

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 092**

51 Int. Cl.:

A61K 31/513 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07H 19/073 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2007** **E 07798792 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013** **EP 2043653**

54 Título: **Formas cristalinas del profármaco amida gemcitabina, composiciones y uso de las mismas**

30 Prioridad:

21.06.2006 US 815508 P

21.06.2006 US 815407 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.03.2014

73 Titular/es:

ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)

LILLY CORPORATE CENTER

INDIANAPOLIS IN 46285, US

72 Inventor/es:

OBLEZOV, ALEXANDR, YEVGENYEVICH

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 446 092 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formas cristalinas del profármaco amida gemcitabina, composiciones y uso de las mismas

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo profármaco de gemcitabina, que se puede administrar por vía oral, atravesar el tracto intestinal sustancialmente intacto hacia la circulación sanguínea portal con menos toxicidad gastrointestinal y mejor biodisponibilidad que con el fármaco parental y mantener la eficacia del fármaco parental a dosis menores.

La gemcitabina clorhidrato (2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina clorhidrato) es un agente antitumoral con conocida acción antiviral que actualmente se produce y comercializa como Gemzar®; una formulación en polvo liofilizada para el tratamiento de varios tipos de cáncer. Gemzar®, un procedimiento para fabricarlo y procedimientos para usarlo se describen en la patente de EE.UU. Nº 5.464.826 y la patente de EE.UU. Nº 4.808.614. Gemzar® está aprobado actualmente para el tratamiento del cáncer de páncreas, el cáncer de mama y el cáncer pulmonar no microcítico (CPNMC) y está evaluándose para el cáncer de ovarios. Además, Gemzar® se puede usar en el tratamiento del VHC así como modulador de la función inmunológica (véase la patente de EE.UU. Nº 6.555,518). Actualmente, Gemzar® se administra mediante perfusión intravenosa a una dosis de aproximadamente 1.000 a 1.250 mg/m² durante 30 minutos, una vez a la semana durante hasta 7 semanas, seguido de una semana de descanso del tratamiento.

El uso de gemcitabina oral puede estar limitado por su mala biodisponibilidad oral que es el resultado del metabolismo de primer pase. 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. Además, cuando se administra por vía oral, la gemcitabina está implicada en la producción de lesiones intestinales adversas limitantes de la dosis que se caracterizan por una pérdida moderada o marcada de epitelio mucoso (enteropatía atrófica) a lo largo de toda la longitud del tracto intestinal en ratones a los que se les ha administrado una única dosis oral de gemcitabina (sonda) de 167, 333 o 500 mg/kg. Horton ND et.al., "Toxicity of single-dose oral gemcitabine in mice", Presentación de póster en la Asociación Americana de Investigación del Cáncer, Orlando, FL, 27 - 31 de marzo de 2004.

En la técnica se conocen bien procedimientos para fabricar profármacos y formulaciones de liberación sostenida de gemcitabina. Ejemplos de dichos profármacos y formulaciones de liberación sostenida se pueden encontrar en el documento WO 04/0412303 "Gemcitabine Prodrugs, Pharmaceutical Compositions and Uses Thereof", Gallop et. al.; WO 98/32762 "Gemcitabine Derivatives," Myhren, Finn, et al.; el documento WO 02/09768 "Therapeutic polyesters and polyamides," Uhrich, Kathryn E.; el documento WO 02/76476 "Prodrugs of anticancer agents based on substituted aromatic acids," Greenwald, Richard B., et al.; el documento WO 02/65988, "Terminally-branched polymeric linkers and polymeric conjugates as prodrug," Choe, Yun Hwang, et al.; el documento WO 2006/065525 "Amide Prodrug of Gemcitabine, Compositions and use Thereof", Bender, David, M.

En la técnica se han descrito derivados de amida de gemcitabina como intermedios útiles en la síntesis de gemcitabina, véase, por ejemplo, Britton, et al., patente de EE.UU. Nº 5.420.266 y Grindey, et al., patente de EE.UU. Nº 5.464,826. y también útiles como restos de profármaco para la administración de gemcitabina, véase, por ejemplo, Gallop, et al., documento WO 04/041203.

Sigue existiendo la necesidad de profármacos de gemcitabina que permitan la liberación oral, que atraviesen el tracto intestinal intactos sin que sufran una degradación sustancial y liberen gemcitabina en el área afectada con seguridad y eficacia aceptables. Además, sigue existiendo la necesidad de formas cristalinas de dichos profármacos adecuadas para formulación farmacéutica y fabricación.

Sorprendentemente, los inventores han descubierto una nueva forma cristalina de un profármaco de amida de gemcitabina que atraviesa los enterocitos sustancialmente intactos; se hidroliza en gemcitabina sin acumulación significativa de desoxidifluorouridina (dFdU), el principal metabolito de la gemcitabina en el hígado, tiene menos toxicidad que la gemcitabina oral y mantiene perfiles de eficacia y seguridad cuando se administra por vía oral.

