

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 730 679**

51 Int. Cl.:

C07H 19/06 (2006.01)

C07H 19/073 (2006.01)

C07C 309/04 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.03.2013 PCT/JP2013/058896**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2013 WO13146833**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2013 E 13770090 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019 EP 2832740**

54 Título: **Sal de 1-(2-desoxi-2-fluoro-4-tio-beta-D-arabinofuranosil)citosina**

30 Prioridad:

28.03.2012 JP 2012074525

13.03.2013 JP 2013050846

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

12.11.2019

73 Titular/es:

**FUJIFILM CORPORATION (100.0%)
26-30 Nishiazabu 2-chome, Minato-ku
Tokyo 106-8620, JP**

72 Inventor/es:

**BABA, YASUTAKA;
MURAKAMI, TATSUYA y
SHINTANI, JUNKO**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 730 679 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

Sal de 1-(2-desoxi-2-fluoro-4-tio-beta-D-arabinofuranosil)citosina

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un cristal de metanosulfonato o clorhidrato de 1-(2-desoxi-2-fluoro-4-tio-β-D-arabinofuranosil)citosina, que es útil como agente antitumoral.

10 Antecedentes de la técnica

Se sabe que la 1-(2-desoxi-2-fluoro-4-tio-β-D-arabinofuranosil)citosina (en adelante también denominada "Compuesto A") tiene una actividad antitumoral superior y es útil como agente terapéutico para tumores (Documento de Patente 1). También se sabe que el Compuesto A muestra una potente actividad antitumoral incluso cuando se administra por vía oral a ratones (Documentos no de Patente 1 y 2).

Referencias de la técnica anterior**Documentos de Patente**

20

Documento de Patente 1: Publicación de Patente internacional W097/038001

Documentos de no Patente

25

Documento no de Patente 1: *Cancer Letters*, vol. 144, págs.177-182, 1999
Documento no de Patente 2: *Oncology Reports*, vol. 9, págs. 1319-1322, 2002

Sumario de la invención**30 Objetivo que se ha de conseguir mediante la invención**

El Compuesto A tiene una solubilidad en agua baja y, por tanto, es necesario mejorar la solubilidad para su uso como un medicamento para seres humanos. El Compuesto A también tiene una mala fluidez y malas propiedades de formación de comprimidos y, por tanto, tiene un problema relacionado con la fabricación farmacéutica que lo usa.

35

Por tanto, existe un Compuesto A altamente deseado que muestra una solubilidad en agua alta y una estabilidad de almacenamiento, una fluidez y/o propiedades de formación de comprimidos superiores.

Medios para conseguir el objetivo

40

Los inventores de la presente invención realizaron diversas investigaciones en una situación como se ha mencionado anteriormente. Como resultado, descubrieron que un cristal de metanosulfonato o clorhidrato del Compuesto A tiene al menos una o más características tales como (1) que tiene actividad antitumoral superior, (2) muestra una cristalinidad superior, (3) muestra una solubilidad en agua alta, (4) no muestra propiedades deliquescentes, (5) muestra una fluidez superior, (6) muestra propiedades de formación de comprimidos superiores, (7) puede fabricarse con menos carga ambiental y (8) puede fabricarse a gran escala y, por tanto, es útil como un fármaco a granel para medicamentos y, de este modo, los inventores lograron la presente invención.

45

La presente invención proporciona lo siguiente.

50

[1] Un cristal de metanosulfonato de 1-(2-desoxi-2-fluoro-4-tio-β-D-arabinofuranosil)citosina.

[2] Un cristal de metanosulfonato de 1-(2-desoxi-2-fluoro-4-tio-β-D-arabinofuranosil)citosina que muestra picos característicos en ángulos de difracción (2θ) de 19,8, 21,8, 27,5, 28,4 y 29,9 grados en la difracción de rayos X de polvo, o un cristal de clorhidrato de 1-(2-desoxi-2-fluoro-4-tio-β-D-arabinofuranosil)citosina que muestra picos característicos en ángulos de difracción (2θ) de 9,2, 14,7, 15,7, 22,9 y 27,3 grados en la difracción de rayos X de polvo, medidos en las siguientes condiciones:

55

Rayos X utilizados:	CuKα
Voltaje aplicado:	50 kV
Corriente aplicada:	280 mA
Eje de barrido:	2θ.

60

[3] Una composición farmacéutica que contiene el cristal de acuerdo con [1] o [2],

[4] La composición farmacéutica de acuerdo con [3], que es para su uso en un tratamiento de un tumor.

[5] El cristal de acuerdo con [1] o [2] para su uso en un método de tratamiento de un tumor.

