



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PCT
07-58652
SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: PROFARMACO DE AMIDA DE GEMCITABINA, COMPOSICIONES Y
USO DEL MISMO

SOLICITANTE: ELI-LILLY AND COMPANY

DIRECCIÓN: LILLY CORPORATE CENTER, INDIANAPOLIS, INDIANA 46285
E.U.A.

IPC: A61K 31/70
C 07H 19/073

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 08 de junio de 2007



No. 07-058652-00000-0000

Fecha: 2007-06-08 17:00:22 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 68

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2007/000076

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ELI-LILLY AND COMPANY

Dirección: Lilly Corporate Center, Indianapolis
Indiana 46285 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS
DE AMERICA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A, Calle
100 N°. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: DAVID MICHAEL BENDER; DAVID MICHAEL REMICK

Dirección: 10543 Fawn Ridge Lane, Indianapolis, Indiana 46236, E.U.A., 12261
Quarry Court Fishers, Indiana 46037, E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/043125 Fecha Noviembre 30, 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/065525 Fecha Junio 22, 2006

6

Título (54) PROFARMACO DE AMIDA DE GEMCITABINA. COMPOSICIONES Y USO DEL
MISMO

7

Clasificación Internacional (51) C07H 19/073 A61K 31/70

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Diciembre 17, 2004

(31) Número de Solicitud

60/637.422

9

Comprobante de pago No. 07- 45.383

Fecha 5 de junio de 2007

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 06-021-173

☒

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades Indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

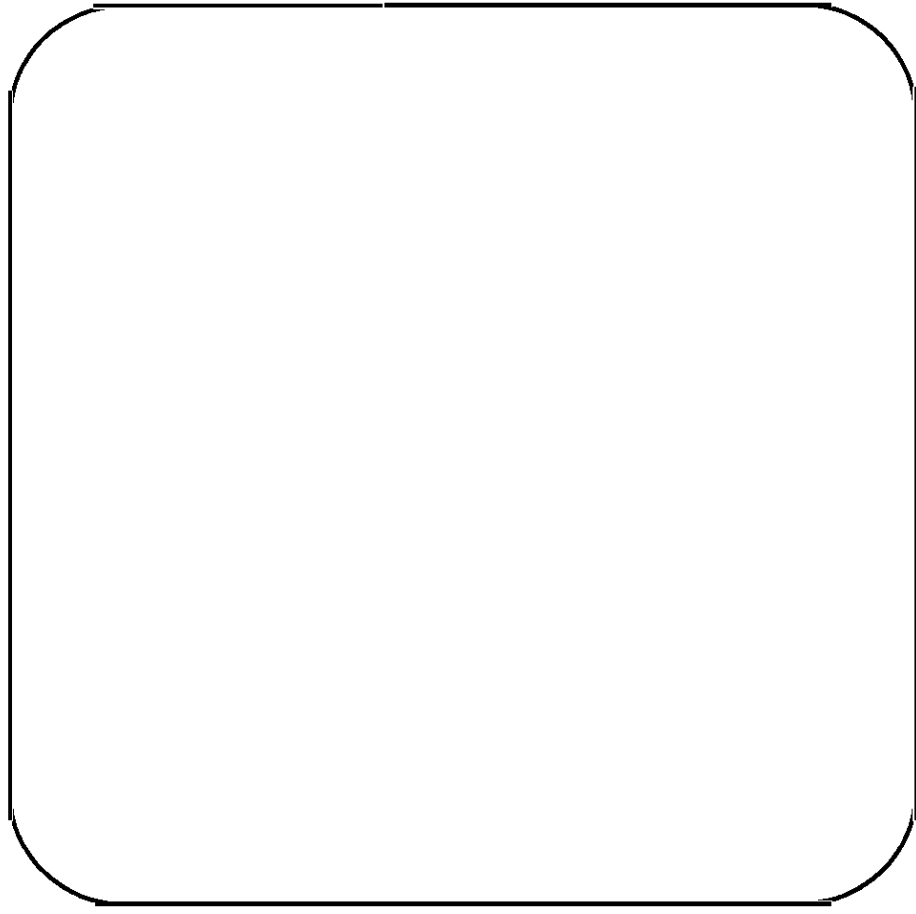
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 78.782.747 Btá T.P. 74.295

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-058652- -00000-0000
Fecha: 2007-06-08 17:00:22 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 68

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 45,383
FECHA : JUNIO 5 DE 2007

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBECK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	67535363	05/06/2007	6,757,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

ELI LILLY AND COMPANY

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos el 17 de julio de 2003 y firmado por Peter G. Stringer, Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company.

Todd Rokita Secretario de Estado

Secretario de Estado de Indiana Estado de Indiana

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América- Este documento Público
2. ha sido firmado por Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario de la Corte del Circuito en y para el condado Johnson
4. Lleva el sello del Secretario de la Corte del Circuito en y para el estado de Indiana

CERTIFICADO

5. En Indianapolis, Indiana
6. El 22 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado de Indiana
8. No. A2003- 11279
9. Gran Sello del Estado de Indiana
10. Firma legible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana

* Vigente desde el 1 mayo de 2003, todas las apostillas del Secretario de Estado de Indiana tienen el sello impreso electrónicamente.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, fax (317) 233-3283

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario Catherine Michel certifica que Peter G. Stringer, domiciliado en 7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana - 46256 Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos.


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No 2117 del 7 Oct 1987

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento: Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.

Firma del notario público Catherine Michel certifica

Sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008 - residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana

--

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 28 de julio-2003.

Marlen Neira C



MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

6/1

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

ELI LILLY AND COMPANY

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma

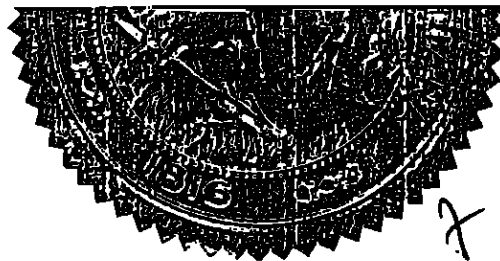
Date/Fecha: 17 July 2003

City/Country/Ciudad, País: Indianapolis, Indiana, United States of America



Todd Rokita
Secretary of State

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



APOSTILLE

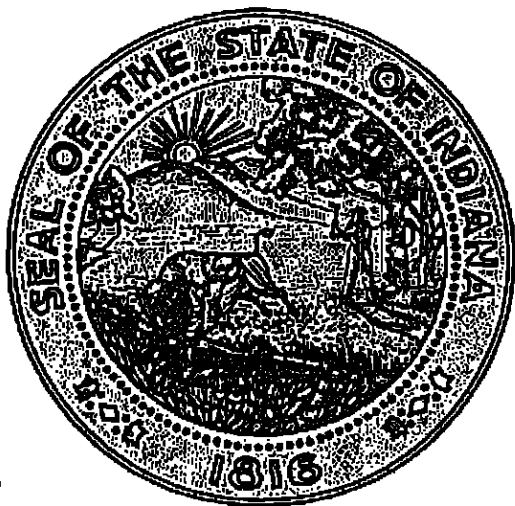
(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Catherine Michel*
3. acting in the capacity of circuit court clerk in & for *Johnson County*
4. and bears the seal/stamp of circuit court clerk in & for the State of Indiana

Certified

5. at Indianapolis, Indiana
6. this *Twenty-second* day of *July*, 2003
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. A2003- 11279
9. Seal/Stamp:

10. Signature:




Todd Rokita

Indiana Secretary of State

*Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, Fax (317) 233-3283

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

/ 7 July 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana 46256 US
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Executive Director, International
Patents
of ELI LILLY AND COMPANY

3. That ELI LILLY AND COMPANY
having its principal place of business located in
Indianapolis, Indiana, United States of
America

is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Delegation of Authority Concerning Certain
Patent Matters, executed January 20, 2003;
pursuant to the authority granted to the
General Counsel of the Company by the
executive Committee of the Board of
Directors of Eli Lilly and Company

NOTARY PUBLIC (Signature):

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Peter G. Stringer

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de

de

4. Que

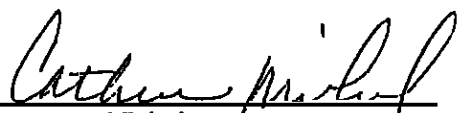
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):




Catherine Michel
My Commission Expires October 21, 2008
Resident of Johnson County

CESION

COLOMBIA
CASO: X-16958

Los suscritos David Michael BENDER y David Michael REMICK

domiciliados en

10543 Fawn Ridge Lane, Indianapolis, Indiana 46236; y 12261
Quarry Court, Fishers, Indiana 46037, US

Declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos
inventores de "PROFARMACO DE AMIDA DE GEMCITABINA
COMPOSICIONES Y USOS DEL MISMO"

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserva
ni limitación a favor de la sociedad **ELI LILLY AND COMPANY**
Una sociedad organizada y existente de conformidad con las
leyes del estado de Indiana, Estados Unidos de América,
domiciliada en Lilly Corporate Center Indianapolis, Indiana
46285, Estados Unidos de América.

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre
la patente correspondiente en la República de Colombia.

(Fdo) David Michael BENDER

(Fdo) David Michael REMICK

Secretaria de Estado

Estado de Indiana

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. El presente documento público fue firmado por: Marsha
J Winterrowd
3. Que actuó en su calidad de Notario Público en el
condado de Marion
4. Lleva el sello del Notario Público del estado de
Indiana

Se certifico

5. Indianápolis, Indiana
6. El 24 de mayo de 2007
7. Por parte del secretario de Estado Indiana.
8. Bajo el Número **A2007-07259**
9. Lleva el Sello del Estado de Indiana.
10. Firmado por Todd Rokita, Secretario del Estado de
Indiana.