Breve resumen de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona mono-p-toluenosulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden mono-p-toluenosulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden mono-p-toluenosulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino para usar en el tratamiento de neoplasias susceptibles en un mamífero que necesite dicho tratamiento.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden mono-p-toluenosulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino para usar en el tratamiento de infecciones en un mamífero que necesite dicho tratamiento.

- 5 La presente invención también proporciona el uso de mono-p-toluenosulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de neoplasias susceptibles o infecciones virales.

La presente invención también proporciona un procedimiento para preparar mono-p-toluenosulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino.

- 10 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona hemi-bencenosulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona hemihidrato cristalino.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende hemi-bencenosulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona hemihidrato cristalino y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 15 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden hemi-bencenosulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona hemihidrato cristalino para usar en el tratamiento de neoplasias susceptibles en un mamífero que necesite dicho tratamiento.

La presente invención también proporciona hemi-bencenosulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona hemihidrato cristalino para usar en el tratamiento de infecciones virales susceptibles en un mamífero que necesite dicho tratamiento.

- 20 La presente invención también proporciona el uso de hemibencenosulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona hemihidrato cristalino para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de neoplasias susceptibles o infecciones virales.

Además, la presente invención también proporciona un procedimiento para preparar hemibencenosulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona hemihidrato cristalino.

25 **Descripción detallada de la invención**

Como se usa en el presente documento, los términos siguientes tienen los significados indicados.

Se toma que el término “mamífero” significa cualquiera de los diversos animales vertebrados de sangre caliente de la clase Mammalia, más preferentemente seres humanos, que se caracteriza por tener una cobertura de pelo sobre la piel y, en las hembras, por tener glándulas mamarias productoras de leche para alimentar a los cachorros.

- 30 La expresión “excipiente farmacéuticamente aceptable” se refiere a un vehículo de la formulación, solución o aditivo farmacéuticamente aceptable para potenciar las características de la formulación. Dichos excipientes deben ser comparables con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de la misma y son bien conocidos por los expertos en la técnica, véase, por ejemplo, Remingtons Pharmaceutical Sciences, 19ª Edición, Mack Publishing Company, 1995.

- 35 La expresión “sustancialmente puro” hace referencia a la forma cristalina pura de un compuesto que comprende más de aproximadamente un 90% de la forma cristalina deseada y, preferentemente, más de aproximadamente un 95% de la forma cristalina deseada.

- 40 La expresión “neoplasia susceptible” se refiere a un crecimiento anormal de tejido en mamíferos que se pueden tratar mediante la administración del compuesto de fórmula I. Dado que este profármaco se hidrolizará en gemcitabina, cabe esperar que la administración del profármaco tenga un amplio espectro de actividad contra una gran variedad de tipos de tumores, tanto sólidos como no sólidos. Preferentemente, las neoplasias susceptibles incluyen linfoma de linfocitos T, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de páncreas, cáncer de mama, linfoma Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de ovarios y cáncer de vejiga urinaria.

Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de infecciones virales, en particular VHC.

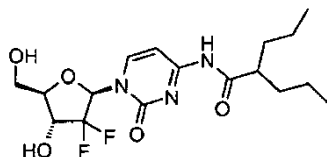
- 45 La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad del compuesto/composición que provocará la respuesta biológica o médica deseada de un tejido, sistema o mamífero buscada por el investigador, médico o clínico.

- 50 La gemcitabina contiene tres grupos funcionales derivables, los grupos hidroxilo en 3' y 5' y el grupo amino N4. La 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona se puede preparar usando grupos protectores adecuados para bloquear las funciones hidroxilo en 3' y 5', seguido por acilación del grupo amino. Los grupos protectores típicos son bien conocidos y apreciados en la técnica. Protecting Groups in Organic Synthesis, 3ª edición Theodora Greene, Peter Wuts (Wiley-Interscience) 1999. La acilación del grupo N4-amino se puede conseguir mediante reacción con un cloruro o anhídrido ácido o mediante reacción con un ácido carboxílico.

en 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 conocidos para un experto en la técnica de la química orgánica. Como alternativa, el compuesto de fórmula (I) se puede preparar sin el uso de grupos protectores. En este caso se formarán mezclas de mono, di y triaduchos y el producto deseado se puede separar de la mezcla.

El siguiente procedimiento y ejemplo ilustra adicionalmente la síntesis del material cristalino de la presente invención. Todos los materiales de partida y los reactivos son bien conocidos y apreciados en la técnica y están fácilmente disponibles o se preparan fácilmente mediante procedimientos descritos en el presente documento. Un procedimiento para preparar gemcitabina (2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina), por ejemplo, se divulga en la patente de EE.UU. N° 4.808.614.