65

[6] Un método para preparar el cristal de acuerdo con [1] o [2], que comprende la etapa de convertir 1-(2-desoxi-2-fluoro-4-tio-β-D-arabinofuranosil)citosina en una sal de metanosulfonato o clorhidrato de la misma.

La presente divulgación proporciona adicionalmente lo siguiente.

Un cristal de metanosulfonato o clorhidrato de 1-(2-desoxi-2-fluoro-4-tio-β-D-arabinofuranosil)citosina que tiene una actividad antitumoral.

5 Un método para el tratamiento de un tumor, que comprende la etapa de administrar un cristal de metanosulfonato o clorhidrato de 1-(2-desoxi-2-fluoro-4-tio-β-D-arabinofuranosil)citosina a un sujeto.

Efecto de la invención

10 El cristal de la presente invención tiene al menos una o más características tales como (1) que tiene actividad antitumoral superior, (2) muestra una cristalinidad superior, (3) muestra una solubilidad en agua alta, (4) no muestra propiedades delicuescentes, (5) muestra una fluidez superior, (6) muestra propiedades de formación de comprimidos superiores, (7) puede fabricarse con menos carga ambiental y (8) puede fabricarse a gran escala y, por tanto, es útil como fármaco a granel para medicamentos.

15 El cristal de la presente invención muestra, en particular, una solubilidad en agua superior.

20 El cristal de la presente invención no muestra propiedades delicuescentes y, en particular, muestra una estabilidad en el almacenamiento superior.

Breve descripción de los dibujos

25 La Fig. 1 muestra el resultado de la espectrometría de absorción de infrarrojos del metanosulfonato de 1-(2-desoxi-2-fluoro-4-tio-β-D-arabinofuranosil)citosina.

La Fig. 2 muestra un espectro de difracción de rayos X de polvo del metanosulfonato de 1-(2-desoxi-2-fluoro-4-tio-β-D-arabinofuranosil)citosina.

La Fig. 3 muestra el resultado de la espectrometría de absorción de infrarrojos del clorhidrato de 1-(2-desoxi-2-fluoro-4-tio-β-D-arabinofuranosil)citosina.

30 La Fig. 4 muestra un espectro de difracción de rayos X de polvo del clorhidrato de 1-(2-desoxi-2-fluoro-4-tio-β-D-arabinofuranosil)citosina.

Modos de realizar la invención

35 En lo sucesivo en el presente documento, se explicará la presente invención en detalle. En la presente invención, los valores acompañados por "%" se usan sobre la base de la masa, a menos que se indique específicamente, y los intervalos indicados con "-" son intervalos que incluyen los valores a ambos lados de "-", a menos que se indique específicamente.

40 La presente invención proporciona un cristal de Compuesto A. Dicho cristal es un cristal de una sal de ácido mineral o un sulfonato.

La sal de ácido mineral es clorhidrato. El sulfonato es metanosulfonato.

45 La sal puede ser un anhídrido, un hidrato o un solvato. Cuando el término "sal" se usa simplemente en la presente invención, puede estar en forma de anhídrido, hidrato o solvato. En cuanto al término "anhídrido" utilizado en la presente invención, se refiere a la sal en un estado que no es hidrato ni solvato, e incluso una sustancia que originalmente no forma hidrato ni solvato también se incluye en el "anhídrido" al que se hace referencia en la presente invención, siempre que no tenga agua cristalina, agua de hidratación o disolvente que interactúe. El anhídrido también puede denominarse "anhidrato". Cuando la sal es un hidrato, el número molecular del agua de hidratación no se limita en particular y puede ser monohidrato, dihidrato o similar. Los ejemplos del solvato incluyen, por ejemplo, solvato de metanol, solvato de etanol, solvato de propanol y solvato de 2-propanol.

50 El cristal de la presente invención es el siguiente: metanosulfonato de 1-(2-desoxi-2-fluoro-4-tio-β-D-arabinofuranosil)citosina

55 En la presente invención, la sal está en forma de un cristal. Una de las realizaciones de la presente invención es un cristal de metanosulfonato de 1-(2-desoxi-2-fluoro-4-tio-β-D-arabinofuranosil)citosina que muestra picos característicos en ángulos de difracción (2θ) de 19,8, 21,8, 27,5, 28,4 y 29,9 grados en la difracción de rayos X de polvo. Otra realización es un cristal de clorhidrato de 1-(2-desoxi-2-fluoro-4-tio-β-D-arabinofuranosil)citosina que muestra picos característicos en ángulos de difracción (2θ) de 9,2, 14,7, 15,7, 22,9 y 27,3 grados en la difracción de rayos X de polvo.

60 Los resultados de la difracción de rayos X de polvo del cristal del clorhidrato y el cristal del metanosulfonato se muestran en las Fig. 1 y 2.