CERTIFICADO NOTARIAL

Estado de: Indiana
Condado de Marion

El 18 de mayo de 2007, comparecieron personalmente ante mi David Michael BENDER y David Michael REMICK, los cuales reconocieron haber firmado el documento por voluntad propia, por lo motivos expuestos en el mismo.

(sello)

(firmado: Marsha J. Winterrowd)
Notario Público
MARSHA J. WINTERROWD
Mi comisión vence el 21-enero-2008
Residente del condado de Marion

COLOMBIA
ASSIGNMENT

The undersigned David Michael BENDER, and
David Michael REMICK

domiciled in
10543 Fawn Ridge Lane, Indianapolis,
Indiana 46236; and 12261 Quarry Court, Fishers,
Indiana 46037, US

hereby state under oath to be the
sole and true inventor(s) of

AMIDE PRODRUG OF GEMCITABINE,
COMPOSITIONS AND USE THEREOF

states as well that he/they assign,
without reservations or limitation, in favor
of ELI LILLY AND COMPANY, a corporation
organized and existing under the laws of the
State of Indiana, United States of America

domiciled in Lilly Corporate Center, Indianapolis,
Indiana 46285, United States of America

All rights inherent to said
invention, and that the above
mentioned corporation hereby to
apply, in its name, for the corresponding
patent in the Republic of Colombia.


David Michael BENDER


David Michael REMICK

CASE: X-16958

TRASPASO

12

domiciliado en

decia bajo juramento ser único
y verdadero inventor de

Declara asimismo que cede
y transfiere sin reserva ni limitacion,
a favor de la sociedad
organizada y existente de
conformidad con las leyes de

domiciliada en

todos los derechos inherentes a
dicha invención y que la citada
sociedad queda facultada para
solicitar en su nombre la patente
correspondiente en la República
de Colombia.



Todd Rokita
Secretary of State

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Marsha J. Winterrowd*
3. acting in the capacity of notary public in & for *Marion County*
4. and bears the seal/stamp of notary public in & for the State of Indiana

Certified

5. at Indianapolis, Indiana
6. this *Twenty-fourth* day of *May, 2007*
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. A2007 - 07259

9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Todd Rokita
Indiana Secretary of State

*Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

tdove

NOTARIAL CERTIFICATE

STATE: INDIANA)
COUNTY: MARION)

On this day of 18th day of May, 2007, personally appeared before me
the named, David Michael BENDER and David Michael REMICK,
who acknowledged that he/she signed the
document as his/her voluntary act for the purposes therein set forth.

Marsha J. Winterrowd

NOTARY PUBLIC

Marsha J. Winterrowd

My Commission Expires

January 21, 2008

Residence: Marion County

(SEAL)



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

(43) International Publication Date
22 June 2006 (22.06.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/065525 A1

(51) International Patent Classification:
C07H 19/073 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2005/043125

(22) International Filing Date:
30 November 2005 (30.11.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/637,422 17 December 2004 (17.12.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BENDER, David, Michael [US/US]; 10543 Fawn Ridge Lane, Indianapolis, IN 46236 (US). REMICK, David, Michael [US/US]; 12261 Quarry Court, Fishers, IN 46037 (US).

(74) Agents: PALMBERG, Arleen et al.; ELI LILLY AND COMPANY, P.O. Box 6288, Indianapolis, IN 46206-6288 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,

CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 2006/065525 A1

(54) Title: AMIDE PRODRUG OF GEMCITABINE, COMPOSITIONS AND USE THEREOF

(57) Abstract: The present invention relates to novel amide prodrugs of gemcitabine, compositions thereof and methods for using.

16

AMIDE PRODRUG OF GEMCITABINE, COMPOSITIONS AND USE THEREOF**BACKGROUND OF THE INVENTION**

5 The present invention relates to a novel prodrug of gemcitabine, which is capable of being given orally, traversing the intestinal tract substantially intact into the portal bloodstream with less gastrointestinal toxicity and better bioavailability than with the parent drug, and maintaining the efficacy of the parent drug at lower doses.

10 Gemcitabine hydrochloride (2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine hydrochloride) is an anti-tumor agent, with known antiviral action, that is currently produced and marketed as Gemzar®; a lyophilised, powder formulation for treatment of various cancers. Gemzar®, a process for making it and methods for using it are described in US Patent No. 5, 464, 826 and US Patent No 4, 808, 614. Gemzar® is currently approved for the treatment of pancreatic cancer, breast cancer and non-small cell lung cancer (NSCLC) and is being
15 evaluated for ovarian cancer. In addition Gemzar® may be used in the treatment of HCV as well as a modulator of immune function (see US Patent No 6,555,518). Gemzar® is currently administered by intravenous infusion at a dose of approximately 1000 to 1250 mg/m² over 30 minutes, once weekly for up to 7 weeks followed by a week of rest from treatment.

20 The use of gemcitabine orally may be limited by its poor oral bioavailability which is the result of first pass metabolism. 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. In addition, when dosed orally, gemcitabine is implicated in causing adverse dose-limiting intestinal lesions characterized
25 by moderate-to-marked loss of mucosal epithelium (atrophic enteropathy) throughout the entire length of the intestinal tract in mice given a single oral (gavage) gemcitabine dose of 167, 333, or 500 mg/kg. Horton ND et.al., "Toxicity of single-dose oral gemcitabine in mice", American Association for Cancer Research, Poster Presentation, Orlando, FL, March 27-31, 2004. Comparable exposures via intravenous dosing in previous mouse
30 studies did not result in death or gastrointestinal toxicity.

 Methods for making prodrug and sustained released formulations of gemcitabine are well known in the art. Examples of such prodrugs and sustained released

formulations can be found in 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," Ulrich, 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.

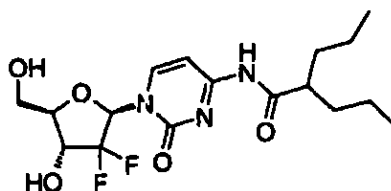
Gemcitabine amide derivatives have been described in the art as useful intermediates in the synthesis of gemcitabine, see e.g. Britton, et al., U.S. Pat. No. 5,420,266 and Grindey, et al., U.S. Pat. No. 5,464,826. and also useful as prodrug moieties for the administration of gemcitabine, see e.g. Gallop, et al., WO 04/041203.

There continues to be a need for a prodrug of gemcitabine that will allow for oral delivery, will pass through the intestinal tract intact without substantial degradation and deliver gemcitabine to the afflicted area with acceptable safety and efficacy.

Surprisingly, we have discovered a superior, novel amide derivative of gemcitabine, which traverses the enterocyte substantially intact; is hydrolyzed to gemcitabine without significant accumulation of deoxydifluorouridine (dFdU) the predominant gemcitabine metabolite in the liver, has less toxicity than oral gemcitabine, and maintains appropriate efficacy and safety profiles when administered orally.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a compound of Formula I



I.

Another aspect of the invention provides for novel pharmaceutical compositions, comprising a compound of formula I and one or more pharmaceutically acceptable excipients.

18

The present invention also provides for the use of the compound of formula I for the treatment of susceptible neoplasms in a mammal in need of such treatment.

The present invention provides for the use of the compound of formula I for the treatment of susceptible viral infections in a mammal in need of such treatment.

5 The present invention also provides for the use of a compound of formula I for the manufacture of a medicament for the treatment of susceptible neoplasms or viral infections.

In addition, the present invention also provides a method for preparing the compound of formula I.

10

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

As used herein the terms have the meanings indicated.

The term "mammal" is taken to mean any of various warm-blooded vertebrate animals of the class Mammalia, most preferably humans, characterized by a covering of
15 hair on the skin and, in the female, milk-producing mammary glands for nourishing the young.

The term "pharmaceutically acceptable excipient" refers to a pharmaceutically acceptable formulation carrier, solution, or additive to enhance the formulation characteristics. Such excipients must be compatible with the other ingredients of the
20 formulation and not deleterious to the recipient thereof and are well known to the skilled artisan, see e.g. Remingtons Pharmaceutical Sciences, 19th Edition, Mack Publishing Company, 1995.

The term "co-crystal" means a physical association of two or more molecules which owe their stability through non-covalent interaction. One or more components of
25 this molecular complex provide a stable framework in the crystalline lattice. In certain instances, the guest molecules are incorporated in the crystalline lattice as anhydrides or solvates, see e.g. "Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-crystals Represent a New Path to Improved Medicines?" Almarasson, O., et. al., The Royal Society of Chemistry, 1889-1896, 2004. Preferred co-crystals
30 include p-toluenesulfonic acid and benzenesulfonic acid.

The term "pharmaceutically acceptable co-crystal" means one that is compatible with the other ingredients of the formulation and not deleterious to the recipient thereof.

18
19

The term "susceptible neoplasm" refers to an abnormal growth of tissue in mammals capable of being treated by the oral administration of the compound of formula I. As this prodrug will hydrolyze to gemcitabine, the administration of the prodrug is expected to have a broad spectrum of activity against a wide variety of tumor types, both solid and non-solid. Preferably, susceptible neoplasms include T-cell lymphoma, soft tissue sarcoma, pancreatic cancer, breast cancer, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, non-small cell lung cancer, ovarian cancer and bladder cancer.

The compounds of the invention are useful in the treatment of viral infections, particularly HCV.

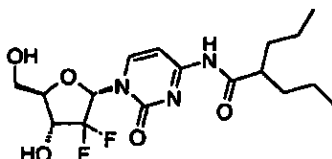
10 The term "therapeutically effective amount" means the amount of compound/composition that will elicit the desired biologic or medicinal response of a tissue, system or mammal that is being sought by the researcher, physician or clinician.