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



Disolver 2',2'-difluoro-2'-desoxicitidina (10,0 g, 38,0 mmol) en piridina anhidra (100 ml) y enfriar hasta 0°C con agitación en nitrógeno. Gota o gota, añadir clorotrimetilsilano (24,0 ml, 190,0 mmol) manteniendo una temperatura interna < 5 °C. Continuar agitando a 0°C durante 2 horas. En un matraz separado, disolver ácido 2-propilpentanoico (6,0 g, 41,8 mmol) en acetonitrilo anhidro (100 ml). Añadir 1,1-carbonildiimidazol (6,8 g, 41,8 mmol) en porciones pequeñas durante 30 minutos y agitar durante 2 horas. Añadir esta solución de acetonitrilo gota a gota a la solución de piridina a 0°C y dejar que la reacción llegue a la temperatura ambiente. Calentar la reacción a 45°C durante la noche, después enfriar hasta 30 - 35 °C y añadir 100 ml de etanol absoluto y calentar a 45°C durante 30 minutos. Añadir 50 ml de agua y calentar a 45 °C durante 5 horas, después enfriar hasta la temperatura ambiente y concentrar al vacío. Repartir el residuo bruto entre acetato de etilo y agua. Acidificar hasta un pH ~ 2 con ácido fosfórico y separar la capa orgánica. Volver a extraer la capa acuosa con acetato de etilo adicional. Combinar las soluciones orgánicas y lavar con la solución de bicarbonato sódico saturado y solución de cloruro sódico saturado, secar sobre sulfato magnésico y concentrar al vacío. Purificar mediante cromatografía en gel de sílice (20 g) eluyendo con un gradiente de 30% a 60% de acetato de etilo en cloruro de metileno. Aislar el producto deseado como una espuma que se puede triturar (11,2 g, rendimiento del 77%).

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

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

RMN de 1H (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).

Ensayo de estabilidad química del pH

La estabilidad química del pH se evalúa usando una técnica de HPLC semiautomática. Las muestras de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminoprimidin-2-ona se preparan a 100 mcg/ml en cinco tampones que representan el intervalo de pH a lo largo del tracto gastrointestinal (pH 1-pH 8). Las muestras se cargan en un automuestreador de HPLC incubado a 40°C. Las muestras se inyectan repetidamente en la HPLC a intervalos horarios durante hasta 24 horas con una columna de HPLC que separa un compuesto de fórmula I de gemcitabina. El área pico del 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminoprimidin-2-ona se monitoriza mediante detección de UV en el tiempo y se compara con las áreas del pico iniciales para determinar la estabilidad.

Menos del 25% de la 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminoprimidin-2-ona se degradó en gemcitabina a un intervalo de pH de 1 a 8 tras cuatro horas.

Ensayos farmacocinéticos

Farmacocinética en ratón

Los perfiles farmacocinéticos de gemcitabina y 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminoprimidin-2-ona se evalúan en ratones CD-1 macho tras la administración oral a dosis seleccionadas

para contener aproximadamente 10 mg/kg de gemcitabina. Los animales designados (n= 3/punto de tiempo/compuesto) se sacrifican 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2 y 6 horas después de la dosis y las muestras de sangre sistémica se recogen en tubos tratados con EDTA que contienen tetrahidrouridina (concentración final en sangre 0,5 mM para inhibir el metabolismo posterior de la gemcitabina. Se sacrificó a 3 animales más a las 0,08 horas para recoger sangre hepática portal. El plasma se aísla mediante centrifugación y se congela antes del análisis. Las concentraciones en plasma de gemcitabina y de los profármacos se determinan mediante análisis CL/EM/EM. Los parámetros farmacocinéticos se calculan usando el software WinNonlin (Pharsight Corp., Mountain View, CA). Los parámetros farmacocinéticos de cada profármaco se comparan con los determinados a partir de la administración de gemcitabina clorhidrato oral en un diseño de estudio similar.

La 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona se hidrolizó extensamente in vivo para liberar gemcitabina cuando se administró oralmente a ratones CD-1. La exposición en plasma a gemcitabina aumentó en ratones CD-1 cuando se administró 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona, en comparación con la administración oral directa de gemcitabina clorhidrato. La absorción del profármaco intacto se verifica con sus concentraciones relativamente altas en el plasma portal hepático 0,08 horas después de la dosis oral.

Ensayo farmacocinético en monos

Los perfiles farmacocinéticos de gemcitabina y 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona se evalúan en monos cinomolgos tras la 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 recogen en tubos tratados con EDTA que contiene tetrahidrouridina (concentración final en sangre 0,5 mM) a intervalos designados durante hasta 48 horas. Los animales reciben pretratamiento con ranitidina (intravenosa, 5 mg/kg) en los periodos de dosificación oral. El plasma se aísla mediante centrifugación y se congela antes del análisis. Las concentraciones en plasma de gemcitabina y 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona se determinan mediante análisis CL/EM/EM. Los parámetros farmacocinéticos se determinan usando el software WinNonlin (Pharsight Corp., Mountain View, CA).