- Los ángulos de difracción a los que un cristal muestra picos característicos en la difracción de rayos X de polvo puede variar dependiendo de las condiciones de medición. En general, 2θ puede incluir un error en el intervalo de $\pm 0,2$ grados. Por tanto, "ángulo de difracción de X grados como 2θ " a los que se hace referencia en la presente invención significa un "ángulo de difracción de $(X - 0,2)$ a $(X + 0,2)$ grados como 2θ ", a menos que se indique específicamente. En consecuencia, no solo entra dentro del alcance de la presente invención un cristal que muestra picos característicos en la difracción de rayos X de polvo en ángulos de difracción que concuerdan completamente con los ángulos definidos, sino también un cristal que muestra picos característicos en ángulos de difracción que concuerdan con los ángulos definidos con un error en el intervalo de $\pm 0,2$ grados.
- 5
- 10 A continuación, en el presente documento, se explicará el método para preparar el cristal de metanosulfonato o clorhidrato de la presente invención. El compuesto A puede prepararse mediante el método descrito en el Documento de Patente 1 o *Journal of Organic Chemistry*, vol. 64, págs. 7912-7920, 1999. Puede prepararse un cristal de metanosulfonato o clorhidrato del Compuesto A mediante los siguientes métodos de preparación.
- 15 Un cristal de una sal de Compuesto A puede prepararse suspendiendo el Compuesto A en un mal disolvente, añadiendo un ácido para disolver el compuesto y después retirando el disolvente, o añadiendo un disolvente en el que la sal disuelta de compuesto A sea insoluble para precipitar la sal. Más específicamente, puede prepararse una sal del Compuesto A suspendiendo el Compuesto A en agua, añadiendo un ácido para disolver el compuesto y después evaporando el agua. Como alternativa, puede producirse una sal del Compuesto A suspendiendo el
- 20 Compuesto A en agua, añadiendo un ácido para disolver el compuesto y después añadiendo acetona para precipitar la sal.
- Los ejemplos del mal disolvente incluyen, por ejemplo, agua, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, metanol, etanol, propanol y 2-propanol y estos pueden usarse como una mezcla. La cantidad de mal disolvente que se usará es de 2,5 a 120 veces, preferentemente de 5 a 60 veces, más preferentemente de 10 a 30 veces, con respecto al Compuesto A (v/p). La cantidad de ácido que se ha de usar, aunque depende del tipo de ácido, es de 0,5 a 4,0 equivalentes, preferentemente de 1,0 a 2,0 equivalentes, más preferentemente de 1,0 a 1,5 equivalentes, del Compuesto A.
- 25
- 30 Los ejemplos del disolvente en los que la sal es insoluble incluyen, por ejemplo, acetona, acetato de isopropilo, etanol, propanol y 2-propanol y estos pueden usarse en forma de una mezcla. La cantidad de disolvente en la que la sal es insoluble que se ha de usar es de 2,5 a 120 veces, preferentemente de 5 a 60 veces, más preferentemente de 10 a 30 veces, con respecto al Compuesto A (v/p).
- 35 El cristal proporcionado por la presente invención muestra una solubilidad superior, estabilidad física y química (propiedades deliquescentes, propiedades eflorescentes, propiedades de vaporización, propiedades de evaporación, propiedades de solidificación, propiedades de coagulación, cambio con la luz, cambio de color, descomposición, generación de materia insoluble) y capacidad de fabricación (facilidad de manipulación en la fabricación) y, por tanto, es útil como fármaco a granel para medicamentos.
- 40 El cristal del compuesto A de la presente invención puede usarse como agente antitumoral o principio activo de una composición farmacéutica. En la presente invención, el término "tratamiento" incluye el tratamiento profiláctico y el tratamiento terapéutico.
- 45 La composición farmacéutica de la presente invención puede usarse para un tratamiento de un tumor. La composición farmacéutica de la presente invención puede usarse eficazmente para el tratamiento de tumores de diversos tipos, incluyendo melanoma, hepatoma, neuroglioma, neuroblastoma, sarcoma, tumores de pulmón, colon, mama, vejiga, ovario, testículo, próstata, útero, páncreas, estómago, intestino delgado y otros órganos. Entre los diversos tipos de cristales del Compuesto A, puede usarse solo un tipo para la composición farmacéutica de la
- 50 presente invención o ésta puede contener dos o más tipos de sales. La composición farmacéutica de la presente invención puede usarse en combinación con otros fármacos terapéuticos que contengan un agente antitumoral conocido utilizado convencionalmente en este campo.
- La composición farmacéutica de la presente invención por lo general puede contener aditivos utilizados para la fabricación de medicamentos, tales como excipientes, aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes, colorantes, correctivos, emulsionantes, tensioactivos, adyuvantes de disolución, agentes de suspensión, agentes isotónicos, agentes tamponantes, conservantes, antioxidantes, estabilizadores y potenciadores de la absorción.
- 55
- 60 En cuanto a la vía de administración de la composición farmacéutica de la presente invención, los ejemplos del método de administración incluyen, por ejemplo, las inyecciones intravenosas, intraarteriales, intrarrectales, intraperitoneales, intramusculares, intratumorales e intraquísticas, la administración oral, la administración dérmica, el uso de supositorios y similares. En cuanto a la dosis y la frecuencia de administración, por ejemplo, pueden administrarse por vía oral o parenteral de 0,01 a 1000 mg/kg por día de la sal de la presente invención (por ejemplo, inyección, infusión por goteo, administración a la zona rectal, etc.) a un adulto una vez al día o varias veces al día dividiendo la dosis anterior. Los ejemplos de la forma de la composición farmacéutica como preparación farmacéutica incluyen comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, gránulos, pastillas, suspensiones, emulsiones,
- 65

