\circ} \pm 0,1$  и  $7,33^{\circ} \pm 0,1$ ; или

б) наличием пиков в  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектре твердого тела при  $156,9 \pm 0,1$ ,  $163,3 \pm 0,1$ ,  $176,9 \pm 0,1$  и  $177,8 \pm 0,1$  м.д.

15. Соединение по пп.12, 13 или 14, полученное по способу, включающему добавление гексана к раствору 1-(2,2-дифтор-2-дезоксид-β-D-рибофуранозил)-4-(2-пропил-1-оксопентил)аминопиримидин-2-она и бензолсульфокислоты в метаноле.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.12-15 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

17. Фармацевтическая композиция по п.16, где указанная композиция имеет энтеросолюбильное

покрытие.

18. Способ лечения поддающихся лечению новообразований у млекопитающего, включающий введение млекопитающему, которое в этом нуждается, терапевтически эффективного количества кристаллической формы по любому из пп.12-15.

19. Способ по п.18, где указанное поддающееся лечению новообразование выбрано из группы, включающей Т-клеточную лимфому, саркому мягких тканей, рак поджелудочной железы, рак груди, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, немелкоклеточный рак легкого, рак яичников и рак мочевого пузыря.

20. Применение соединения по любому из пп.12-15 для получения лекарственного средства для лечения новообразований, поддающихся лечению.

21. Применение соединения по любому из пп.12-15 для получения лекарственного препарата для лечения Т-клеточной лимфомы, саркомы мягких тканей, рака поджелудочной железы, рака груди, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, немелкоклеточного рака легкого, рака яичников или рака мочевого пузыря.