La 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona se hidrolizó extensamente in vivo para liberar gemcitabina cuando se administró por vía intravenosa a monos cinomolgos. La exposición oral a gemcitabina se multiplicó en monos cinomolgos aproximadamente por 5 cuando se administró 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona, en comparación con la administración oral directa de gemcitabina clorhidrato.

Ensayos de hidrólisis

Ensayo de homogeneizado de intestino delgado

Para determinar la estabilidad de la 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona a la hidrólisis enzimática en el intestino se preparan homogeneizados brutos de células epiteliales del intestino delgado a partir de secciones de la parte superior del intestino delgado de ratones CD-1, perros beagle, monos cinomolgos y seres humanos. Se preparan homogeneizados de ratón y de perro a partir de tejido recién recogido, mientras que se preparan homogeneizados de mono y de ser humano a partir de tejidos previamente congelados. Las células se raspan suavemente de segmentos intestinales, se agrupan y se homogeneizan en tampón acetato 50 mM usando Polytron (PT-10 - 85). Las concentraciones de las proteínas se determinan mediante técnicas espectrofotométricas estándar. Los homogeneizados preparados se almacenan a -70°C antes de usar.

Las velocidades hidrolíticas de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona en homogeneizados de intestino delgado (HID) se determinan incubando un compuesto de fórmula I (100 uM) con HID (2,5 – 5 mg/ml de proteína total) en acetato a pH 7,5 durante hasta 6 horas. Las concentraciones de gemcitabina liberada mediante hidrólisis se determinan mediante análisis CL/EM después de inactivar la reacción con acetonitrilo. Las velocidades de hidrólisis se calculan a los 30 minutos en experimentos de detección selectiva y a partir de la pendiente de la porción lineal de las curvas de hidrólisis frente al tiempo en estudios de caracterización de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona.

La 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona exhibió una velocidad lenta de hidrólisis en el ensayo del homogeneizado del intestino delgado. La hidrólisis fue más lenta en homogeneizados de mono y de ser humano, con menos del 3% del compuesto total convertido en gemcitabina en una incubación de 6 horas.

Ensayo de hidrólisis de S9 en hígado

La hidrólisis de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona mediante las enzimas hepáticas se determina mediante el ensayo de hidrólisis hepática. Los homogeneizados de hígado se preparan a partir de hígados de ratón CD-1, perro Beagle, monos cinomolgos y seres humanos. Los tejidos hepáticos se cortan en piezas pequeñas usando tijeras, después se homogeneizan en tampón acetato 50 mM

usando Polytron (PT-10 - 85) durante 1 minuto. Se preparan fracciones posmitocondriales (S9) de cada uno mediante ultracentrifugación a $9.000 \times g$ a 4°C durante 10 min. Se preparan fracciones de hígado S9 de ratón, perro y mono a partir de tejidos recién recogidos, mientras que las fracciones de hígado S9 humano se preparan a partir de tejido previamente congelado. Tras la centrifugación se recoge el sobrenadante y las concentraciones de proteínas se determinan mediante técnicas espectrofotométricas estándar. Las fracciones S9 preparadas se almacenan a -70°C antes de usar.

Las velocidades hidrolíticas de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona en hígado S9 se determinan incubando el compuesto (10 μM) con S9 (2 mg7ml de proteína total) en solución salina tamponada con fosfato a pH 8,0 durante hasta 6 horas. Las concentraciones de gemcitabina liberada mediante hidrólisis se determinan mediante análisis CL/EM después de inactivar la reacción con acetonitrilo. Las velocidades de hidrólisis se calculan a los 30 minutos en experimentos de detección selectiva y a partir de la pendiente de la porción lineal de las curvas de hidrólisis frente al tiempo en estudios de caracterización de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona.

La 1-(2,2-difluoro-2-desoxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona se hidrolizó en hígado S9 de todas las especies descritas. La hidrólisis fue la más rápida en homogeneizados de mono y de ser humano, con aproximadamente un 35 % del compuesto total convertido en gemcitabina en una incubación de 6 horas.

Ensayos toxicológicos

Detección selectiva en ratones de 4 días

Para evaluar la toxicidad producida por la 1-(2,2-difluoro-2-desoxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona administrada por vía oral a ratones CD-a hembras durante 4 días, se comparan los perfiles de toxicidad gastrointestinal de la 1-(2,2-difluoro-2-desoxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona con los resultados históricos de toxicidad gastrointestinal cuando se administra gemcitabina por vía oral a 8 mg/kg en un estudio de ratón de 4 días de edad.