soluciones, preparaciones en polvo, supositorios, colirios, gotas nasales, gotas óticas, parches, pomadas e inyecciones.

Ejemplos

5 Con el fin de aclarar la utilidad del compuesto de la presente invención, la presente invención se explicará con referencia a los siguientes ejemplos de ensayo.

10 Ejemplo de ensayo 1: Actividad antitumoral

Los compuestos de los Ejemplos 1 y 2 se eligieron como compuestos de ensayo.

El Compuesto A se eligió como compuesto comparativo.

15 Se inocularon células en la fase logarítmica en una placa de 96 pocillos a una densidad de 1000 células/pocillo (BxPC-3, MIAPaCa-2) o 3000 células/pocillo (Capan-1) y se cultivaron durante la noche a 37 °C en una incubadora de CO₂. Al día siguiente, se añadieron soluciones diluidas en serie de cada compuesto de ensayo y el cultivo se realizó durante 3 días en una incubadora. Después de completar el cultivo, mediante el uso de un kit de ensayo de proliferación celular ATPlite (Perkin Elmer) y un lector de placas Envision (Perkin Elmer), se midió la emisión. Las concentraciones de los compuestos de ensayo que proporcionaron el 50 % de la inhibición de la proliferación celular (CI₅₀) se calcularon mediante el ajuste usando una función sigmoidea. Las soluciones de los compuestos de ensayo se prepararon diluyéndolos con PBS (pH 7,4) a 10 mN y diluyendo adicionalmente las soluciones 10 mM con PBS (pH 7,4) y se usaron en el ensayo.

25 Los resultados se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

Compuesto de ensayo	CI ₅₀ (nM)		
	BxPC-3	Capan-1	MIA PaCa-2
Ejemplo 1 (metanosulfonato)	45	36	373
Ejemplo 2 (clorhidrato)	41	31	417
Compuesto comparativo	45	35	382

Los compuestos de la presente invención mostraron una actividad antitumoral superior.

30 Ejemplo de ensayo 2: Ensayo de solubilidad

Los compuestos de los Ejemplos 1 y 2 y los Ejemplos de referencia 3 a 5 se eligieron como compuestos de ensayo.

35 El Compuesto A se eligió como compuesto comparativo.

Cada uno de los compuestos de ensayo y el compuesto comparativo se añadieron a agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La materia insoluble se retiró por filtración usando un filtro de membrana (0,2 µm). El filtrado se analizó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para obtener la solubilidad.

40 Los resultados se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

Compuesto de ensayo	Solubilidad en agua (mg/ml)
Ejemplo 1 (metanosulfonato)	79
Ejemplo 2 (clorhidrato)	67
Ejemplo de referencia 3 (1/2 sulfato)	35
Ejemplo de referencia 4 (nitrato)	45
Ejemplo de referencia 5 (yodhidrato)	128
Compuesto comparativo	2

45 Los compuestos de la presente invención mostraron una solubilidad en agua alta, es decir, una solubilidad superior.

Ejemplo de Ensayo 3: Ensayo de estabilidad

Los compuestos de los Ejemplos 1 y 2 se eligieron como compuestos de ensayo.

50 Los compuestos de los Ejemplos 1 y 2 se almacenaron durante 2 semanas en un estado abierto en condiciones de

60 °C y una humedad relativa del 75 %. Los compuestos de ensayo se observaron macroscópicamente después del almacenamiento y se examinó la presencia o ausencia de deliquesencia. Como resultado, los compuestos de los Ejemplos 1 y 2 no deliquescieron, sino que fueron estables.

- 5 Los compuestos de la presente invención no mostraron propiedades deliquescentes, sino que mostraron una estabilidad superior.

Ejemplo de ensayo 4: Ensayo de fluidez

- 10 Los compuestos de los Ejemplos 1 y 2 se eligieron como compuestos de ensayo.