Gemcitabine contains three derivatisable functional groups, the 3' and 5' hydroxyl groups and the N4-amino group. The compound of formula I can be prepared by using suitable protecting groups to block the 3' and 5' hydroxyl functions followed by acylation of the N4-amino group. Typical protecting groups are well known and appreciated in the art Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd edition Theodora Greene, Peter Wuts (Wiley-Interscience) 1999. Acylation of the N4-amino group may be accomplished by reaction with an acid chloride or anhydride or by reaction with a carboxylic acid in the presence of a coupling reagent, such as N,N-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide (EDC), 1,1-carbonyldiimidazole (CDI) or other similar reagents well known to one skilled in the art of organic chemistry. Alternatively, the compound of formula I may be prepared without the use of protecting groups. In this case, mixtures of mono-, di- and tri-adducts will be formed and the desired product may be separated from the mixture.

20 The following examples further illustrate the synthesis of compounds of the invention. All starting materials and reagents are well known and appreciated in the art and readily available or prepared by methods described herein. A process for preparing gemcitabine (2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine), for example, is disclosed in US Patent No. 4,808,614.

19
20

Example 1

1-(2,2-difluoro-2-deoxy- β -D-ribofuranosyl)-4-(2-propyl-1-oxopentyl)aminopyrimidin-2-one

- 5 Dissolve 2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine (10.0 g, 38.0 mmol) in anhydrous pyridine (100 mL) and cool to 0°C while stirring under nitrogen. Add chlorotrimethylsilane (24.0 mL, 190.0 mmol) dropwise, maintaining an internal temperature < 5°C. Continue stirring at 0°C for 2 hours. In a separate flask, dissolve 2-
- 10 propylpentanoic acid (6.0 g, 41.8 mmol) in anhydrous acetonitrile (100 mL). Add 1,1-carbonyldiimidazole (6.8 g, 41.8 mmol) in small portions over 30 minutes and stir for 2 hours. Add this acetonitrile solution dropwise to the pyridine solution at 0°C and allow the reaction to come to ambient temperature. Heat the reaction at 45°C overnight then cool to 30-35°C and add 100 mL absolute ethanol and heat at 45°C for 30 minutes. Add
- 15 50 mL water and heat at 45°C for 5 hours then cool to ambient temperature and concentrate *in vacuo*. Partition the crude residue between ethyl acetate and water. Acidify to pH ~2 with phosphoric acid and separate the organic layer. Back extract the aqueous layer with additional ethyl acetate. Combine the organic solutions and wash with saturated sodium bicarbonate solution and saturated sodium chloride solution, dry over
- 20 magnesium sulfate and concentrate in *vacuo*. Purify by silica gel chromatography (120 g) eluting with a gradient of 30% to 60% ethyl acetate in methylene chloride. Isolate desired product as a white crushable foam (11.2 g, 77% yield).
- MS (ES): m/z 390.3 = $[M+H]^+$
MS (ES): m/z 388.3 = $[M-H]^+$
- 25 ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.83 (t, 6H), 1.15-1.36 (m, 6H), 1.46-1.55 (m, 2H), 2.60 (dddd, 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, 1H, J=7.2 Hz), 8.23 (d, 1H, J=8.0 Hz), 11.03 (s, 1H).

Example 2

1-(2,2-difluoro-2-deoxy- β -D-ribofuranosyl)-4-(2-propyl-1-oxopentyl)aminopyrimidin-2-one p-toluenesulfonic acid hydrate co-crystal (2:1:1)

5 Dissolve 0.709 g (1.82 mmol) of the compound of Example 1 in 9 mL methanol. In a separate flask, prepare a 0.25 M aqueous stock solution of p-toluenesulfonic acid. Add 3.6 mL (0.9 mmol) of the aqueous solution dropwise. Add ~5 mL water and allow the mixture to stir at room temperature (~30 min) until precipitation occurs. Collect precipitated solid by vacuum filtration and allow to air dry.

10

Analytical analysis of co-crystal:

Prepare solutions of known concentration of p-toluenesulfonic acid, gemcitabine and the compound of Example 1. Analyze a sample of the p-toluenesulfonic acid co-crystal of Example 1 to determine component composition.

15

For a 2:1:1 ratio of N-(2-propyl-pentanoyl)-2',2'-difluoro-2'-deoxy-cytidine /p-toluenesulfonic acid/water, % toluenesulfonic acid determined:

Theory 17.8% p-toluenesulfonic acid

Found 19.1% p-toluenesulfonic acid

20

HPLC:

Column: Waters Atlantis dC18, 3.0 μ m, 4.6 i.d. x 150 mm

Column temp. 50°C

UV wavelength: 248 nm

25

1. Mobile phase

A. 5/95 acetonitrile/water + 0.1% TFA

B. 50/50 acetonitrile/water + 0.1% TFA

2. Gradient

30

Time (min)	Solvent %A	%B
0	100	0

225

-7-

5	0	100
8	0	100
8.01	100	0
11	end of run	

5 Example 3

1-(2,2-difluoro-2-deoxy- β -D-ribofuranosyl)-4-(2-propyl-1-oxopentyl)aminopyrimidin-2-one benzenesulfonic acid co-crystal (1:1)

10 To 5mL of ethyl acetate, 550 mg of the compound of Example 1 is added. The mixture is heated to approximately 55 °C. A one molar equivalence of benzenesulfonic acid delivered as a stock solution is added. Additional ~10mL of ethyl acetate is added with sonication, as needed, to break up the precipitate. The suspension is allowed to cool to room temperature and isolated by vacuum filtration. The isolated solid is allowed to air dry. MP: 171 °C

15 The compound of Formula I and solvates thereof are orally available and are normally administered orally, and so oral administration is preferred.

The pharmaceutical compositions are prepared in a manner well known in the pharmaceutical art. The carrier or excipient may be a solid, semi-solid, or liquid material that can serve as a vehicle or medium for the active ingredient. Suitable carriers or excipients are well known in the art. The pharmaceutical composition may be adapted for oral, inhalation, parenteral, or topical use and may be administered to the patient in the form of tablets, capsules, aerosols, inhalants, suppositories, solutions, suspensions, or the like. The compounds of the present invention may be administered orally, for example, with an inert diluent or capsules or compressed into tablets. For the purpose of oral therapeutic administration, the compounds may be incorporated with excipients and used in the form of tablets, troches, capsules, elixirs, suspensions, syrups, wafers, chewing gums and the like. These preparations preferably contain at least 1% of the compound of the present invention, the active ingredient, but may be varied depending upon the particular form and may conveniently be between 1% to about 90% of the weight of the unit. The amount of the compound present in compositions is such that a suitable dosage will be obtained. Preferred compositions and preparations of the present invention may be determined by methods well known to the skilled artisan.

20

25

30

22
23

The tablets, pills, capsules, troches, and the like may also contain one or more of the following adjuvants: binders such as povidone, hydroxypropyl cellulose, microcrystalline cellulose, or gelatin; excipients or diluents such as: starch, lactose, microcrystalline cellulose or dicalcium phosphate, disintegrating agents such as:

5 croscarmellose, crospovidone, sodium starch glycolate, corn starch and the like; lubricants such as: magnesium stearate, steric acid, talc or hydrogenated vegetable oil; glidants such as colloidal silicon dioxide; wetting agents such as: sodium lauryl sulfate and polysorbate 80; and sweetening agents such as: sucrose, aspartame or saccharin may be added or a flavoring agent such as: peppermint, methyl salicylate or orange flavoring.

10 When the dosage unit form is a capsule, it may contain, in addition to materials of the above type, a liquid carrier such as polyethylene glycol or fatty oil. Other dosage unit forms may contain other various materials that modify the physical form of the dosage unit, for example, as coatings. Preferably the dosage form is enteric coated.

Thus, tablets or pills may be coated with sugar, hydroxypropyl methylcellulose,

15 polymethacrylates, or other coating agents. Syrups may contain, in addition to the present compounds, sucrose as a sweetening agent and certain preservatives, dyes and colorings and flavors. Materials used in preparing these various compositions should be pharmaceutically pure and non-toxic in the amounts used.

The compounds of Formula I are generally effective over a wide dosage range.

20 For example, dosages per day, in single or divided doses, normally fall within the range of about 15 mg/day to about 200 mg/day, more preferably about 85 mg/day. In some instances dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effect, and therefore the above dosage range is not

25 intended to limit the scope of the invention in any way. It will be understood that the amount of the compound actually administered will be determined by a physician, in the light of the relevant circumstances, including the condition to be treated, the chosen route of administration, the actual compound or compounds administered, the age, weight, and response of the individual patient, and the severity of the patient's

30 symptoms.

pH Chemical Stability Assay

The pH chemical stability is assessed using a semi-automated HPLC technique.

Samples of compound of formula I are prepared at 100 mcg/mL in five buffers representing the pH range throughout the gastrointestinal tract (pH1-pH8). Samples are loaded onto an HPLC autosampler incubated at 40°C. Samples are repeatedly injected on the HPLC at hourly intervals for up to 24 hours with an HPLC column that separates a compound of formula I from gemcitabine. The peak area of the compound of formula I is monitored by UV detection over time and are compared to initial peak areas to determine stability.

- 10 Less than 25% of the compound of Example 1 degraded to gemcitabine at pH range 1 to 8 after four hours.

Pharmacokinetic Assays

Mouse Pharmacokinetics

- 15 The pharmacokinetic profiles of gemcitabine and a compound of formula I, are assessed in male CD-1 mice following oral administration at doses selected to contain approximately 10 mg/kg of gemcitabine. Designated animals (n = 3/time point/compound) are sacrificed at 0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, and 6 hours after dosing, and systemic blood samples are collected into EDTA-treated tubes containing
- 20 tetrahydrouridine (0.5mM final concentration in blood) to inhibit further metabolism of gemcitabine. An additional 3 animals are sacrificed at 0.08 hours for collection of hepatic portal blood. Plasma is isolated by centrifugation and frozen prior to analysis. Plasma concentrations of gemcitabine and prodrugs are determined by LC/MS/MS analysis. Pharmacokinetic parameters are calculated using WinNonlin software (Pharsight Corp.,
- 25 Mountain View, CA). Pharmacokinetic parameters of each prodrug are compared to those determined from administration of oral gemcitabine hydrochloride in a similar study design.