Se administra 1-(2,2-difluoro-2-desoxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona a ratones CD-1 hembras de 5-8 semanas de edad mediante sonda oral. Se escoge un nivel de dosis cercano a un equivalente molar de 8 mg/kg de gemcitabina. Se usa un volumen de dosis de 10 ml/kg y se administran las dosis una vez al día 4 días consecutivos. La necropsia se realiza aproximadamente 5 - 8 horas después de la 4ª dosis.

Se evalúan los signos clínicos, la química clínica, la anatomía patológica macroscópica y la histopatología limitada (íleon, yeyuno e hígado). Se produjo una reducción significativa de la gravedad de los cambios intestinales atróficos o enteropatía observados después de administrar a los ratones una dosis equivalente de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona frente a gemcitabina HCl.

Estudio en ratones de 14 días de edad

Se realiza un estudio con ratones de 14 días de edad para evaluar si 1-(2,2-difluoro-2-desoxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona produce efectos adversos en ratones tras 14 días de administración por sonda oral y para determinar las concentraciones en plasma de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona y sus metabolitos gemcitabina HCl y desoxidifluoridina tras 1 o 14 dosis.

Se administra el fármacos 1-(2,2-difluoro-2-desoxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona a ratones CD-1 hembras y machos de 9-12 semanas de edad mediante sonda oral. En un esfuerzo por determinar una dosis máxima tolerada y la toxicidad limitante de la dosis se selecciona un intervalo de dosis. Se usa un volumen de dosis de 10 ml/kg y se administran las dosis una vez.

Se evalúan los signos clínicos, el peso corporal, el consumo de alimentos, la hematología, la química clínica, las concentraciones en plasma de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona y los metabolitos gemcitabina HCl y desoxidifluoridina y la anatomía patológica (incluida la anatomía patológica macroscópica, los pesos de los órganos y la histopatología).

En base a un equivalente molar, la 1-(2,2-difluoro-2-desoxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona se asocia con menos enteropatía que la gemcitabina HCl al tiempo que da como resultado aproximadamente dos veces la exposición sistémica a la gemcitabina HCl.

Estudio en perros de 7 días de edad

Para evaluar el perfil de toxicidad de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cuando se administra a perros Beagle durante 7 días y para determinar las concentraciones en plasma de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona y sus metabolitos gemcitabina HCl y desoxidifluoridina tras 1 o 7 dosis se realiza un estudio en perros de 7 días.

Se administra el fármaco 1-(2,2-difluoro-2-desoxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona a perros beagle hembras y machos de 6-48 meses de edad por vía oral mediante una cápsula. En un esfuerzo por

determinar una dosis máxima tolerada y la toxicidad limitante de la dosis se selecciona un intervalo de dosis. Se usa un volumen de dosis de 1 ml/kg y se administran las dosis una vez.

Se evaluaron los signos clínicos, el peso corporal, el consumo de alimentos, la temperatura corporal, la hematología (incluida la coagulación), la química clínica, el análisis de orina, las concentraciones en plasma de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona y sus metabolitos gemcitabina HCl y desoxidifluoridina y la anatomía patológica (incluida la anatomía patológica macroscópica, los pesos de los órganos y la histopatología). La hematotoxicidad y las otras toxicidades, incluida la toxicidad GI, son consistentes con las descritas previamente para la gemcitabina parenteral. Por tanto, ninguna de estas toxicidades fue única de la vía de dosificación oral.

Ensayo *in vivo*

Las células tumorales de colon HCT-116 se cultivan *in vitro* en condiciones de cultivo tisular estándar, se recogen, se lavan y se inyectan 5×10^6 células (suspensión 1:1 en Matrigel, Collaborative Biomedical Products, Inc) por vía subcutánea en el flanco trasero de ratones atímicos hembra (Charles River, CD1 nu/nu, 24 - 27 g, irradiados con 450 Rads en las 24 h posteriores a la implantación). Se deja que los tumores crezcan hasta $\sim 100 \text{ mm}^3$ antes del inicio del tratamiento. El vehículo control, 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona o gemcitabina HCl a varios niveles de dosis se administran a los ratones mediante sonda oral (volumen 10 ml/kg) a los tiempos indicados en los experimentos individuales. Los compuestos se administran a diario durante catorce días, en días alternos para un total de siete dosis, o cada tres días para un total de cuatro dosis. Para el programa de dosificación diaria, la 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona se formula en tampón fosfato sódico 100 mM, a pH 6,0, y se formula en 1% de carboximetilcelulosa sódica, 0,5% de laurilsulfato sódico, 0,05% de antiespumante 150 y 0,085% de povidona para los programas de dosificación en días alternos y cada tres días. La gemcitabina HCl se prepara en solución salina fisiológica para administración oral. El tamaño del tumor se determina mediante mediciones con compás y el volumen tumoral (mm^3) se estima a partir de la fórmula $\frac{L}{x} \times \frac{W^2}{4} \times 0,536$, en la que L es el más grande y W es el más pequeño de los diámetros perpendiculares. Todos los datos (mediciones del tumor y pesos de los animales) se capturan dos veces a la semana comenzando con el inicio de la terapia y se analizan usando un sistema de medición de tumores basado en ordenador.