El Compuesto A se eligió como compuesto comparativo.

- 15 Cada uno de los compuestos de ensayo y el compuesto comparativo se tamizaron con una malla de 177 µm (80M) para obtener una muestra en polvo. La muestra en polvo obtenida se cargó en un cilindro medidor de vidrio (10 cm³), la superficie superior de la capa de polvo se alisó horizontalmente y se leyó el valor del volumen. El peso de la muestra en polvo se dividió por el volumen para obtener una densidad aparente suelta (g/cm³).

- 20 Después, el cilindro medidor de vidrio lleno con la muestra en polvo se golpeó usando un aparato de medición de características de polvo general (Powdertester Tipo PT-E, Hosokawa Micron CORP.). Cuando el volumen de la capa de polvo ya no cambió, se leyó el valor del volumen. El peso de la muestra en polvo se dividió por el volumen para obtener una densidad aparente compactada (g/cm³).

La tasa de compactación (%) se obtuvo de acuerdo con la siguiente ecuación.

- 25
$$\text{Tasa de compactación (\%)} = \frac{[(\text{Densidad aparente compactada} - \text{Densidad aparente suelta})/\text{Densidad aparente compactada}] \times 100$$

Los resultados se muestran en la Tabla 3.

- 30

[Tabla 3]

Compuesto de ensayo	Tasa de compactación (%)
Ejemplo 1 (metanosulfonato)	18
Ejemplo 2 (clorhidrato)	21
Compuesto comparativo	41

Los compuestos de la presente invención mostraron pequeñas tasas de compactación y, por tanto, mostró una fluidez superior. Los compuestos de la presente invención mostraron propiedades físicas superiores.

- 35

Ejemplo de ensayo 5: Ensayo de propiedades de formación de compuestos

Los compuestos de los Ejemplos 1 y 2 se eligieron como compuestos de ensayo.

- 40 El Compuesto A se eligió como compuesto comparativo.

Cada uno de los compuestos de ensayo y el compuesto comparativo se tamizaron con una malla de 177 µm (80M) para obtener una muestra en polvo. La muestra en polvo obtenida se moldeó por compresión mediante el uso de una máquina de formación de comprimidos (Tableting Machine HT-P18A, Hata Iron Works, Ltd.; diámetro de formación de comprimidos, 6,5 mm; presión de formación de comprimidos, 1000 kgf; peso del comprimido, 100 mg) para obtener comprimidos. Los comprimidos obtenidos se observaron macroscópicamente y se clasificaron de acuerdo con los siguientes criterios.

- 45

5 puntos: la superficie tiene brillo.

4 puntos: la superficie es ligeramente rugosa.

- 50

3 puntos: la superficie es rugosa.

2 puntos: la superficie está ligeramente desconchada.

1 punto: la superficie está desconchada.

0 puntos: los comprimidos se pegan al punzón y no pueden despegarse.

- 55 La formación de comprimidos se realizó cinco veces y se calcularon los promedios de las puntuaciones de los comprimidos. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

[Tabla 4]

Compuesto de ensayo	Puntuación
Ejemplo 1 (metanosulfonato)	4,5
Ejemplo 2 (clorhidrato)	5,0
Compuesto comparativo	1,0

5 Los compuestos de la presente invención mostraron puntuaciones altas y, por tanto, mostraron propiedades de formación de comprimidos superiores. Los compuestos de la presente invención mostraron propiedades físicas superiores.

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se explicará con referencia a ejemplos. Sin embargo, la presente invención no se limita a estos ejemplos.

10 El contenido de humedad se midió con un medidor de humedad Karl Fischer.

El espectro de absorción de infrarrojos se midió por espectroscopia de reflectancia total atenuada por absorción de infrarrojos (método ATR).

15 En los ejemplos, las abreviaturas tienen los siguientes significados. Compuesto A: 1-(2-Desoxi-2-fluoro-4-tio- β -D-arabinofuranosil)citosina. DMSO-D₆: dimetilsulfóxido pesado

Ejemplo 1

20 El compuesto A se preparó de acuerdo con el método descrito en *Journal of Organic Chemistry*, vol. 64, págs.7912-7920, 1999 (lo mismo se aplicará a los siguientes ejemplos). Se añadió ácido metanosulfónico (0,99 ml) a una suspensión del Compuesto A (4,0 g) en agua (73 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos. Después de que la disolución se confirmase visualmente, se evaporó el disolvente a presión reducida. Se
25 añadió acetona (75 ml) al residuo obtenido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La materia sólida se recogió por filtración, se lavó con acetona y se secó al aire para obtener metanosulfonato del Compuesto A (5,2 g) en forma de un sólido de color blanco. Contenido de humedad: 1,3 % (relación en peso).