- 30 The compound of Example 1 was extensively hydrolyzed in vivo to release gemcitabine when administered orally to CD-1 mice. The plasma exposure to gemcitabine was increased in CD-1 mice when the compound of Example 1 was administered, compared to direct oral administration of gemcitabine hydrochloride. The

absorption of the intact prodrug is verified by relatively high concentrations of the compound of Example 1 in the hepatic portal plasma at 0.08 hours after oral dosing.

5 Monkey Pharmacokinetics Assay

The pharmacokinetic profiles of gemcitabine and a compound of formula I, are assessed in cynomolgus monkeys following oral and intravenous administration in a crossover design. Compounds are administered at doses selected to contain approximately 10 mg/kg of gemcitabine. Blood samples are collected into EDTA-treated
10 tubes containing tetrahydrouridine (0.5mM final concentration in blood) at designated intervals for up to 48 hours. Animals are pretreated with ranitidine (intravenous, 5 mg/kg) in the oral dosing periods. Plasma is isolated by centrifugation and frozen prior to analysis. Plasma concentrations of gemcitabine and a compound of formula I are determined by LC/MS/MS analysis. Pharmacokinetic parameters are determined using
15 WinNonlin software (Pharsight Corp., Mountain View, CA).

The compound of Example 1 was extensively hydrolyzed in vivo to release gemcitabine when administered intravenously to cynomolgus monkeys. The oral exposure to gemcitabine was increased in cynomolgus monkeys approximately 5-fold when a compound of Example 1 was administered, compared to direct oral administration
20 of gemcitabine hydrochloride.

Hydrolysis Assays

Small Intestine Homogenate Assay

To determine the stability of a compound of formula I to enzymatic hydrolysis in
25 the intestine, crude homogenates of small intestinal epithelial cells are prepared from sections of the upper small intestine from CD-1 mice, beagle dogs, cynomolgus monkeys, and humans. Mouse and dog homogenates are prepared from freshly collected tissue, while monkey and human homogenates are prepared from previously frozen tissues. Cells are gently scraped from intestinal segments, pooled, and homogenized in 50 mM
30 acetate buffer using Polytron (PT-10-85). Protein concentrations are determined by standard spectrophotometric techniques. The prepared homogenates are store at -70°C before using.

25 The hydrolytic rates of a compound of formula I in small intestinal homogenates (SIH) is determined by incubating a compound of formula I (100 uM) with SIH (2.5 - 5 mg/mL of total protein) in acetate at pH 7.5 for up to 6 hours. Concentrations of gemcitabine released via hydrolysis is determined by LC/MS analysis after the reaction is
5 quenched with acetonitrile. Hydrolysis rates are calculated at 30 minutes in screening experiments and from the slope of the linear portion of the hydrolysis vs. time curves in characterization studies of a compound of formula I.

The compound of Example 1 exhibited a slow rate of hydrolysis in the small intestine homogenate assay. The hydrolysis was slowest in monkey and human
10 homogenates, with less than 3% of the total compound converted to gemcitabine in a 6 hour incubation.

Liver S9 Hydrolysis Assay

Hydrolysis of a compound of formula I by liver enzymes is determined by liver
15 hydrolysis assay. Liver homogenates are prepared from CD-1 mouse, beagle dog, cynomolgus monkey, and human livers. Liver tissues are cut into small pieces using scissors, then, homogenized in 50 mM acetate buffer using Polytron (PT-10-85) for 1 min. Post-mitochondrial (S9) fractions are prepared from each by ultracentrifugation at 9,000 x g at 4°C for 10 min. Mouse, dog and monkey liver S9 fractions are prepared
20 from freshly collected tissues, while human liver S9 are prepared from previously frozen tissue. After centrifugation, the supernatant is collected and protein concentrations are determined by standard spectrophotometric techniques. The prepared S9 fractions are store at -70°C before using.

The hydrolytic rates of a compound of formula I in liver S9 is determined by
25 incubating compound (10 uM) with S9 (2 mg/mL of total protein) in phosphate buffered saline at pH 8.0 for up to 6 hours. Concentrations of gemcitabine released via hydrolysis are determined by LC/MS analysis after the reaction is quenched with acetonitrile. Hydrolysis rates are calculated at 30 minutes in screening experiments and from the slope
of the linear portion of the hydrolysis vs. time curves in characterization studies of a
30 compound of formula I.

26
27

The compound of Example 1 was hydrolyzed in liver S9 of all species described. The hydrolysis was most rapid in monkey and human homogenates, with approximately 35% of the total compound converted to gemcitabine in a 6 hour incubation.

5 Toxicology Assays

4-Day Mouse Screen

To evaluate the toxicity produced by orally administered compound of formula I when administered daily to female CD-1 mice for 4 days, the gastrointestinal toxicity profiles of a compound of formula I is compared with the historical results for
10 gastrointestinal toxicity when gemcitabine is administered orally at 8 mg/kg in a 4-day mouse study.

Female CD-1 mice 5-8 weeks of age are dosed with a compound of formula I by oral gavage. A dose level is chosen to approximate a molar equivalent of 8-mg/kg
15 gemcitabine. A dose volume of 10 mL/kg is used and doses are administered once daily on 4 consecutive days. Necropsy is performed approximately 5-8 hours following the 4th dose.

Clinical signs, clinical chemistry, gross pathology, and limited histopathology (ileum, jejunum, and liver) are evaluated. There was a significant reduction in the
20 severity of atrophic intestinal changes or enteropathy observed after dosing mice with an equivalent dose of the compound of Example 1 versus gemcitabine HCl.

14 Day Mouse Study

A 14-Day Mouse Study is conducted to evaluate whether a compound of formula
25 I produces adverse effects in mice following 14 days of oral gavage dosing and to determine the plasma concentrations of a compound of formula I and its metabolites gemcitabine HCl and deoxydifluorouridine after 1 or 14 doses.

Male and female CD-1 mice 9-12 weeks of age are dosed with a compound of formula I by oral gavage. A range of doses is selected in an effort to determine a

maximum tolerated dose and dose limiting toxicity. A dose volume of 10 mL/kg is used and doses are administered once daily.

Clinical signs, body weight, food consumption, hematology, clinical chemistry, plasma concentrations of a compound of formula I and metabolites gemcitabine HCl and deoxydifluorouridine, and pathology (including gross pathology, organ weights, and histopathology) are evaluated.

On a molar equivalent basis, the compound of Example 1 is associated with less enteropathy than gemcitabine HCl while resulting in approximately twice the systemic exposure to gemcitabine HCl.

10 7-Day Dog Study

To evaluate the toxicity profile of a compound of formula I when administered to Beagle dogs for 7 days, and to determine the plasma concentrations of a compound of formula I and metabolites gemcitabine HCl and deoxydifluorouridine after 1 or 7 doses, a 7-day dog study is conducted.

15 Male and female beagle dogs 6-48 months of age are dosed orally via capsule with a compound of formula I. A range of doses is selected in an effort to determine a maximum tolerated dose and dose limiting toxicity. A dose volume of 1 mL/kg is used and doses are administered once daily.

Clinical signs, body weight, food consumption, body temperature, hematology (including coagulation), clinical chemistry, urinalysis, plasma concentrations of the compound of Example I and its metabolites gemcitabine HCl and deoxydifluorouridine, and pathology (including gross pathology, organ weights, and histopathology) were evaluated. Hematotoxicity and the other toxicities, including GI toxicity, are consistent with what has been previously described for parenteral gemcitabine. Therefore, none of these toxicities were unique to the oral dosing route.

In Vivo Assay

HCT-116 colon tumor cells are grown in vitro under standard tissue culture conditions, harvested, washed, and 5×10^6 cells (1:1 suspension in Matrigel,

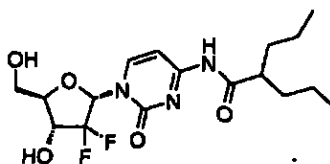
Collaborative Biomedical Products, Inc) are injected subcutaneously in the rear flank of female nude mice (Charles River, CD1 nu/nu, 24-27 g, irradiated with 450 Rads within 24 h of implantation). Tumors are allowed to grow to ~100 mm³ before initiation of therapy. Vehicle control, a compound of formula I or gemcitabine-HCl at various dose levels are administered to the mice by oral gavage (10 ml/kg volume) at the times indicated in the individual experiments. Compounds are administered either daily for fourteen days, every other day for a total of seven doses, or every third day for a total of four doses. . For the every day dosing schedule, a compound of formula I is formulated in 100 mM sodium phosphate buffer, pH 6.0, and is formulated in 1% sodium carboxymethylcellulose, 0.5% sodium lauryl sulfate, 0.05% Antifoam 150 and 0.085% povidone for the every other day and every third day dosing schedules. Gemcitabine-HCl is prepared in physiological saline for oral administration. Tumor size is determined by caliper measurements and tumor volume (mm³) is estimated from the formula $l \times w^2 \times 0.536$, where l is the larger and w is the smaller of perpendicular diameters. All data (tumor measurements and animal weights) are captured twice-weekly beginning with the start of therapy and analyzed using a computer based tumor measurement system.

The antitumor efficacy observed with the compound of Example 1 was comparable to that obtained with an equivalent dose of gemcitabine-HCl. However, treatment with the compound of Example 1 resulted in less overall toxicity compared to animals that received an equivalent amount of gemcitabine-HCl.