La eficacia antitumoral observada con la 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona fue comparable a la obtenida con una dosis equivalente de gemcitabina-HCl. No obstante, el tratamiento con 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona tuvo como resultado menos toxicidad global en comparación con los animales que recibieron una cantidad equivalente de gemcitabina-HCl.

Ejemplo 1

Mono-p-toluenosulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino

Disolver 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona (400 mg, 1,03 mmol) a temperatura ambiente en acetato de isopropilo (5 ml). Añadir a la solución ácido para-toluenosulfónico monohidrato (195 mg, 1,03 mmol). Una vez completada la disolución se produce una precipitación inmediata de un sólido blanco. Agitar la pasta durante 10 minutos. Filtrar el producto sólido mediante filtración al vacío, lavar con metanol (1 ml) y secar al aire, dando el compuesto del título (392 mg, 68 %).

Difracción de rayos X en polvo

El análisis de difracción de rayos X en polvo se realiza con un difractómetro D4 Endeavor equipado con una fuente de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1,54056 \text{ \AA}$) que funciona a 40 kV y 50 mA. La muestra se somete a barrido entre 3 y 40° en 2θ , con un tamaño de etapa de 0,009° en 2θ y a una velocidad de barrido de ≥ 3 segundos/etapa. Los errores del desplazamiento de la muestra se pueden corregir usando el SRM675 estándar NIST (pico estándar a 8,85° en 2θ).

La confirmación de una forma cristalina puede hacerse en base a cualquier combinación única de picos distintivos (en unidades de ° 2θ), típicamente los picos más prominentes. El mono-p-toluenosulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene un pico distintivo en un valor de 2θ de 4,86° o, como alternativa, por picos en valores de 2θ de 4,86, 9,76 y 16,86°. Todos los ángulos de difracción se expresan con una tolerancia de 0,1 grados.

Tabla 1. Difracción en polvo de rayos x (fuente de radiación $\text{CuK}\alpha$, $\lambda=1,54056 \text{ \AA}$) picos mono-p-toluenosulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona.

Ángulo 2-teta (± 0,01 °)	d-espaciador (Angstrom)
4,86	18,16

Ángulo 2-teta ($\pm 0,01^\circ$)	d-espaciador (Angstrom)
8,74	10,11
9,76	9,06
14,43	6,13
14,66	6,04
16,86	5,26
18,96	4,68
20,53	4,32
21,38	4,15

Espectroscopia RMN de ^{13}C en estado sólido

El análisis de espectroscopia de RMN de ^{13}C en estado sólido (RMNES) se realiza con un espectrómetro Varian Unity Inova 400 MHz que funciona con una frecuencia de carbono de 100,578 MHz, usando desacoplamiento de protones de modulación de fase de dos pulsos de 70 kHz, polarización cruzada de amplitud en rampa a 62 kHz y rotación en ángulo mágico a 10,0 kHz (MAS). Los parámetros de adquisición fueron los siguientes: Anchura del pulso de r.f. de 90 protones 4.0 s, tiempo de contacto 5,0 ms, tiempo de repetición del pulso 20 s, anchura del espectro 50 kHz y tiempo de adquisición 50 ms. Desplazamientos químicos, expresados en partes por millón, se referencian al grupo metilo de hexametilbenceno (=17,3 ppm) mediante sustitución de muestras. El ángulo mágico se ajusta optimizando las bandas laterales de la señal de ^{79}Br del KBr como describen Frye y Maciel (Frye J. S. y Maciel G. E., J. Magn. Reson., 1982, 48, 125).

El mono-p-toluenosulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino se puede identificar mediante espectroscopia RMNES de ^{13}C mediante la presencia de picos de ^{13}C isotrópicos en los desplazamientos químicos siguientes: 15,7, 20,9, 22,3, 35,3, 38,1, 48,9, 57,4, 67,5, 82,5, 85,8, 98,7, 121,0, 140,6, 143,5, 146,4, 152,5, 159,6 y 182,2 ppm. Por tanto, el mono-p-toluenosulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino se caracteriza por un espectro de RMNES que tiene desplazamientos químicos distintivos en 152,5, 159,6 y 182,2 ppm. Todos los desplazamientos químicos se expresan con una precisión de $\pm 0,1$ ppm.

El mono-p-toluenosulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona ácido cristalino está disponible oralmente y normalmente se administra por vía oral y, por tanto, se prefiere la administración oral.