30 RMN-¹H (DMSO-D₆) δ : 9,55 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,46 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,28 (1H, dd, J = 10,6, 5,3 Hz), 6,14 (1H, d, J = 7,9 Hz), 5,06 (1H, dt, J = 50,2, 5,9 Hz), 4,24-4,13 (1H, m), 3,80-3,61 (2H, m), 3,23 (1H, c, J = 5,7 Hz), 2,35 (3H, s)

El resultado de la espectrometría de absorción de infrarrojos de los cristales obtenidos del metanosulfonato del Compuesto A se muestra en la Fig. 1.

35 Se midió la difracción de rayos X de polvo del cristal obtenido del metanosulfonato del compuesto A.

Condiciones de difracción de rayos X de polvo:

40 Rayos X utilizados: CuK α
 Voltaje aplicado: 50 kV
 Corriente aplicada: 280 mA
 Eje de barrido: 2 θ

45 El espectro de difracción de rayos X de polvo obtenido se muestra en la Fig. 2 y en la Tabla 5.

[Tabla 5]

2 θ	d (Å)	Intensidad relativa (%)
16,514	5,368	9
18,431	4,814	10
18,699	4,746	9
19,770	4,491	31
21,817	4,074	27
24,428	3,644	17
27,455	3,249	26
28,388	3,144	100
29,895	2,989	33
34,322	2,613	12

Ejemplo 2

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,31 ml) a una suspensión de Compuesto a (4,0 g) en agua (68 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que la disolución se confirmase visualmente, se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadió acetona (68 ml) al residuo obtenido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La materia sólida se recogió por filtración, se lavó con acetona y se secó al aire para obtener clorhidrato del Compuesto A (4,5 g) en forma de un sólido de color blanco. Contenido de humedad: 0,9 % (relación en peso).

RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 9,80 (1H, s), 8,71 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,27 (1H, dd, J = 9,9, 5,3 Hz), 6,21 (1H, d, J = 7,9 Hz), 5,07 (1H, dt, J = 50,4, 6,1 Hz), 4,22-4,14 (1H, m), 3,80-3,61 (2H, m), 3,23 (1H, c, J = 5,7 Hz)

El resultado de la espectrometría de absorción de infrarrojos del cristal obtenido del clorhidrato del Compuesto a se muestra en la Fig. 3.

Se midió la difracción de rayos X de polvo del cristal obtenido del clorhidrato del Compuesto A. Las condiciones de medición fueron las mismas que las utilizadas en el Ejemplo 1. El espectro de difracción de rayos X de polvo obtenido se muestra en la Fig. 4 y en la Tabla 6.

[Tabla 6]

2θ	d (Å)	Intensidad relativa (%)
9,172	9,642	64
13,299	6,658	30
14,704	6,025	92
15,713	5,640	53
18,458	4,807	26
22,879	3,887	100
27,261	3,271	86
34,336	2,612	34
34,677	2,587	23
37,031	2,428	34

Ejemplo de Referencia 3

Se añadió ácido sulfúrico (5 µl) a una suspensión de Compuesto A (50 mg) en agua (1,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de que la disolución se confirmase visualmente, se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadió acetona (1,0 ml) al residuo obtenido. La materia sólida se recogió por filtración y se secó al aire para obtener 1/2 sulfato del Compuesto A (50 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN-¹H (D₂O) δ: 8,56 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,40 (1H, dd, J = 8,9, 5,6 Hz), 6,26 (1H, d, J = 7,9 Hz), 5,19 (1H, dt, J = 50,0, 6,3 Hz), 4,42-4,34 (1H, m), 3,94-3,84 (2H, m), 3,44 (1H, c, J = 5,5 Hz)

Ejemplo de referencia 4

Se añadió ácido nítrico al 60 % (0,014 ml) a una suspensión de Compuesto A (50 mg) en agua (1,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de que la disolución se confirmase visualmente, se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadió acetona (1,0 ml) al residuo obtenido. La materia sólida se recogió por filtración y se secó al aire para obtener nitrato del Compuesto A (70 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 9,50 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,35 (1H, s), 6,29 (1H, dd, J = 10,6, 5,3 Hz), 6,13 (1H, d, J = 7,9 Hz), 5,06 (1H, dt, J = 50,2, 5,9 Hz), 4,22-4,14 (1H, m), 3,71 (2H, m), 3,24 (1H, c, J = 5,6 Hz)