29
30

WE CLAIM:

1. The compound of the formula



5

2. The compound which is 1-(2,2-difluoro-2-deoxy- β -D-ribofuranosyl)-4-(2-propyl-1-oxopentyl)aminopyrimidin-2-one p-toluenesulfonic acid co-crystal.
3. A compound of claim 2 which is 1-(2,2-difluoro-2-deoxy- β -D-ribofuranosyl)-4-(2-propyl-1-oxopentyl)aminopyrimidin-2-one p-toluenesulfonic acid hydrate co-crystal (2:1:1).
4. The pharmaceutical composition comprising a compound of Claim 1 to 3 and a pharmaceutically acceptable excipient.
5. The pharmaceutical composition of Claim 4, wherein the composition is enteric coated.
6. A method of treating susceptible neoplasms in a mammal comprising administering to a mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of Claim 1 to 3.
7. The method of Claim 6 wherein the susceptible neoplasm is selected from the group consisting of T-cell lymphoma, soft tissue sarcoma, pancreatic cancer, breast cancer, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, non-small cell lung cancer, ovarian cancer and bladder cancer.
8. Use of a compound of Claim 1 to 3 for the manufacture of a medicament for the treatment of susceptible neoplasms.
9. A compound selected from Claim 1, 2, or 3 for use as a pharmaceutical.
10. The use of a of compound selected from Claim 1, 2, or 3 in the preparation of a medicament for the treatment of T-cell lymphoma, soft tissue sarcoma, pancreatic cancer, breast cancer, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, non-small cell lung cancer, ovarian cancer or bladder cancer.

10

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l application No
PCT/US2005/043125A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07H19/073

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07H

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/041203 A (XENOPORT, INC) 21 May 2004 (2004-05-21) cited in the application	
A	WO 98/32762 A (NORSK HYDRO ASA; MYHREN, FINN; BOERRETZEN, BERNT; DALEN, ARE; SANDVOLD) 30 July 1998 (1998-07-30) cited in the application	

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 April 2006

Date of mailing of the international search report

02/05/2006

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bardill, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2005/043125

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 2004041203	A	21-05-2004	AU EP	2003291726 A1 1567169 A2	07-06-2004 31-08-2005
WO 9832762	A	30-07-1998	NONE		

35
32

PROFARMACO DE AMIDA DE GEMCITABINA, COMPOSICIONES Y USO DEL
MISMO

28
33

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un profármaco
novedoso de gemcitabina, el cual puede administrarse
oralmente, al atravesar el tracto intestinal sustancialmente
10 intacto dentro del torrente sanguíneo portal con menos
toxicidad gastrointestinal y mejor biodisponibilidad que con
el fármaco precursor, y mantener la eficacia del fármaco
precursor a dosis inferiores.

El clorohidrato de gemcitabina (clorohidrato de 2',2'-
15 difluoro-2'-desoxicitidina) es un agente anti-tumor, con
acción antiviral conocida, que se produce y comercializa
actualmente como Gemzar®; una formulación en polvo
liofilizada para el tratamiento de diversos cánceres.
Gemzar®, un proceso para su elaboración y métodos de uso del
20 mismo se describen en la patente de E.U.A. No. 5, 464,826 y
patente de E.U.A. No 4, 808, 614. Gemzar® está actualmente
aprobado para el tratamiento de cáncer pancreático, cáncer de
mama y cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC) y se
evalúa para cáncer ovárico. Además, Gemzar® se puede usar en
25 el tratamiento de VHC así como un modulador para la función

335
34

inmune (ver patente de E.U.A. No 6,555,518). Gemzar® se administra actualmente por infusión intravenosa a una dosis de aproximadamente 1000 a 1250 mg/m² durante 30 minutos, una vez a la semana por hasta 7 semanas seguido por una semana de
5 descanso desde el tratamiento.

El uso de gemcitabina oralmente se puede limitar por su pobre biodisponibilidad oral, la cual es el resultado del metabolismo de primer paso. Shipley LA. Et. al., "Metabolism and disposition of gemcitabine, and oncolytic desoxycytidine
10 analog, in mice, rats, and dogs". *Drug Metabolism & Disposition*. 20(6):849-55, 1992. Además, cuando se dosifica oralmente, la gemcitabina está implicada en provocar lesiones intestinales adversas limitantes de la dosis, caracterizadas por una pérdida de moderada a marcada del epitelio de la
15 mucosa (enteropatía atrófica) a través de la longitud completa del tracto intestinal en ratones a los que se les da una dosis sencilla oral (cebadura) de gemcitabina de 167, 333, o 500 mg/kg. Hortor. ND et.al., "Toxicity of single-dose oral gemcitabine in mice", American Association for
20 Cancer Research, Poster Presentation, Orlando, FL, Marzo 27-31, 2004. Las dosis comparables por medio de dosificación intravenosa en estudios previos en ratones no resultaron en la muerte o en toxicidad gastrointestinal.

Métodos para elaboración de formulaciones de profármacos
25 y de liberación sostenida de gemcitabina son bien conocidos

35

en la técnica. Ejemplos de tales profármacos y formulaciones de liberación sostenida se pueden encontrar en 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.

Los derivados de gemcitabina amida se han descrito en el arte como intermediarios útiles en la síntesis de gemcitabina, ver por ejemplo, Britton, et al., Patente de E.U.A. No. 5,420,266 y Grindey, et al., Patente de E.U.A. No. 5,464,826 y también útiles como porciones de profármacos para la administración de gemcitabina, ver por ejemplo, Gallop, et al., WO 04/041203.

Continúa siendo una necesidad un profármaco de gemcitabina que permitirá el suministro oral, pasará a través del tracto intestinal intacto sin degradación sustancial y suministro de gemcitabina al área del padecimiento con seguridad y eficacia aceptable.

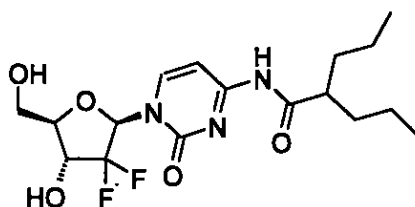
Sorprendentemente, se ha descubierto un derivado superior, y novedosos de amida de gemcitabina, el cual atraviesa el enterocito sustancialmente intacto; se hidroliza

25
36

a gemcitabina sin una acumulación importante de desoxidifluorouridina (dFdU) el metabolito predominante de gemcitabina en el hígado, tiene menos toxicidad que la gemcitabina oral, y mantiene la eficacia apropiada y perfiles
5 de seguridad cuando se administra oralmente.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un compuesto de
10 fórmula I



I.

Otro aspecto de la invención proporciona composiciones farmacéuticas novedosas, que comprenden un compuesto de
15 fórmula I y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona para el uso del compuesto de fórmula I para el tratamiento de neoplasma susceptible en un mamífero que necesita de tal tratamiento.

20 La presente invención proporciona para el uso del compuesto de fórmula I para el tratamiento de infecciones

3756

virales susceptibles en un mamífero que necesita de tal tratamiento.

La presente invención también proporciona para el uso de un compuesto de fórmula I para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de neoplasmas susceptibles o infecciones virales.

Además, la presente invención también proporciona un método para preparar el compuesto de fórmula I.

10

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Como se usan en la presente, los términos tienen los significados indicados.

El término "mamífero" se toma para significar cualquiera de diversos animales vertebrados de sangre caliente de la clase Mammalia, lo más preferiblemente humanos, caracterizados por cubrir de cabello en la piel y, en las glándulas mamarias femeninas que producen leche para nutrir a los jóvenes.

El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador, solución o aditivo de formulación farmacéuticamente aceptable para mejorar las características de formulación. Tales excipientes deben ser compatibles con otros ingredientes de la formulación y no ser perjudiciales a los receptores del mismo, y son bien conocidos por aquellos

expertos, ver por ejemplo, Remingtons Pharmaceutical Sciences, 19th Edition, Mack Publishing Company, 1995.

El término "co-cristal" significa una asociación física de dos o más moléculas las cuales deben su estabilidad a través de una interacción no covalente. Uno o más componentes de este complejo molecular proporcionan una estructura estable en una matriz cristalina. En ciertos casos, las moléculas huésped se incorporan en la matriz cristalina como anhidratos o solvatos, ver por ejemplo, "Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-crystals Represent a New Path to Improved Medicines?" Almarasson, O., et. al., The Royal Society of Chemistry, 1889-1896, 2004. Los co-cristales preferidos incluyen ácido p-toluensulfónico y ácido bencensulfónico.

El término 'co-cristal farmacéuticamente aceptable' significa uno que es compatible con los otros ingredientes de la formulación y no es perjudicial al receptor del mismo.

El término "neoplasma susceptible" se refiere a un crecimiento anormal de tejido en mamíferos que puede tratarse por la administración oral del compuesto de fórmula I. Ya que este profármaco se hidrolizará a gemcitabina, la administración del profármaco se espera que tenga un amplio espectro de actividad contra una amplia variedad de tipos de tumor, tanto sólidos y no sólidos. Preferiblemente, neoplasmas susceptibles incluyen linfoma de células T,

27
38

39

sarcoma de tejido suave, cáncer pancreático, cáncer de mama, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, cáncer de pulmón de célula no pequeña, cáncer ovárico y cáncer de vejiga.

Los compuestos de la invención son útiles en el
5 tratamiento de infecciones virales, particularmente HCV.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad de compuesto/composición que producirá la repuesta biológica o médica deseada de un tejido, sistema o mamífero que se busca por el investigador, médico o
10 personal clínico.