Ejemplo 2

Hemibencenosulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona hemihidrato cristalino

A una solución de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona (109 mg, 0,28 mmol) y ácido bencenosulfónico (22 mg, 0,14 mmol) en metanol (1 ml) se añaden hexanos (6 ml) a temperatura ambiente. La solución se evapora hasta sequedad. Después, el residuo se suspende en hexanos (2 ml) y se agita. El producto sólido se aísla mediante filtración al vacío y se seca al aire. Rendimiento = 91 mg (68 %)

Difracción de rayos X en polvo

El análisis de difracción de rayos X en polvo se realiza con un difractómetro D4 Endeavor equipado con una fuente de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1,54056 \text{ \AA}$) que funciona a 40 kV y 50 mA. La muestra se somete a barrido entre 3 y 40° en 2θ , con un tamaño de etapa de $0,009^\circ$ en 2θ y a una velocidad de barrido de ≥ 3 segundos/etapa. Los errores del desplazamiento de la muestra se pueden corregir usando el SRM675 estándar NIST (pico estándar a $8,85^\circ$ en 2θ).

El hemibencenosulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona hemihidrato cristalino se puede identificar mediante un patrón de difracción de rayos X en polvo usando radiación CuK como se describe en la Tabla 2. El hemibencenosulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona hemihidrato cristalino se caracteriza por un patrón de difracción de rayos x en polvo que tiene un pico distintivo en un valor de 2θ de $5,22^\circ$ o, como alternativa, por picos en valores 2θ de $5,22$ y $7,33^\circ$. Todos los ángulos de difracción se expresan con una tolerancia de $0,1$ grados.

Tabla 2. Difracción en polvo de rayos x (fuente de radiación CuK α , $\lambda=1,54056$ Å) picos hemibencenosulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona hemihidrato cristalino.

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

5 Espectroscopia RMN de ^{13}C en estado sólido

El análisis de espectroscopia de RMN de ^{13}C en estado sólido (RMNES) se realiza con un espectrómetro Varian Unity Inova 400 MHz que funciona con una frecuencia de carbono de 100,578 MHz, usando desacoplamiento de protones de modulación de fase de dos pulsos de 70 kHz, polarización cruzada de amplitud en rampa a 62 kHz y rotación en ángulo mágico a 10,0 kHz (MAS). Los parámetros de adquisición fueron los siguientes: Anchura del pulso de r.f. de 90 protones 4.0 s, tiempo de contacto 5,0 ms, tiempo de repetición del pulso 20 s, anchura del espectro 50 kHz y tiempo de adquisición 50 ms. Desplazamientos químicos, expresados en partes por millón, se referencian al grupo metilo de hexametilbenceno (=17,3 ppm) mediante sustitución de muestras. El ángulo mágico se ajusta optimizando las bandas laterales de la señal de ^{79}Br del KBr como describen Frye y Maciel (Frye J. S. y Maciel G. E., J. Magn. Reson., 1982, 48, 125).

El hemibencenosulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona hemihidrato cristalino se puede identificar mediante la presencia de picos de RMNES de ^{13}C isotrópicos en los desplazamientos químicos siguientes: 14,4, 15,4, 21,8, 34,9, 36,3, 47,1, 49,1, 58,0, 68,3, 82,7, 97,6, 99,9, 121,1, 126,1, 127,9, 130,5, 144,3, 147,5, 149,7, 156,9, 163,3, 176,9 y 177,8 ppm. Por tanto, el hemibencenosulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona hemihidrato cristalino se caracteriza por un espectro de RMNES que tiene desplazamientos químicos distintivos en 156,9, 163,3, 176,9 y 177,8 ppm. Todos los desplazamientos químicos se expresan con una precisión de $\pm 0,1$ ppm.

El hemibencenosulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona hemihidrato cristalino está disponible oralmente y normalmente se administra por vía oral y, por tanto, se prefiere la administración oral.

25 Formulaciones y administraciones

Las composiciones farmacéuticas se preparan de un modo bien conocido en la técnica farmacéutica. El portador o el excipiente pueden ser un material sólido, semisólido o líquido que puede servir como vehículo o medio del ingrediente activo. En la técnica se conocen bien portadores o excipientes adecuados. La composición farmacéutica se puede adaptar para uso oral, mediante inhalación, parenteral o tópico, y puede administrarse al paciente en forma de comprimidos, cápsulas, aerosoles, inhaladores, supositorios, soluciones, suspensiones o similares. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, por ejemplo con un diluyente inerte o cápsulas o en comprimidos. Para el fin de la administración terapéutica oral, los compuestos pueden incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas,