Ejemplo de referencia 5

Se añadió ácido yodhídrico al 57 % (0,025 ml) a una suspensión de Compuesto A (50 mg) en agua (1,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de que la disolución se confirmase visualmente, se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadió acetona (1,0 ml) al residuo obtenido. La materia sólida se recogió por filtración y se secó al aire para obtener yodhidrato del Compuesto A (50 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN-¹H (DMSO-D₆) δ: 9,51 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,38 (1H, s), 6,29 (1H, dd, J = 10,6, 5,3 Hz), 6,13 (1H, d, J = 7,9 Hz), 5,06 (1H, dt, J = 50,2, 5,9 Hz), 4,22-4,14 (1H, m), 3,71 (2H, m), 3,24 (1H, c, J = 5,6 Hz)

Aplicabilidad industrial

5 El cristal de la presente invención muestra al menos una o más características tales como (1) que tiene una actividad antitumoral superior, (2) muestra una cristalinidad superior, (3) muestra una solubilidad en agua alta, (4) no muestra propiedades delicuescentes, (5) muestra una fluidez superior, (6) muestra propiedades de formación de comprimidos superiores, (7) puede fabricarse con menos carga ambiental y (8) puede fabricarse a gran escala y, por tanto, es útil como fármaco a granel para medicamentos.

REIVINDICACIONES

1. Un cristal de metanosulfonato de 1-(2-desoxi-2-fluoro-4-tio-β-D-arabinofuranosil)citosina.

5 2. Un cristal de metanosulfonato de 1-(2-desoxi-2-fluoro-4-tio-β-D-arabinofuranosil)citosina que muestra picos característicos en ángulos de difracción (2θ) de 19,8, 21,8, 27,5, 28,4 y 29,9 grados en difracción de rayos X de polvo, o un cristal de clorhidrato de 1-(2-desoxi-2-fluoro-4-tio-β-D-arabinofuranosil)citosina que muestra picos característicos en ángulos de difracción (2θ) de 9,2, 14,7, 15,7, 22,9 y 27,3 grados en difracción de rayos X de polvo, medidos en las siguientes condiciones:

10

Rayos X utilizados:	CuKα
Voltaje aplicado:	50 kV
Corriente aplicada:	280 mA
Eje de barrido:	2θ.

15

3. Una composición farmacéutica que contiene el cristal de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, que es para su uso en un tratamiento de un tumor.

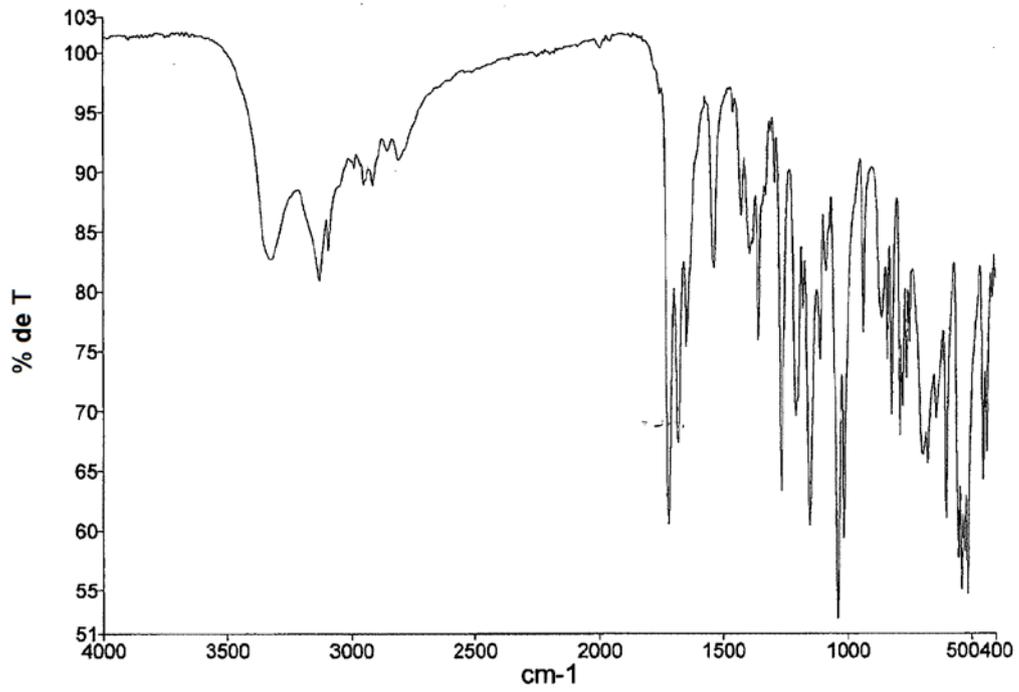
20

5. El cristal de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 para su uso en un método de tratamiento de un tumor.

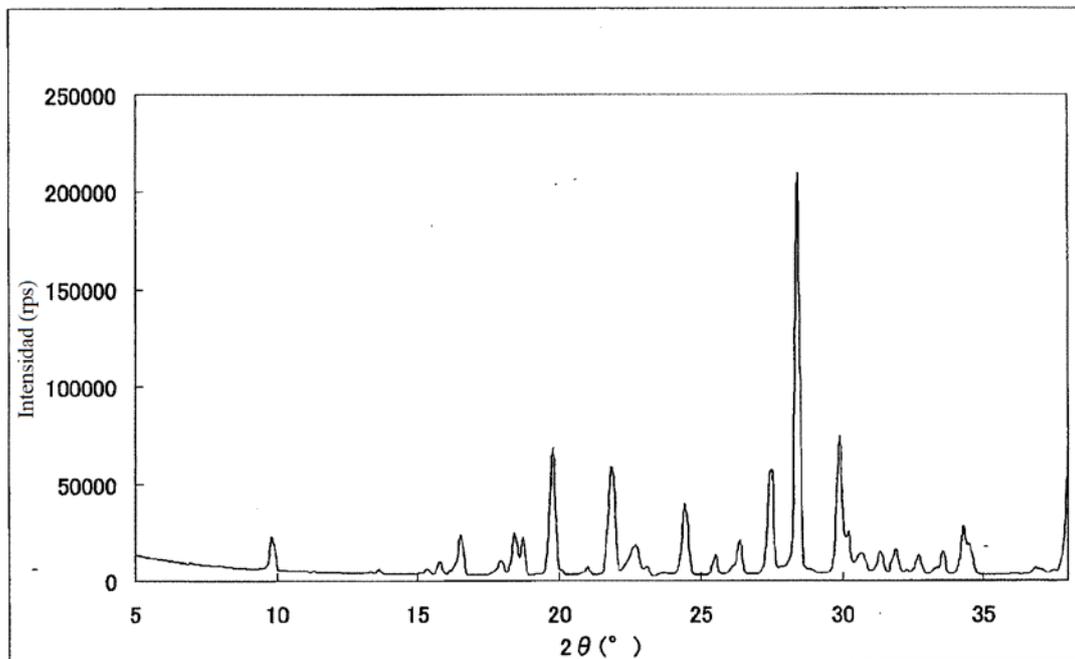
6. Un método para preparar el cristal de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, que comprende la etapa de convertir 1-(2-desoxi-2-fluoro-4-tio-β-D-arabinofuranosil)citosina en una sal de metanosulfonato o clorhidrato de la misma.

25

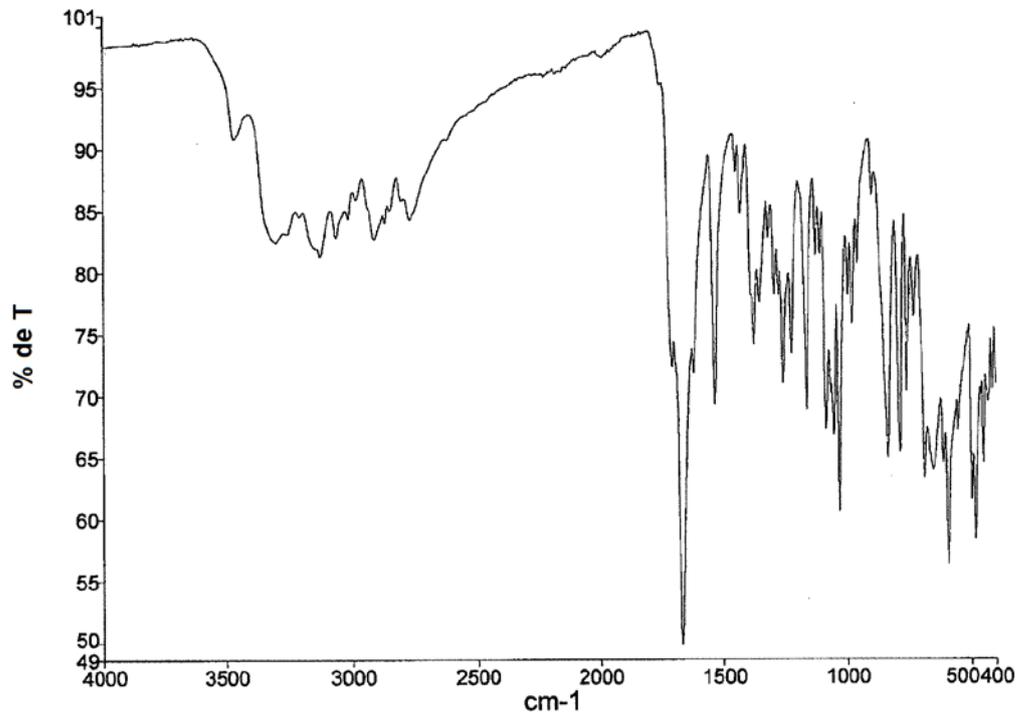
[Figura 1]



[Figura 2]



[Figura 3]



[Figura 4]