La gemcitabina contiene tres grupos funcionales que se derivan, los grupos 3' y 5' hidroxilo y el grupo N4-amino. El compuesto de fórmula I se puede preparar al usar grupos protectores adecuados para bloquear las funciones de
15 hidroxilo en 3' y 5' seguido por la acilación del grupo N4-amino. Los grupos protectores típicos son bien conocidos y apreciados en el arte Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª. edición Theodora Greene, Peter Wuts (Wiley-Interscience) 1999. La acilación del grupo N4-amino se puede lograr por la
20 reacción con cloruro o anhídrido de ácido o por la reacción con un ácido carboxílico en la presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como N,N-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC), 1,1-carbonildiimidazol (CDI) u otros reactivos similares bien
25 conocidos en la técnica de la química orgánica.

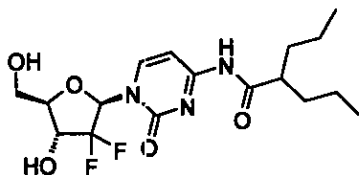
39
40

Alternativamente, el compuesto de fórmula I se puede preparar sin el uso de grupos protectores. En este caso, se formarán mezclas de mono-, di- y tri-aductos y el producto deseado se puede separar de la mezcla.

5 Los siguientes ejemplos ilustran además la síntesis de los compuestos de la invención. Todos los materiales y reactivos de partida son bien conocidos y apreciados en la técnica y están fácilmente disponibles o se preparan por los métodos aquí descritos. Un proceso para la preparación de
10 gemcitabina (2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina), por ejemplo, se describe en la patente de E.U.A. No. 4,808,614.

Ejemplo 1

1- (2,2-difluoro-2-desoxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona
15



Disolver 2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina (10.0 g, 38.0 mmol) en piridina anhidra (100 mL) y enfriar hasta 0°C
20 mientras se agita bajo nitrógeno. Agregar clorotrimetilsilano (24.0 mL, 190.0 mmol) gota a gota, al

40
41

mantener una temperatura interna < 5°C. Continuar la
agitación a 0°C por 2 horas. En un matraz separado, disolver
ácido 2-propilpentanoico (6.0 g, 41.8 mmol) en acetonitrilo
anhidro (100 mL). Agregar 1,1-carbonildiimidazol (6.8 g,
5 41.8 mmol) en porciones pequeñas durante 30 minutos y agitar
por 2 horas. Agregar esta solución de acetonitrilo gota a
gota a la solución de piridina a 0°C y permitir que la
reacción llegue a temperatura ambiente. Calentar la reacción
a 45°C durante la noche y luego enfriar a 30-35°C y agregar
10 100 mL de etanol absoluto y calentar a 45°C por 30 minutos.
Agregar 50 mL de agua y calentar a 45°C por 5 horas luego
enfriar a temperatura ambiente y concentrar *in vacuo*. La
división de residuo crudo entre acetato de etilo y agua.
Acidificar a un pH ~2 con ácido fosfórico y separar la capa
15 orgánica. Volver a extraer la capa acuosa con acetato de
etilo adicional. Combinar las soluciones orgánicas y lavar
con solución saturada de bicarbonato de sodio y solución
saturada de cloruro de sodio, secar sobre sulfato de magnesio
y concentrar *in vacuo*. Purificar por cromatografía sobre gel
20 de sílice (120 g) al eluir con un gradiente de 30% a 60% de
acetato de etilo en cloruro de metileno. Aislar el producto
deseado como una espuma blanca pulverizable (11.2 g, 77%
rendimiento).

MS (ES): m/z 390.3 = $[M+H]^+$

2X
42

MS (ES): m/z 388.3 = $[M-H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.83 (t, 6H), 1.15-1.36 (m, 6H),
1.46-1.55 (m, 2H), 2.60 (dddd, 1H, $J=14.4, 9.6, 5.6, 5.6$ Hz),
5 (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,
1H, $J=7.2$ Hz), 8.23 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 11.03 (s, 1H).

10

Ejemplo 2

1-(2,2-difluoro-2-desoxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona, co-cristal con hidrato del
ácido p-toluensulfónico (2:1:1)

15

Disolver 0.709 g (1.82 mmol) del compuesto del Ejemplo 1 en 9 mL de metanol. En un matraz separado, preparar una solución acuosa de reserva 0.25 M de ácido p-toluensulfónico. Agregar 3.6 mL (0.9 mmol) de la solución acuosa gota a gota. Agregar ~5 mL de agua y permitir agitar la mezcla a
20 temperatura ambiente (~30 min) hasta que suceda la precipitación. Recolectar el sólido precipitado por filtración al vacío y permitir secar al aire.

25

42
43

Análisis analítico del co-cristal:

Preparar soluciones de concentración conocida de ácido p-toluensulfónico, gemcitabina y el compuesto del Ejemplo 1. Analizar una muestra del co-cristal del ácido p-toluensulfónico del Ejemplo 1 para determinar la composición del componente.

Para una relación 2:1:1 de N-(2-propil-pentanoil)]-2',2'-difluoro-2'-desoxi-citidina /ácido p-toluensulfónico/agua, el % determinado de ácido p-toluensulfónico:

Teórico, 17.8% de ácido p-toluensulfónico

Encontrado, 19.1% de ácido p-toluensulfónico

CLAR:

Columna: Waters Atlantis dC18, 3.0 µm, 4.6 d.i. x 150 mm

Temp. De Columna 50°C

Longitud de onda UV: 248 nm

1. Fase Móvil

A. 5/95 acetonitrilo/agua + 0.1% TFA

B. 50/50 acetonitrilo/agua + 0.1% TFA

2. Gradiente

	Tiempo		Solvente	
	(min)	%A	%B	
25	0	100	0	

125
44

5	0	100
8	0	100
8.01	100	0
11	fin de la corrida	

5

Ejemplo 3

1-(2,2-difluoro-2-desoxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona, co-cristal con ácido bencensulfónico (1:1)

10

A 5mL de acetato de etilo, se agregaron 550 mg del compuesto del Ejemplo 1. La mezcla se calienta hasta aproximadamente 55°C. Una equivalencia uno molar del ácido bencenosulfónico suministrado como solución de reserva se
15 agrega. Se agregan ~10mL adicionales de acetato de etilo con sonicación, como sea necesario, para fragmentar el precipitado. La suspensión se permite enfriar a temperatura ambiente y aislar por filtración al vacío. El sólido aislado se deja secar al aire. PF: 171 °C

20

El compuesto de fórmula I y los solvatos del mismo están disponibles oralmente y se administran normalmente oralmente, y así se prefiere la administración oral.

Las composiciones farmacéuticas se preparan en una forma bien conocida en la técnica farmacéutica. El portador o

24
45

excipiente puede ser un material sólido, semi-sólido o líquido que puede servir como un vehículo o medio para el ingrediente activo. Los portadores o excipientes adecuados son bien conocidos en la técnica. La composición farmacéutica se puede adaptar para uso oral, inhalación, parenteral, o tópico, y se puede administrar al paciente en la forma de tabletas, cápsulas, aerosoles, inhaladores, supositorios, soluciones, suspensiones o los similares. Los compuestos de la presente invención se puede administrar oralmente, por ejemplo, con un diluyente inerte o cápsulas o comprimido en tabletas. Para el propósito de la administración terapéutica oral, los compuestos se pueden incorporar con excipientes y usarse en la forma de tabletas, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, gomas de mascar y los similares. Estas preparaciones contienen preferiblemente al menos 1% del compuesto de la presente invención, el ingrediente activo, pero puede variar dependiendo de la forma en particular y puede estar convenientemente entre 1% hasta alrededor de 90% del peso de la unidad. La cantidad del compuesto presente en las composiciones es tal que se obtendrá una dosis apropiada. Las composiciones y preparaciones preferidas de la presente invención se pueden administrar por métodos bien conocidos por el técnico experimentado.

45
46

Las tabletas, píldoras, cápsulas, trociscos, y los similares pueden también contener uno o más de los siguientes adyuvantes: aglutinantes tales como povidona, hidroxipropil celulosa, celulosa microcristalina, o gelatina; excipientes o
5 diluyentes tales como: almidón, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de dicalcio, agentes desintegrantes tales como: croscarmelosa, crospovidona, glicolato de almidón de sodio, almidón de maíz y los similares; lubricantes tales como: estearato de magnesio, ácido
10 estérico, talco o aceite vegetal hidrogenado; agentes mejoradores de flujo tales como dióxido de silicio coloidal; agentes humectantes tales como: laurel sulfato de sodio y polisorbato 80; y agentes edulcorantes tales como: sacarosa, aspartamo o sacarina se pueden adicionar o un agente
15 saborizante tales como: hierbabuena, salicilato de metilo o saborizante de naranja. Cuando la forma de dosis unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido tales como polietilenglicol o aceite graso. Otras formas de dosis
20 unitaria pueden contener diversos otros materiales que modifican la forma física de la unidad de dosis, por ejemplo, como recubrimientos. Preferiblemente la forma de dosis es de recubrimiento entérico. Así, las tabletas o píldoras se pueden recubrir con azúcar, hidroxipropil metilcelulosa,
25 polimetacrilatos u otros agentes de recubrimiento. Los

48
47

jarabes pueden contener, además de los compuestos actuales, sacarosa como agente edulcorante y ciertos conservadores, pigmentos y colorantes y sabores. Los materiales usados en la preparación de estas diversas composiciones deben ser
5 farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades usadas.