gomas masticables y similares. Estas preparaciones contienen, preferentemente, al menos un 1 % del compuesto de la presente invención, el ingrediente activo, pero pueden variarse en función de la forma concreta y pueden ser, de un modo conveniente, entre 1 % a aproximadamente 90 % del peso de la unidad. La cantidad del compuesto presente en las composiciones es tal que se obtenga una dosis adecuada. Las composiciones y preparaciones preferidas de la presente invención pueden determinarse por procedimientos bien conocidos para el experto en la técnica.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas, pastillas aromáticas y similares pueden también contener uno o más de los adyuvantes siguientes: aglutinantes tales como povidona, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina o gelatina; excipientes o diluyentes tales como: almidón, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato dicálcico, agentes disgregantes tales como: croscarmelosa, crospovidona, almidón glicolato sódico, almidón de maíz, y similares; lubricantes tales como: estearato de magnesio, ácido esteárico, talco o aceite vegetal hidrogenado; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal, agentes humectantes tales como: laurilsulfato sódico y polisorbato 80; y agentes edulcorantes tales como: sacarosa, aspartamo o sacarina o un agente aromatizante tal como: menta piperita, salicilato de metilo o aroma de naranja. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un portador líquido tal como polietilenglicol o un aceite graso. Otras formas unitarias de dosificación pueden contener otros diversos materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, en forma de recubrimientos. Preferentemente, la forma de dosificación presenta recubrimiento entérico.

Por tanto, los comprimidos o las píldoras pueden recubrirse con azúcar, hidroxipropilmetilcelulosa, polimetacrilatos u otros agentes de recubrimiento. Los jarabes pueden contener, además de los presentes compuestos, sacarosa como un agente edulcorante y ciertos conservantes, pigmentos y colorantes y sabores. Los materiales usados en la preparación de estas diversas composiciones deberán ser farmacéuticamente puros y no tóxicos a las cantidades usadas.

El mono-p-toluenosulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino y el hemibencenosulfonato de -(2,2-difluoro-2-desoxi- β -D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona hemihidrato cristalino son, generalmente, eficaces en un amplio intervalo de dosis. Por ejemplo, las dosificaciones al día, en una dosis o en dosis divididas, normalmente entrarán dentro del intervalo de aproximadamente 15 mg/día a aproximadamente 200 mg/día, más preferentemente de aproximadamente 85 mg/día. En algunos casos, niveles de dosis inferiores al límite inferior del intervalo mencionado en lo que antecede pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis incluso mayores sin causar ningún efecto secundario dañino y, por tanto, el intervalo de dosificación anterior no está destinado a limitar el ámbito de la invención de ningún modo. Se entenderá que la cantidad del compuesto administrada realmente se determinará por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratarse, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado o los compuestos reales administrados, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, y la gravedad de los síntomas del paciente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es mono-p-toluenosulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino y o hemibencenosulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona hemihidrato cristalino.
- 5 2. El compuesto de la reivindicación 1 que es mono-p-toluenosulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona cristalino
3. El compuesto de la reivindicación 2 en forma sustancialmente pura.
4. El compuesto de la reivindicación 2 o 3, **caracterizado por** al menos uno de los siguientes:
 - a. un pico en el espectro de rayos x en un ángulo de difracción 2θ de $4,86^\circ \pm 0,1$; o
 - 10 b. picos en la RMN de ^{13}C en estado sólido en desplazamientos químicos de $152,5 \pm 0,1$, $159,6 \pm 0,1$ y $182,2 \pm 0,1$ ppm.
5. El compuesto de la reivindicación 2, 3 o 4 preparado mediante el procedimiento de añadir ácido para-toluenosulfónico monohidrato a una solución de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona en acetato de isopropilo.
- 15 6. El compuesto de la reivindicación 1 que es hemibencenosulfonato de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona hemihidrato cristalino.
7. El compuesto de la reivindicación 6 en forma sustancialmente pura.
8. El compuesto de la reivindicación 6 o 7, **caracterizado por** al menos uno de los siguientes:
 - a. picos en el espectro de rayos x en un ángulo de difracción 2θ de $5,22^\circ \pm 0,1$ y $7,33^\circ \pm 0,1$; o
 - 20 b. picos en la RMN de ^{13}C en estado sólido en desplazamientos químicos de $156,156,9 \pm 0,1$, $163,3 \pm 0,1$, $176,9 \pm 0,1$ y $177,8 \pm 0,1$ ppm.
9. El compuesto de la reivindicación 6, 7 u 8 preparado mediante el procedimiento de añadir hexano a una solución de 1-(2,2-difluoro-2-desoxi-β-D-ribofuranosil)-4-(2-propil-1-oxopentil)aminopirimidin-2-ona y ácido bencenosulfónico en metanol.
- 25 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que la composición presenta recubrimiento entérico.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso como producto farmacéutico.
- 30 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento de neoplasias susceptibles en un mamífero.
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la neoplasia susceptible es seleccionada del grupo que consiste en linfoma de linfocitos T, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de páncreas, cáncer de mama, linfoma Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de ovario y cáncer de vejiga urinaria.
- 35 15. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de neoplasias susceptibles
16. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de linfoma de linfocitos T, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de páncreas, cáncer de mama, linfoma Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de ovario o cáncer de vejiga urinaria.
- 40