Los compuestos de fórmula I son generalmente efectivos sobre un intervalo amplio de dosis. Por ejemplo, las dosificaciones por día, en dosis sencillas o divididas, caen
10 normalmente dentro del intervalo de alrededor de 15 mg/día a alrededor de 200 mg/día, más preferiblemente alrededor de 85 mg/día. En algunos casos, niveles de dosificación debajo del límite inferior del intervalo anterior pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos, dosis todavía mayores
15 se pueden emplear sin provocar ningún efecto colateral dañino, y por lo tanto el intervalo anterior de dosificación no se pretende que limite de ninguna manera el alcance de la invención. Se entenderá que la cantidad del compuesto realmente administrado se determinará por un médico, a la luz
20 de las circunstancias relevantes, incluyendo, la condición a tratarse, la vía elegida de administración, el compuesto o compuestos actuales administrados, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, y la severidad de los síntomas del paciente.

27
48

Ensayo de estabilidad química del pH

La estabilidad química del pH se evalúa al usar una técnica semi-automática de CLAR. Muestras del compuesto de fórmula I se preparan a 100 mcg/mL en cinco soluciones
5 amortiguadoras que representan el intervalo de pH a través del tracto gastrointestinal (pH1-pH8). Las muestras se cargan sobre el automuestreador de CLAR incubado a 40°C. Las muestras se inyectaron repetidamente sobre CLAR en intervalos horarios por hasta 24 horas con una columna CLAR que separa
10 un compuesto de fórmula I de gemcitabina. El área pico del compuesto de fórmula I se observa por detección UV con el tiempo y se compara a las áreas pico iniciales para determinar la estabilidad.

Menos del 25% del compuesto del Ejemplo 1 degradado a
15 gemcitabina a un intervalo de pH de 1 a 8 después de cuatro horas.

Ensayos de Farmacocinética

Farmacocinética en Ratón

20 Los perfiles farmacocinéticos de gemcitabina y un compuesto de fórmula I, se evalúan en ratones machos CD-1 después de la administración oral a dosis seleccionadas para contener aproximadamente 10 mg/kg de gemcitabina. Los animales designados (n=3/punto de tiempo/compuesto) se
25 sacrifican a 0.08, 0.25, 0.5, 1, 2, y 6 horas después de la

48
49

dosificación, y se recolectan muestras de sangre sistémica dentro de tubos tratados con EDTA que contienen tetrahidrouridina (concentración final de 0.5mM en la sangre) para inhibir el metabolismo adicional de la gemcitabina. 3
5 animales adicionales se sacrifican a 0.08 horas para recolección de la sangre portal hepática. Se aísla el plasma por centrifugación y se congela previo al análisis. Las concentraciones de plasma de gemcitabina y de profármacos se determina por el análisis LC/MS/MS. Parámetros
10 farmacocinéticos se calculan al usar el software WinNonlin (Pharsight Corp., Mountain View, CA). Parámetros farmacocinéticos de cada profármaco se comparan con aquellos determinados a partir de la administración de clorohidrato de gemcitabina oral en un diseño de estudio similar.
15 El compuesto del Ejemplo 1 se hidrolizó ampliamente in vivo para liberar gemcitabina cuando se administra oralmente a ratones CD-1. La exposición del plasma a gemcitabina se incrementó en los ratones CD-1 cuando el compuesto del Ejemplo 1 se administró, en comparación con la administración
20 directa oral del clorohidrato de gemcitabina. La absorción del profármaco intacto se verifica por las concentraciones relativamente altas del compuesto del Ejemplo 1 en el plasma portal hepático a 0.08 horas después de la dosificación oral.

48
50

Ensayo de Farmacocinética en Monos

Los perfiles farmacocinéticos de gemcitabina y un compuesto de fórmula I, se evalúan en monos cynomolgus después de administración oral e intravenosa en un diseño cruzado. Los compuestos se administran a dosis seleccionadas para contener aproximadamente 10 mg/kg de gemcitabina. Las muestras de sangre se recolectan en tubos tratados con EDTA que contienen tetrahidrouridina (concentración final 0.5mM en la sangre) a intervalos designados por hasta 48 horas. Se trataron previamente los animales con ranitidina (intravenosa, 5 mg/kg) en los periodos de dosificación oral. Plasma se aisló por centrifugación y se congeló previo al análisis. Las concentraciones de plasma de gemcitabina y un compuesto de fórmula I se determinan por un análisis LC/MS/MS. Parámetros farmacocinéticos se determinan al usar el software WinNonlin (Pharsight Corp., Mountain View, CA).

El compuesto del Ejemplo 1 se hidrolizó ampliamente in vivo para liberar gemcitabina cuando se administra intravenosamente a monos cynomolgus. La exposición oral a gemcitabina se incrementó en monos cynomolgus aproximadamente 5 veces cuando un compuesto del Ejemplo 1 se administró, en comparación con la administración oral directa de clorohidrato de gemcitabina.

50
51

Ensayos de Hidrólisis

Ensayo de Homogeneizado de Intestino Delgado

Para determinar la estabilidad de un compuesto de fórmula I a la hidrólisis enzimática en el intestino, los
5 homogeneizados crudos de células epiteliales del intestino delgado se preparan a partir de secciones del intestino delgado superior en ratones CD-1, perros sabuesos, monos cynomolgus, y humanos. Los homogeneizados de ratón y de perro se preparan a partir de tejido recientemente recolectado,
10 mientras que los homogeneizados de mono y humano se preparan a partir de tejidos previamente congelados. Las células se raspan suavemente de los segmentos intestinales, se acumulan y se homogeneizan en solución amortiguadora 50 mM de acetato al usar Polytron (PT-10-85). Las concentraciones de proteína
15 se determinan por técnicas espectrofotométricas estándar. Los homogeneizados preparados se almacenan a -70°C antes de usar.

Las relaciones hidrolíticas de un compuesto de la fórmula I en homogeneizados intestinales pequeños (SIH) se determina al incubar un compuesto de fórmula I (100 uM) con
20 SIH (2.5 - 5 mg/mL de proteína total) en acetato a un pH de 7.5 por hasta 6 horas. Las concentraciones de gemcitabina liberadas por medio de hidrólisis se determinan por análisis de LC/MS después de que la reacción se apaga con acetonitrilo. Las relaciones de hidrólisis se calculan a 30
25 minutos en experimentos de selección y a partir de la

51
52

pendiente de la porción lineal de las curvas de hidrólisis vs. tiempo en estudios de caracterización de un compuesto de fórmula I.

El compuesto del Ejemplo 1 mostró una tasa lenta de hidrólisis en el ensayo de homogeneizado del intestino delgado. La hidrólisis fue más lenta en homogeneizados de mono y de humano, con menos del 3% del total del compuesto convertido a gemcitabina en una incubación por 6 horas.

10 Ensayo de Hidrólisis en S9 de Hígado

La hidrólisis de un compuesto de fórmula I por enzimas del hígado se determina por un ensayo de hidrólisis del hígado. Los homogeneizados del hígado se preparan a partir de ratón CD-1, perro sabueso, mono cynomolgus, e hígados humanos. Los tejidos de hígado se cortan en pedazos pequeños usando tijeras, luego se homogeneizan en solución amortiguadora de acetato 50 mM usando Polytron (PT-10-85) por 1 min. Las fracciones post-mitocondria (S9) se preparan a partir de cada una por ultracentrifugación a 9,000 x g a 4°C por 10 min. Las fracciones de hígado S9 de ratón, perro y mono se preparan a partir de tejidos recientemente recolectados, mientras que las de S9 de hígado humano se preparan a partir de tejido previamente congelado. Después de la centrifugación, se recolecta el sobrenadante y se determinan las concentraciones de proteínas por técnicas

espectrofotométricas estándar. Las fracciones preparadas de S9 se almacenan a -70°C antes de usar.

Las relaciones hidrolíticas de un compuesto de fórmula I en S9 de hígado se determina al incubar el compuesto (10 uM) con S9 (2 mg/mL de proteína total) en solución salina amortiguada con fosfato a pH 8.0 por hasta 6 horas. Las concentraciones de gemcitabina liberada por medio de hidrólisis se determinan por un análisis de LC/MS después de que se apaga la reacción con acetonitrilo. Las relaciones de hidrólisis se calculan a 30 minutos en experimentos de selección y a partir de la pendiente de la porción lineal de las curvas de hidrólisis vs. tiempo en estudios de caracterización de un compuesto de fórmula I.

El compuesto del Ejemplo 1 se hidrolizó en S9 del hígado de todas las especies descritas. La hidrólisis fue más rápida en homogeneizados de monos y humanos, con aproximadamente 35% del compuesto total convertido a gemcitabina en una incubación por 6 horas.

20 Ensayos de Toxicología

Selección de Ratones por 4 Días

Para evaluar la toxicidad producida por el compuesto de fórmula I administrado oralmente cuando se administra diariamente a ratones hembra CD-a por 4 días, los perfiles de

53
54

toxicidad gastrointestinal de un compuesto de fórmula I se comparan con los resultados históricos para la toxicidad gastrointestinal cuando la gemcitabina se administra oralmente a 8 mg/kg en un estudio de ratón de 4 días.

5 Ratones hembra CD-1 de 5-8 semanas de edad se dosificaron con un compuesto de fórmula I por cebadura oral. Se escoge un nivel de dosis para aproximarse al equivalente molar de 8-mg/kg gemcitabina. Un volumen de dosis de 10 mL/kg se usa y las dosis se administran una vez al día en 4
10 días consecutivos. La necropsia se efectúa aproximadamente 5-8 horas después de la 4ª. dosis.

Se evaluaron los signos clínicos, química clínica, patología gruesa, e histopatología limitada (íleo, yeyuno e hígado). Hubo una reducción importante en la severidad de
15 los cambios atróficos intestinales o la enteropatía observada después de dosificar a los ratones con una dosis equivalente del compuesto del Ejemplo 1 contra gemcitabina HCl.

Estudio de 14 Días en Ratones

20 Un Estudio de 14 Días en Ratones se efectuó para evaluar si un compuesto de fórmula I produce efectos adversos en ratones después de 14 días de dosificación con cebadura oral y para determinar las concentraciones en plasma de un

compuesto de fórmula I y sus metabolitos gemcitabina HCl y desoxidifluorouridina después de 1 o 14 dosis.

Ratones hembra y macho CD-1 de 9-12 semanas de edad se dosifican con un compuesto de fórmula I rug por cebadura oral. Se selecciona un intervalo de dosis en un esfuerzo por determinar una dosis máxima tolerada y una toxicidad limitada por la dosis. Un volumen de dosis de 10 mL/kg se usa y las dosis se administran una vez diariamente.

Los signos clínicos, peso corporal, consumo de alimento, hematología, química clínica, concentraciones en plasma del compuesto de fórmula I y metabolitos de gemcitabina HCl y desoxidifluorouridina, y patología (incluyendo patología gruesa, pesos de los órganos, e histopatología) se evaluaron.

Sobre una base equivalente molar, el compuesto del Ejemplo 1 se asocia con menos enteropatía que el gemcitabina HCl aunque resulta en aproximadamente dos veces la exposición sistémica a gemcitabina HCL.

Estudio de 7 Días en Perros

Para evaluar el perfil de la toxicidad de un compuesto de fórmula I cuando se administra a perros sabuesos por 7 días, y para determinar las concentraciones en plasma de un compuesto de fórmula I y los metabolitos gemcitabina HCl y desoxidifluorouridina después de 1 o 7 dosis, se llevó a cabo un estudio de 7 días en perros.

55
56

Perros sabuesos machos y hembra de 6-48 meses de edad se dosifican oralmente por medio de la cápsula con un compuesto de fórmula I. Se selecciona un rango de dosis en un esfuerzo por determinar una dosis máxima tolerada y toxicidad limitada por la dosis. Un volumen de dosis de 1 mL/kg se usa, y las

Los signos clínicos, peso corporal, consumo de alimento, temperatura corporal, hematología (incluyendo coagulación), química clínica, análisis de orina, concentraciones en plasma del compuesto del Ejemplo I y sus metabolitos gemcitabina HCl y desoxidifluorouridina, y patología (incluyendo patología gruesa, pesos de órganos, e histopatología) se evaluaron. La hematotoxicidad y las otras toxicidades, incluyendo la toxicidad del GI, son consistentes con lo que se ha descrito previamente para la gemcitabina parenteral. Por lo tanto, ninguna de estas toxicidades es particular para la vía de dosificación oral.

Ensayo In Vivo

Células de tumor de colon HCT-116 se hacen crecer in vitro bajo condiciones de cultivo de tejidos estándar, se cosecharon, lavaron, y 5×10^6 células (suspensión 1:1 en Matrigel, Collaborative Biomedical Products, Inc) se inyectan subcutáneamente en el flanco posterior de ratones hembra sin

256
57

pelo (Charles River, CD1 nu/nu, 24-27 g, irradiados con 450 Rads dentro de las 24 h del implante). Los tumores se dejaron crecer hasta $\sim 100 \text{ mm}^3$ antes del inicio de la terapia. El control de vehículo, un compuesto de fórmula I o gemcitabina-HCl a varios niveles de dosis se administran a los ratones por cebadura oral (10 ml/kg volumen) en los tiempos indicados en los experimentos individuales. Los compuestos se administran ya sea diariamente durante catorce días, cada tercer día para un total de siete dosis, o cada tercer día para un total de cuatro dosis. Para el programa de dosificación de cada día, un compuesto de fórmula I se formula en solución amortiguadora de fosfato de sodio 100 mM, pH 6.0, y se formula en 1% de carboximetilcelulosa de sodio, 0.5% de lauril sulfato de sodio, 0.05% de antiespumante 150 y 0.085% de povidona cada tercer día y cada tercer día de los programas de dosificación. El gemcitabina-HCl se prepara en solución salina fisiológica para administración oral. El tamaño del tumor se determina por mediciones con calibrador y el volumen del tumor (mm^3) se estima a partir de la fórmula $l \times w^2 \times 0.536$, donde l es el mayor y w es el más pequeño de los diámetros perpendiculares. Todos los datos (mediciones del tumor y pesos de los animales) se capturaron dos veces por semana comenzando con el inicio de la terapia y analizado al usar un sistema de medición de tumor basado en computadora.

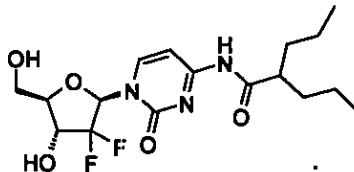
La eficacia antitumor observada con el compuesto del Ejemplo 1 fue comparable con aquella obtenida con una dosis equivalente de gemcitabina-HCl. Sin embargo, el tratamiento con el compuesto del Ejemplo 1 resultó en una toxicidad global menor comparada con los animales que recibieron una cantidad equivalente de gemcitabina-HCl.

ST
58

662
59

REIVINDICACIONES

1. El compuesto de la fórmula



5

2. El compuesto caracterizado porque es 1-(2,2-difluoro-2-desoxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona en co-cristal con ácido p-toluensulfónico.

10 3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque es 1-(2,2-difluoro-2-desoxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona en co-cristal con hidrato del ácido p-toluensulfónico (2:1:1).

15 4. La composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 a 3 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque la composición está
20 recubierta de forma entérica.

SA
60

6. Un método de tratamiento de neoplasmas susceptibles en un mamífero, caracterizado porque comprende administrar al mamífero que necesita del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 a 3.

7. El método de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque el neoplasma susceptible se selecciona del grupo que consiste de linfoma de células T, sarcoma de tejido suave, cáncer pancreático, cáncer de mama, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, cáncer de pulmón de célula no pequeña, cáncer ovárico y cáncer de vejiga.

8. El uso de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 a 3 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de neoplasmas susceptibles.

9. Un compuesto seleccionado a partir de la reivindicación 1, 2, o 3 para su uso como un farmacéutico.

10. El uso de un compuesto seleccionado de la reivindicación 1, 2, o 3 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de linfoma de células T, sarcoma de tejido suave, cáncer pancreático, cáncer de mama, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, cáncer de pulmón de célula no pequeña, cáncer ovárico o cáncer de vejiga.

60
61

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a profármacos novedosos de amida de gemcitabina, composiciones de los mismos y 5 métodos para su uso.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference X-16958	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2005/043125	International filing date (day/month/year) 30/11/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 27/11/2004
Applicant ELI LILLY AND COMPANY		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/043125

62
03

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07H19/073		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07H		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	✓ WO 2004/041203 A (XENOPORT, INC) 21 May 2004 (2004-05-21) cited in the application -----	
A	✓ WO 98/32762 A (NORSK HYDRO ASA; MYHREN, FINN; BOERRETZEN, BERNT; DALEN, ARE; SANDVOLD) 30 July 1998 (1998-07-30) cited in the application -----	
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.		
☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
E earlier document but published on or after the international filing date		
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention		
X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.		
A document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 April 2006		Date of mailing of the international search report 02/05/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 851 epo nl, Fax (+31-70) 340-3018		Authorized officer Bard111, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2005/043125

64 63

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 2004041203	A	21-05-2004	AU	2003291726 A1	07-06-2004
			EP	1567169 A2	31-08-2005
WO 9832762	A	30-07-1998	NONE		

PATENT COOPERATION TREATY

69
69

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

X 16958

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

17 OCT 2006

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No
PCT/US2005/043125

International filing date (day/month/year)
30.11.2005

Priority date (day/month/year)
27.11.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07H19/073

Applicant
ELI LILLY AND COMPANY

1. This opinion contains indications relating to the following items:

☒ Box No. I Basis of the opinion

☐ Box No. II Priority

☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

☐ Box No. IV Lack of unity of invention

☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

☐ Box No. VI Certain documents cited

☐ Box No. VII Certain defects in the international application

☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:

 European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Bardili, W

Telephone No. +49 89 2399-2132



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2005/043125

15
66

Box No. I	Basis of the opinion
-----------	----------------------

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2005/043125

67 68

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 6,7 with respect to industrial applicability

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 6,7 relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details;

SA
68

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-5,8-10
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

68
69

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 6 and 7 relate to medical treatment of the human body and hence to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The application relates to a specific N-alkyl amide prodrug of gemcitabine.

WO 2004/041203 A2 discloses a variety of prodrugs of gemcitabine. The reference does not specifically mention N-alkyl amide prodrugs.

WO 98/32762 A1 details long chain amide prodrugs of gemcitabine. The citation does not mention a prodrug having the amide moiety characteristic for the claimed compound, i.e. a 2-propyl-pentanoic acid amide moiety.

Therefore, novelty of the claimed subject-matter is recognised.

The technical problem underlying the application may be seen in the provision of a form of gemcitabine with an improved pharmacological profile (see page 2 of the description). The applicants submitted data demonstrating that this problem has been solved (see the examples). In the absence of any documents in the technical field concerned pointing towards the specific 2-propyl-pentanoic acid amide moiety as a means to provide prodrugs of pharmaceutically active compounds with an improved pharmacological profile, inventive step is acknowledged.



No. 07-058652-00000-0000

Fecha: 2007-06-08 17:00:22 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 68



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

08 JUN. 2007

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

71

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 70

2020
Bogotá D.C.,

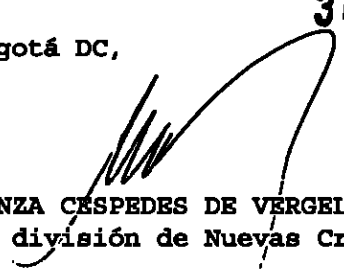
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
ELI-LILLY AND COMPANY

REFERENCIA	Radicación No.	7 58652
	Solicitud internacional	PCT/US2005/043125
	Fecha inicio fase nacional	17/07/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	3783
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

30 AGO. 2007


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa11