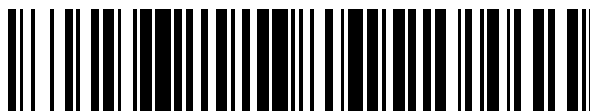


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 460 040**

51 Int. Cl.:

C07D 205/04 (2006.01)

A61K 31/397 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.01.2011 E 11700989 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2014 EP 2534131**

54 Título: **Procedimientos de síntesis y aislamiento de N-(bromoacetil)-3,3-dinitroazetidina y una composición que incluye la misma**

30 Prioridad:

09.02.2010 US 702782

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

13.05.2014

73 Titular/es:

**ALLIANT TECHSYSTEMS INC. (100.0%)
7480 Flying Cloud Drive MN05-1W
Minneapolis, MN 55344 , US**

72 Inventor/es:

**STRAESSLER, NICHOLAS A.;
CANNIZZO, LOUIS F.;
LI, PING;
KRAMER, MICHAEL P. y
ROSENBERG, DAVID M.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 460 040 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

Procedimientos de síntesis y aislamiento de N-(bromoacetil)-3,3-dinitroazetidina y una composición que incluye la misma

Reivindicación de prioridad

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la fecha de presentación de la solicitud de patente US N° de Serie 12/702.782, presentada el 9 de Febrero de 2008, para "METHODS OF SYNTHESIZING AND ISOLATING N-(BROMOACETYL)-3,3-DINITROAZETIDINE AND A COMPOSITION INCLUDING THE SAME".

Campo técnico

10 Las realizaciones de la presente invención se refieren a un procedimiento de síntesis y aislamiento de N-(bromoacetil)-3,3-dinitroazetidina (ABDNAZ). Más específicamente, las realizaciones de la presente invención se refieren a un procedimiento de síntesis y aislamiento de ABDNAZ que produce una mayor pureza y un mayor rendimiento de ABDNAZ con respecto a los procedimientos convencionales. Las realizaciones de la presente invención se refieren también a una composición que incluye ABDNAZ.

Antecedentes

15 Los compuestos nitro cíclicos, tales como ABDNAZ, están siendo investigados para su uso potencial en el tratamiento del cáncer. Se han descrito procedimientos de síntesis de ABDNAZ, tal como en la Patente US N° 7.507.842 de Bednarski et al. ("Bednarski"). En Bednarski, la ABDNAZ es sintetizada haciendo reaccionar 1-tert-butil-3,3-dinitroazetidina (DNAZ) con bromuro de bromoacetilo y eterato de trifluoruro de boro. Por cada mol de ABDNAZ producido, se produce también un mol de una sal de bromuro de hidrógeno de DNAZ (HBr DNAZ) como un co-producto. La ABDNAZ es aislada de la HBr DNAZ enfriando la mezcla de reacción, añadiendo diclorometano y filtrando la HBr DNAZ. La HBr DNAZ sólida es sensible al impacto, la fricción y otros estímulos externos y, por lo tanto, debe ser manipulada cuidadosamente. El filtrado de diclorometano se lava con agua, se seca y, a continuación, se evapora el diclorometano, produciendo una mezcla de ABDNAZ cruda. El producto se lava secuencialmente con éter dietílico y se seca en vacío, produciendo ABDNAZ que tiene una pureza de aproximadamente el 98% y con un rendimiento de aproximadamente el 75% (en base al bromuro de bromoacetilo). Se cree que el 2% de las impurezas restantes en la ABDNAZ incluye ácido bromoacético, DNAZ sin reaccionar y HBr DNAZ. En la presente memoria, este procedimiento de producción de ABDNAZ se denomina procedimiento Bednarski. Aunque el procedimiento Bednarski proporciona ABDNAZ con una pureza y un rendimiento razonables, la pureza no es suficiente para usos farmacéuticos. Además, la HBr DNAZ sólida producida durante el procedimiento Bednarski es un compuesto explosivo, lo cual se suma a la complejidad de producir ABDNAZ.

30 Sería deseable sintetizar y aislar ABDNAZ mediante un procedimiento que minimice o reduzca los peligros asociados con la manipulación de productos intermedios explosivos, tales como HBr DNAZ. La ABDNAZ resultante tendría un rendimiento y una pureza comparables o mayores a la producida mediante el procedimiento Bednarski.

Divulgación

35 Una realización de la invención comprende un procedimiento de producción de ABDNAZ. El procedimiento incluye hacer reaccionar DNAZ con bromuro de bromoacetilo y eterato de trifluoruro de boro en un disolvente para producir una mezcla de reacción que comprende ABDNAZ y una sal de DNAZ. Se añaden agua y un volumen adicional del disolvente a la mezcla de reacción para formar una fase orgánica que comprende la ABDNAZ y una fase acuosa que comprende la sal de DNAZ. La fase orgánica y la fase acuosa se separan para producir una solución ABDNAZ/disolvente que comprende la ABDNAZ y la fase acuosa que comprende la sal de DNAZ. Se añade una sustancia no disolvente a la solución ABDNAZ/disolvente para producir una mezcla ABDNAZ/disolvente/sustancia no disolvente. Posteriormente, se recupera la ABDNAZ.

45 Otra realización de la invención comprende otro procedimiento de producción de ABDNAZ. El procedimiento incluye hacer reaccionar DNAZ con bromuro de bromoacetilo y eterato de trifluoruro de boro en diclorometano para producir una mezcla de reacción que comprende ABDNAZ y una sal de bromuro de hidrógeno de DNAZ. Se añaden agua y un volumen adicional de diclorometano a la mezcla de reacción para formar una fase orgánica que comprende el diclorometano y la ABDNAZ y una fase acuosa que comprende el agua y la sal de bromuro de hidrógeno de DNAZ. La fase orgánica es separada de la fase acuosa y se añade etanol a la fase orgánica que comprende el diclorometano y la ABDNAZ. El diclorometano se evapora a presión reducida para formar una suspensión ABDNAZ/etanol. A continuación, el etanol se filtra de la suspensión ABDNAZ/etanol.

50 Una realización adicional de la invención comprende una composición que comprende N-ABDNAZ a una pureza mayor que aproximadamente el 99,5% y un vehículo farmacéuticamente eficaz, en la que la composición está sustancialmente libre de una sal de 1-tert-butil-3,3-dinitroazetidina.

Aunque la memoria descriptiva concluye con reivindicaciones que resaltan particularmente y reivindican claramente lo que se considera como la presente invención, las ventajas de la presente invención pueden ser comprobadas más fácilmente a partir de la descripción siguiente de la invención, cuando se lee en conjunción con los dibujos adjuntos en los que:

La Fig. 1 ilustra la reacción de 1-tert-butil-3-hidroximetil-3-nitroazetidina (HMNAZ) para producir DNAZ;

5 La Fig. 2 ilustra la reacción de DNAZ para producir ABDNAZ; y

La Fig. 3 ilustra la reacción de DNAZ con bromuro de hidrógeno acuoso (HBr) para producir una sal de HBr de DNAZ (HBr DNAZ).

10 Se divulga un procedimiento de síntesis y aislamiento de ABDNAZ. La ABDNAZ es producida con un rendimiento más alto que en el procedimiento Bednarski. La ABDNAZ producida tiene también una pureza mayor que la producida en el procedimiento Bednarski. Además, el procedimiento de la presente invención elimina la manipulación de productos intermedios explosivos sólidos que son sensibles al impacto y a la fricción. El procedimiento de la presente invención reduce también el número total de etapas en el procedimiento.

15 Tal como se usan en la presente memoria, las expresiones "que comprende", "que incluye", "que contiene", "caracterizado por" y sus equivalentes gramaticales son expresiones inclusivas o abiertas que no excluyen elementos o etapas de procedimiento adicionales no citados, pero incluyen también las expresiones "que consiste en" y "que consiste esencialmente en", más restrictivas, y sus equivalentes gramaticales. Tal como se usa en la presente memoria, el término "puede" con respecto a un material, estructura, característica o etapa de procedimiento indica que el mismo se contempla para su uso en la aplicación de una realización de la invención, y dicho término se usa preferentemente con relación a la expresión "es", más restrictiva, a fin de evitar cualquier implicación de que otros materiales, estructuras, características y procedimientos compatibles que pueden usarse en combinación deberían o deben ser excluidos.

20 La ABDNAZ puede ser sintetizada mediante una nitración oxidativa de 1-tert-butil-3-hidroximetil-3-nitroazetidina (HMNAZ), produciendo 1-tert-butil-3,3-dinitroazetidina (DNAZ), tal como se muestra en la Fig. 1. La reacción de nitración oxidativa puede ser llevada a cabo durante aproximadamente tres horas a aproximadamente setenta y cuatro horas, a una temperatura menor o igual a aproximadamente 30°C. A continuación, la DNAZ puede hacerse reaccionar con bromuro de bromoacetilo en presencia de eterato de trifluoruro de boro en un disolvente, produciendo ABDNAZ y HBr DNAZ, tal como se muestra en la Fig. 2. Para cada medio equivalente molar de DNAZ que es convertido en ABDNAZ, otro medio equivalente molar de DNAZ funciona como un eliminador de ácido y forma HBr DNAZ. Tal como se usa en la presente memoria, el término "disolvente" significa e incluye un disolvente orgánico en el que la DNAZ y la ABDNAZ son sustancialmente solubles y que es sustancialmente miscible con una sustancia no disolvente usada para cristalizar la ABDNAZ. El disolvente y la sustancia no disolvente pueden tener puntos de ebullición suficientemente diferentes, de manera que el disolvente sea eliminado fácilmente en un punto posterior en la síntesis. Aunque las realizaciones en la presente memoria describen el disolvente como diclorometano, pueden usarse otros disolventes orgánicos que tengan las propiedades deseadas incluyendo, pero sin limitarse a, acetato de etilo, tetrahidrofurano, acetonitrilo o metil tert-butil éter.

25 La HBr DNAZ puede ser separada de la ABDNAZ mediante una extracción acuosa. A continuación, la ABDNAZ puede ser cristalizada directamente a partir del disolvente añadiendo la sustancia no disolvente y eliminando el disolvente. Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "sustancia no disolvente" significa e incluye un disolvente orgánico en el que la ABDNAZ es sustancialmente insoluble. La sustancia no disolvente y el disolvente pueden ser sustancialmente miscibles entre sí. Aunque las realizaciones en la presente memoria describen la sustancia no disolvente como etanol, pueden usarse otros disolventes orgánicos que tengan las propiedades deseadas, tales como metanol, isopropanol o un alcano, tal como heptano. Los co-productos o subproductos producidos por la reacción pueden ser más solubles que la ABDNAZ en la sustancia no disolvente. De esta manera, los co-productos y otras impurezas se eliminan con lavados subsiguientes de sustancia no disolvente. La recuperación de la ABDNAZ de esta manera puede reducir el número de etapas de recristalización y lavado utilizadas en el procedimiento global de síntesis y aislamiento de ABDNAZ.

30 En la reacción de nitración oxidativa, la HMNAZ puede ser usada como material de partida para producir DNAZ. HMNAZ está disponible comercialmente en Parish Chemical Company (Vineyard, UT). La HMNAZ puede hacerse reaccionar inicialmente con hidróxido de sodio en agua. La relación de hidróxido de sodio a HMNAZ usada en la reacción de nitración oxidativa puede ser al menos de 1:1. Sin embargo, para garantizar la disolución de la HMNAZ, puede usarse un exceso de hidróxido de sodio en relación con la HMNAZ. A modo de ejemplo no limitativo, pueden usarse hasta aproximadamente 3,5 equivalentes molares de hidróxido de sodio por un equivalente molar de HMNAZ. La HMNAZ, el hidróxido de sodio y el agua pueden formar una solución acuosa de nitronato. La solución acuosa de nitronato puede ser diluida para minimizar y controlar las exotermas que se producen durante la reacción de nitración oxidativa. También puede haber un exceso de hidróxido de sodio para asegurar la formación completa de la sal de nitronato y para mantener las condiciones básicas durante la reacción de nitración oxidativa. El hidróxido de sodio puede ser añadido al agua con agitación, produciendo una solución de hidróxido de sodio. Para todas las etapas de agitación descritas en la presente memoria, los reactivos pueden ser agitados usando agitadores de varilla o barras de agitación magnéticas, dependiendo del volumen de los reactivos

que se añaden. La velocidad de agitación puede ser suficiente para disolver o suspender los reactivos en el medio al que se añaden. Debido a que la adición de hidróxido de sodio al agua es exotérmica, la solución de hidróxido de sodio puede ser enfriada a aproximadamente 25°C antes de realizar etapas adicionales. Durante las cuatro horas después de la producción de la solución de hidróxido de sodio, la HMNAZ puede ser añadida a la solución de hidróxido de sodio, la cual se mantiene a una temperatura de entre aproximadamente 20°C y aproximadamente a 27°C durante la adición. La HMNAZ puede ser agitada con la solución de hidróxido de sodio durante un tiempo comprendido entre aproximadamente una hora y aproximadamente dos horas, formando la solución de nitronato. La solución de nitronato puede ser preparada y almacenada durante hasta aproximadamente dos horas o más antes de añadir los reactivos adicionales usados en la reacción de nitración oxidativa. Al menos una hora después de la adición de la HMNAZ, la solución de nitronato puede ser enfriada a una temperatura menor o igual a aproximadamente 10°C.

Puede prepararse una solución acuosa de nitrito de sodio y ferricianuro de potasio disolviendo el nitrito de sodio y ferricianuro de potasio en agua. La solución de nitrito de sodio/ferricianuro de potasio puede ser agitada durante hasta aproximadamente tres horas. Puede usarse un exceso de agua para producir una solución diluida de manera que las exotermias que se producen posteriormente durante la reacción de nitración oxidativa puedan ser controladas fácilmente usando un baño de hielo. El ferricianuro de potasio puede ser usado en la reacción oxidativa de nitración a una concentración catalítica, tal como entre aproximadamente el 5% en moles y aproximadamente el 15% en moles con respecto a HMNAZ. El nitrito de sodio puede ser usado a entre aproximadamente 1 equivalente molar y aproximadamente 4 equivalentes molares por equivalente molar de HMNAZ para garantizar la conversión completa de la HMNAZ en DNAZ. El nitrito de sodio y el ferricianuro de potasio son estables en solución acuosa y no reaccionan considerablemente entre sí, de manera que la solución acuosa de nitrito de sodio y ferricianuro de potasio puede ser preparada y almacenada durante hasta aproximadamente tres horas.

La solución de nitrito de sodio/ferricianuro de potasio puede ser añadida a la solución de nitronato enfriada (a una temperatura menor o igual a aproximadamente 10°C). Debido a que se espera un aumento en la temperatura (desde aproximadamente 0°C a aproximadamente 15°C) después de la adición, la solución de nitronato es enfriada de manera que la exoterma máxima resultante no exceda de aproximadamente 30°C. Sin embargo, debido a la naturaleza diluida de ambas soluciones, la máxima exoterma esperada cuando se combinan las dos soluciones es de aproximadamente 20°C, incluso si las soluciones se combinan rápidamente. Después de la adición, la combinación de la solución de nitrito de sodio/ferricianuro de potasio y la solución de nitronato puede ser enfriada a una temperatura menor o igual que aproximadamente 15°C, tal como de aproximadamente 10°C a aproximadamente 15°C. A continuación, puede añadirse persulfato de sodio. El persulfato de sodio puede ser usado a entre aproximadamente 1 equivalente molar y aproximadamente 2 equivalentes molares por equivalente molar de HMNAZ. La adición del persulfato de sodio puede ser completada durante aproximadamente los treinta minutos siguientes tras combinar la solución de nitrito de sodio/ferricianuro de potasio con la solución de nitronato para garantizar una descomposición mínima del nitronato. Después de la adición del persulfato de sodio, la temperatura de la mezcla de reacción puede mantenerse a una temperatura menor o igual que aproximadamente 15°C para prevenir que la exoterma resultante aumente la temperatura de la mezcla de reacción por encima de aproximadamente 30°C. La temperatura de la mezcla de reacción puede disminuir inicialmente aproximadamente 5°C antes de que se produzca la exoterma de entre aproximadamente 5°C y aproximadamente 20°C. La temperatura de la mezcla de reacción puede ser mantenida usando un baño frío. El baño frío puede ser retirado una vez que la temperatura de la mezcla de reacción deja de aumentar. Después de retirar el baño frío, la reacción de nitración oxidativa puede proceder con agitación durante al menos aproximadamente una hora. Si el entorno circundante en el que se lleva a cabo la reacción de nitración oxidativa está sujeto a fluctuaciones de temperatura, la temperatura del entorno circundante puede ser supervisada para asegurar que la temperatura de la reacción de nitración oxidativa no aumente a una temperatura superior a aproximadamente 30°C.

La reacción de nitración oxidativa produce DNAZ y subproductos solubles en agua. La DNAZ puede ser extraída de la solución de reacción de nitración oxidativa bifásica usando múltiples lavados de un disolvente. El volumen de disolvente usado puede ser suficiente para extraer eficazmente la DNAZ. El disolvente puede ser un disolvente orgánico en el que DNAZ es sustancialmente soluble pero en el que los subproductos de la reacción de nitración oxidativa son sustancialmente insolubles. En aras de la simplicidad y la conveniencia, el disolvente usado para extraer la DNAZ de la solución de reacción de nitración oxidativa puede ser el mismo disolvente en el que se hacen reaccionar DNAZ, bromuro de bromoacetilo y eterato de trifluoruro de boro. Las fases acuosas de la extracción, que incluyen los subproductos de la reacción de nitración oxidativa, pueden ser descartados, mientras que las fases orgánicas (disolvente) se recogen y se combinan. Las fases acuosas de la extracción pueden incluir hidróxido de sodio, ferricianuro de potasio, nitrito de sodio o sulfato de sodio disuelto en el agua. La fase orgánica incluye la DNAZ y puede ser secada con un agente secante, tal como sulfato de sodio anhidro o sulfato de magnesio anhidro. En la presente memoria, la fase orgánica se denomina solución DNAZ/disolvente. Para garantizar que la solución DNAZ/disolvente está seca (es decir, sustancialmente libre de agua), puede añadirse una cantidad suficiente del agente de secado a la solución DNAZ/disolvente hasta que el agente de secado sólido fluya libremente en solución. El agente de secado puede ser eliminado de la solución DNAZ/disolvente mediante filtración en vacío. A modo de ejemplo no limitativo, cuando se usa diclorometano como el disolvente, se ha determinado que las soluciones DNAZ/diclorometano incluyen el 0,142% de agua antes del secado con el agente de

secado, en comparación con el 0,091% de agua después del secado. La reacción de nitración oxidativa puede producir la DNAZ con un rendimiento de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 100% (en base a la HMNAZ). La pureza de la DNAZ, tal como se determina mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), es mayor de aproximadamente el 97%.

5 Si la DNAZ debe a ser almacenada antes de realizar etapas posteriores, al menos una parte del disolvente puede ser eliminada, tal como mediante evaporación a presión reducida, formando una solución DNAZ/disolvente concentrada. Si se elimina sustancialmente todo el disolvente, la DNAZ resultante puede estar en un estado líquido en condiciones ambientales. Tal como se describe en la presente memoria, las etapas que implican evaporación bajo presión reducida pueden ser realizadas a niveles de vacío y durante una cantidad de tiempo suficiente para que la solución o suspensión respectiva no sea expuesta a una temperatura mayor o igual a aproximadamente 30°C durante un tiempo igual o mayor que aproximadamente diez horas. La solución concentrada de DNAZ/disolvente o DNAZ puede ser almacenada a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C durante hasta aproximadamente noventa y seis horas o más. Debido a que se conoce que la descomposición de la DNAZ se produce a una temperatura mayor de aproximadamente 75°C, la solución DNAZ/disolvente puede ser mantenida a una temperatura por debajo de aproximadamente 30°C, para garantizar que se produce poca o ninguna descomposición.

Si la DNAZ ha sido almacenada neta, puede añadirse un volumen adicional de disolvente a la DNAZ. Antes de convertir la DNAZ en ABDNAZ, la solución DNAZ/disolvente puede ser purgada con un gas inerte anhidro, tal como nitrógeno, para minimizar la presencia de agua. El agua puede estar presente como humedad en el aire debido a la humedad relativa del entorno circundante. El agua, si está presente, puede afectar a la actividad del éterato de trifluoruro de boro o puede reaccionar con bromuro de bromoacetilo, que es sensible a las reacciones de hidrólisis. La solución DNAZ/disolvente puede hacerse reaccionar con bromuro de bromoacetilo en presencia de éterato de trifluoruro de boro, produciendo la ABDNAZ, tal como se muestra en la Fig. 2. Conforme se produce la reacción, la mayoría de la ABDNAZ permanece disuelta en el disolvente, mientras que la mayoría de HBr DNAZ precipita como un sólido. Por lo tanto, la mezcla de reacción de ABDNAZ es heterogénea. El éterato de trifluoruro de boro y el bromuro de bromoacetilo pueden ser añadidos a la solución DNAZ/disolvente dentro de un período de tiempo de aproximadamente quince minutos. Dos equivalentes molares de la DNAZ pueden hacerse reaccionar con 1,5 equivalentes molares de bromuro de bromoacetilo en el disolvente. Por el contrario, en el procedimiento Bednarski, se usó una cantidad estequiométrica de bromuro de bromoacetilo (un medio equivalente molar) por equivalente molar de DNAZ. Una cantidad catalítica de éterato de trifluoruro de boro puede ser usada en el procedimiento de la presente invención, tal como de aproximadamente el 5% en moles a aproximadamente el 15% en moles con respecto a DNAZ. Aunque las realizaciones en la presente memoria describen la adición del éterato de trifluoruro de boro y, a continuación, el bromuro de bromoacetilo, los reactivos pueden añadirse en cualquier orden. Debido a que la adición de éterato de trifluoruro de boro y bromuro de bromoacetilo no es considerablemente exotérmica, y debido a que esta reacción es calentada bajo reflujo, la velocidad de adición de estos reactivos no afecta sustancialmente al rendimiento o la pureza de la ABDNAZ obtenida. La mezcla de reacción de ABDNAZ puede ser calentada bajo un reflujo suave y puede ser agitada durante un tiempo de aproximadamente cuatro horas a aproximadamente siete horas hasta que la mayor parte de la DNAZ se ha convertido en ABDNAZ, momento en el que se retira el calor. Por el contrario, en el procedimiento Bednarski, el reflujo se mantuvo durante dos horas. En una realización de la invención, la temperatura a la que se calienta la mezcla de reacción de ABDNAZ está por debajo del punto de ebullición del disolvente. A modo de ejemplo no limitativo, si se usa diclorometano como el disolvente, la mezcla de reacción de ABDNAZ puede ser calentada a una temperatura menor de aproximadamente 40°C durante el transcurso de la reacción. La mezcla de reacción de ABDNAZ puede incluir también HBr DNAZ, que, en forma sólida seca, es sensible a los golpes, la fricción y otros estímulos externos. Se genera un equivalente estequiométrico de HBr DNAZ por mol equivalente de ABDNAZ. La HBr DNAZ puede ser un sólido blanco/amarillo. La mezcla de reacción de ABDNAZ puede incluir también HBr y hasta aproximadamente el 20% de DNAZ sin reaccionar, que es eliminada tal como se explica más adelante.

Una vez completada la reacción, puede añadirse un volumen adicional del disolvente y agua a la mezcla de reacción de ABDNAZ y puede agitarse durante entre aproximadamente una hora y aproximadamente veinticuatro horas. El volumen de disolvente y agua añadidos puede ser suficiente para disolver la HBr DNAZ en el agua y cualquier ABDNAZ precipitada en el disolvente. Debido a que la HBr DNAZ es soluble en agua, la HBr DNAZ puede ser dividida en la fase acuosa mientras que la ABDNAZ permanece en la fase orgánica (disolvente). A continuación, las fases orgánica y acuosa pueden ser separadas, por ejemplo, mediante técnicas convencionales de separación líquido-líquido, y la fase acuosa es descartada. En la presente memoria, la fase orgánica que incluye la ABDNAZ se denomina solución ABDNAZ/disolvente. Debido a que la HBr DNAZ permanece en solución acuosa durante la separación, la HBr DNAZ puede ser desechada fácilmente. Al eliminar la manipulación de la HBr DNAZ en forma sólida, la ABDNAZ puede ser sintetizada y aislada mediante un procedimiento no energético. Como consecuencia, los fabricantes de ABDNAZ no necesitan tener un certificado o cualificación para la manipulación de compuestos explosivos. Además, pueden usarse equipos e instalaciones convencionales para producir la ABDNAZ, lo que reduce el costo y la complejidad de su síntesis y aislamiento. Por el contrario, en el procedimiento Bednarski, la HBr DNAZ sólida es eliminada por filtración.

La solución ABDNAZ/disolvente puede ser lavada con múltiples partes de agua para eliminar cualquier cantidad traza de la HBr DNAZ. Durante los lavados con agua, puede añadirse disolvente adicional a la solución ABDNAZ/disolvente para prevenir la cristalización de la ABDNAZ. El volumen de agua o disolvente añadido puede ser suficiente para eliminar o extraer los compuestos deseados. La pureza de la solución ABDNAZ/disolvente puede ser supervisada mediante resonancia magnética nuclear de protón (¹H RMN) para verificar que sustancialmente toda la HBr DNAZ ha sido eliminada. Si permanece HBr DNAZ en la solución ABDNAZ/solvente, pueden realizarse lavados adicionales con agua hasta que se determine que la solución ABDNAZ/solvente está sustancialmente libre de HBr DNAZ. El volumen de agua usado puede ser suficiente para extraer los compuestos deseados. A modo de ejemplo no limitativo, la solución ABDNAZ/disolvente puede incluir menos de aproximadamente el 0,4% de HBr DNAZ después de lavar con el agua. La solución ABDNAZ/disolvente puede ser secada con un agente de secado, tal como con sulfato de sodio, hasta que el sólido fluye libremente en la solución. El agente de secado puede ser eliminado mediante filtración en vacío. La solución ABDNAZ/disolvente puede ser concentrada, tal como mediante evaporación a presión reducida, para eliminar aproximadamente la mitad del volumen de la solución ABDNAZ/disolvente.

Para cristalizar la ABDNAZ, puede añadirse un volumen suficiente de la sustancia no disolvente a la solución ABDNAZ/disolvente, formando una mezcla ABDNAZ/disolvente/sustancia no disolvente. La adición de la sustancia no disolvente a la solución ABDNAZ/disolvente permite una cristalización de gran pureza de la ABDNAZ en la sustancia no disolvente. Cualquier impureza restante en la mezcla de ABDNAZ/disolvente/sustancia no disolvente puede ser soluble en la sustancia no disolvente. Las impurezas incluyen, pero no se limitan a, DNAZ, HBr DNAZ, ácido bromoacético y sulfato de sodio. La sustancia no disolvente puede ser un disolvente orgánico en el que la ABDNAZ es sustancialmente insoluble y que tiene un punto de ebullición suficientemente más alto que el del disolvente de manera que la eliminación del disolvente se consigue fácilmente. La ABDNAZ puede ser también sustancialmente no reactiva con la sustancia no disolvente a la temperatura usada para cristalizar la ABDNAZ. La sustancia no disolvente puede ser un material orgánico relativamente no tóxico ya que la ABDNAZ será administrada a seres humanos u otros mamíferos.

La adición de la sustancia no disolvente a la solución ABDNAZ/disolvente puede alterar la solubilidad de la ABDNAZ. Específicamente, la solubilidad de la ABDNAZ puede reducirse al añadir la sustancia no disolvente a la solución ABDNAZ/disolvente. La solubilidad de la ABDNAZ en la mezcla ABDNAZ/disolvente/sustancia no disolvente puede ser alterada adicionalmente eliminando el disolvente, por ejemplo, evaporando el disolvente a presión reducida (es decir, usando un evaporador rotativo). La velocidad a la que es eliminado el disolvente puede afectar a la cristalización de la ABDNAZ. Si el disolvente es eliminado rápidamente, la ABDNAZ puede formarse como un material sólido amorfo que tiene impurezas atrapadas en el mismo. Por el contrario, si el disolvente es eliminado lentamente, la ABDNAZ puede cristalizarse en una forma más pura. Conforme se elimina el disolvente, el volumen de la mezcla de ABDNAZ/disolvente/sustancia no disolvente disminuye, lo que permite que la ABDNAZ precipite y forme una suspensión ABDNAZ/sustancia no disolvente. La eliminación del disolvente puede ser detenida cuando el volumen de líquido restante en la suspensión ABDNAZ/no disolvente es justo suficiente para cubrir la superficie de la ABDNAZ durante la rotación del evaporador rotatorio. La suspensión ABDNAZ/no disolvente puede ser enfriada a aproximadamente 0°C durante aproximadamente treinta minutos y los cristales de ABDNAZ pueden ser recuperados, por ejemplo, mediante filtración en vacío. La ABDNAZ puede ser obtenida como cristales transparentes, incoloros o blancos. La ABDNAZ puede ser aclarada con volúmenes adicionales de sustancia no disolvente refrigerada para garantizar que sustancialmente todas las impurezas son eliminadas de la ABDNAZ. A continuación, el filtrado de la sustancia no disolvente puede ser desechado. La ABDNAZ puede ser almacenada bajo vacío y/o puede hacerse pasar aire a través de la ABDNAZ en un filtro durante entre aproximadamente una hora y aproximadamente dieciséis horas para garantizar que no permanezca sustancialmente ningún disolvente, sustancia no disolvente o agua residual. Por el contrario, en el procedimiento Bednarski, la ABDNAZ cruda es aislada mediante evaporación de diclorometano. A continuación, la ABDNAZ cruda se lava con un enjuague de éter dietílico bifásico, proporcionando una ABDNAZ con una pureza de aproximadamente el 98%.

La ABDNAZ sintetizada y aislada mediante el procedimiento de la presente invención puede tener una pureza superior a aproximadamente el 99,5% (determinada mediante HPLC). Por el contrario, la ABDNAZ sintetizada y aislada mediante el procedimiento Bednarski tiene una pureza de aproximadamente el 98%, en el que el 2% restante incluye ácido bromoacético, DNAZ sin reaccionar y HBr DNAZ. La ABDNAZ producida mediante el procedimiento de la presente invención tiene también un color más blanco en comparación con el color amarillento de la ABDNAZ producida mediante el procedimiento Bednarski. El rendimiento de la ABDNAZ producida mediante el procedimiento de la presente invención puede ser de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 100% en base a la DNAZ (suponiendo un rendimiento del 100% de DNAZ a partir de HMNAZ).

En una realización de la presente invención, se usa diclorometano como el disolvente y se usa etanol como la sustancia no disolvente. Sin estar ligado a una teoría particular, se cree que el uso de diclorometano y etanol proporciona un aislamiento eficaz de la ABDNAZ debido a que la diferencia en sus puntos de ebullición permite que el diclorometano sea eliminado mediante evaporación a baja temperatura, mientras que el etanol permanece para cristalizar la ABDNAZ. Además, la temperatura durante la cristalización es suficientemente baja para que no se produzca sustancialmente

ninguna reacción entre la ABDNAZ y el etanol. El uso de etanol para cristalizar con éxito la ABDNAZ en el procedimiento de la presente invención fue inesperado ya que los intentos anteriores para recrystalizar ABDNAZ usando etanol a temperaturas elevadas (etanol a reflujo) resultaron en la formación de dos nuevas impurezas. Sin embargo, la temperatura durante la cristalización del procedimiento de la presente invención es suficientemente alta para eliminar el diclorometano. Incluso con la potencial reactividad entre ABDNAZ y etanol, se encontró que el etanol era una buena sustancia no disolvente para la recrystalización ya que la ABDNAZ fue producida con un alto rendimiento y pureza. Además, el etanol es sustancialmente menos tóxico para los seres humanos y los animales en relación con el diclorometano.

La capacidad de la extracción acuosa para eliminar eficazmente la HBr DNAZ a partir de la mezcla de reacción de ABDNAZ fue inesperada ya que se esperaba que la HBr DNAZ fuera sustancialmente no soluble en agua. Sin embargo, en experimentos cualitativos, se determinó que la HBr DNAZ era más soluble en agua que la ABDNAZ. La ABDNAZ tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 0,3 mg/ml a aproximadamente 1,3 mg/ml, y una solubilidad de aproximadamente 30 mg/ml en diclorometano. La solubilidad apreciable de la HBr DNAZ en agua fue sorprendente, ya que una parte considerable de la HBr DNAZ incluye fracciones no polares de carbono e hidrógeno, que, convencionalmente, no son solubles en agua. En base a la similitud estructural entre HBr DNAZ y ABDNAZ (véase la Fig. 2), se esperaba que la HBr DNAZ y la ABDNAZ tuvieran solubilidades comparables en el disolvente. Además, la no se esperaba que la HBr DNAZ fuera suficientemente soluble en agua para permitir la extracción acuosa. Aunque es una sal, un mayor porcentaje del peso molecular de la HBr DNAZ es atribuible a átomos de carbono y de hidrógeno que a ABDNAZ, lo que sugiere que los dos compuestos tendrían solubilidades similares en agua. Por lo tanto, no se esperaban las solubilidades considerablemente diferentes de ABDNAZ y HBr DNAZ en el disolvente en comparación con el agua.

La extracción acuosa mejoró también, de manera inesperada, el rendimiento y la pureza de la ABDNAZ producida. Sin estar limitado por ninguna teoría particular, se cree que la extracción acuosa realizada en la mezcla de reacción de ABDNAZ fuerza a la ABDNAZ y la HBr DNAZ a disolverse por separado en la fase orgánica (disolvente) y la fase acuosa (agua), respectivamente. Debido a que ABDNAZ es considerablemente más soluble en el disolvente que en el agua, la ABDNAZ permanece en la fase orgánica. Por el contrario, debido a que la HBr DNAZ es considerablemente más soluble en agua que en el disolvente, la HBr DNAZ se separa a la fase acuosa. Debido a que las solubilidades de la ABDNAZ y la HBr DNAZ en disolvente y en agua son suficientemente diferentes, una cantidad mínima de ABDNAZ puede quedar atrapada en la fase acuosa y una cantidad mínima de HBr DNAZ puede disolverse en el disolvente. De esta manera, la ABDNAZ recuperada finalmente de la solución ABDNAZ/disolvente puede ser relativamente pura y puede ser aislada con un rendimiento relativamente alto.

Además, el uso de una extracción acuosa para separar eficazmente la ABDNAZ y la HBr DNAZ fue inesperado, ya que la ABDNAZ es ligeramente reactiva frente al agua. Se esperaba que la exposición de la ABDNAZ al agua produjera subproductos de hidrólisis no deseados. Sin embargo, se observó que el agua disolvía la HBr DNAZ sin reaccionar sustancialmente con la ABDNAZ bajo estas condiciones.

Una ventaja adicional del uso de la extracción acuosa y lavados acuosos para separar la ABDNAZ y la HBr DNAZ es el potencial para eliminar la DNAZ sin reaccionar de la mezcla de reacción de ABDNAZ. La DNAZ sin reaccionar puede estar presente en la mezcla de reacción de ABDNAZ hasta aproximadamente el 20%. La DNAZ sin reaccionar puede reaccionar con HBr acuosa para formar HBr DNAZ adicional, tal como se muestra en la Fig. 3. La HBr puede estar presente en la mezcla de reacción de ABDNAZ como un subproducto de la conversión de DNAZ a ABDNAZ. De manera alternativa, la HBr acuosa que reacciona con la DNAZ puede ser proporcionada como una solución de HBr en agua. La solución acuosa de HBr puede incluir de aproximadamente el 1% de HBr a aproximadamente el 48% de HBr. A modo de ejemplo no limitativo, uno de los lavados con agua realizados en la mezcla de reacción de ABDNAZ o en la solución ABDNAZ/disolvente puede ser reemplazado con un lavado que incluye la solución acuosa de HBr. Debido a que la HBr DNAZ adicional producida es soluble en agua, la HBr DNAZ puede ser eliminada fácilmente de la mezcla de reacción de ABDNAZ o la solución ABDNAZ/disolvente mediante extracciones acuosas o lavados acuosos posteriores. La extracción de la DNAZ sin reaccionar en una etapa temprana en la síntesis y aislamiento de ABDNAZ, como en el procedimiento de la presente invención, permite que la ABDNAZ sea producida con una mayor pureza y rendimiento en comparación con el procedimiento Bednarski. En el procedimiento Bednarski, la DNAZ sin reaccionar permanece en el diclorometano y queda atrapada en la ABDNAZ conforme se elimina el disolvente bajo vacío. A continuación, la DNAZ es eliminada sólo parcialmente mediante lavados de éter bifásico. Finalmente, el número total de etapas de cristalización y lavado usadas para sintetizar y aislar la ABDNAZ de la HMNAZ mediante el procedimiento de la presente invención puede reducirse en comparación con el número de etapas del procedimiento Bednarski.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de ABDNAZ producida mediante el procedimiento de la presente invención puede ser formulada en una composición farmacéutica, tal como se describe en Bednarski. La composición farmacéutica puede incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable, la ABDNAZ y, opcionalmente, al menos uno de entre un agente humectante o emulsionante, un agente de tamponamiento de pH, un agente auxiliar, un agente estabilizante, un agente de suspensión, un agente dispersante, un agente solubilizante, un agente espesante, un agente lubricante, un agente colorante, un agente edulcorante, un agente saborizante o un agente conservante. La composición farmacéutica puede

incluir un agente farmacéuticamente activo o agente terapéutico, además de la ABDNAZ. La composición farmacéutica puede ser administrada a un paciente, tal como un ser humano u otro mamífero, para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno caracterizado por una proliferación celular anormal, tal como se describe en Bednarski.

5 Los siguientes ejemplos sirven para explicar más detalladamente las realizaciones de la presente invención. Estos ejemplos no deben interpretarse como exhaustivos, exclusivos o limitativos del alcance de la presente invención.

Ejemplos

10 Los disolventes y reactivos usados en la síntesis y el aislamiento de ABDNAZ se adquirieron de fuentes comerciales, tales como de Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, MO) o Parish Chemical Company (Vineyard, UT). El hidróxido de sodio, el ferricianuro de potasio, el nitrito de sodio, el persulfato de sodio, el diclorometano, el sulfato de sodio y el etanol eran de grado reactivo. El eterato de trifluoruro de boro era de grado redistilado. El bromuro de bromoacetilo tenía una pureza del 98⁺%. Se usó agua destilada en la síntesis y el aislamiento de ABDNAZ. La HMNAZ tenía una pureza mayor o igual al 98%.

15 La ABDNAZ se fabricó según las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL). Se usaron cristalería y ayudas de procesamiento dedicadas en la síntesis y el aislamiento de ABDNAZ. Todo el equipo usado fue limpiado mediante aclarado con un disolvente orgánico.

20 A menos que se indique lo contrario, la síntesis y el aislamiento de ABDNAZ se realizó con el mínimo tiempo de inactividad entre las reacciones o etapas sucesivas. Tal como se usa en la presente memoria, el término "ambiente" se refiere a la presión atmosférica y una temperatura comprendida entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 30°C. Para prevenir la descomposición durante la síntesis y el aislamiento de ABDNAZ, la solución o suspensión respectiva no es expuesta a una temperatura mayor de 30°C durante un tiempo superior a aproximadamente diez horas.

25 Las propiedades mostradas en la Tabla 1 se midieron o determinaron mediante técnicas convencionales, que no se describen en detalle en la presente memoria. La pureza de la ABDNAZ se midió mediante infrarrojos (IR), HPLC o RMN. La estabilidad térmica se midió mediante calorimetría de exploración diferencial (DSC) usando una velocidad de rampa de temperatura de 20°C/minuto. La estabilidad térmica se indica como la temperatura del comienzo de fusión y la temperatura del inicio de la descomposición. El punto de fusión se registra como la temperatura del comienzo de fusión. El análisis elemental se midió mediante técnicas convencionales.

Ejemplo 1

Síntesis de DNAZ a partir de HMNAZ

30 Un matraz Erlenmeyer equipado con una barra de agitación magnética se cargó con agua (400 ml), ferricianuro de potasio (17,2 g, 52 mmol) y nitrito de sodio (143,2 g, 2075 mmol). La solución (denominada en la presente memoria "solución A") se agitó hasta que todos los sólidos se disolvieron (aproximadamente quince minutos).

35 Un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética y un termopar se cargó con agua destilada (1470 ml) y, mientras se agitaba, hidróxido de sodio (71,2 g, 1780 mmol). Usando un baño de agua fría, la solución acuosa de hidróxido de sodio se devolvió a la temperatura ambiente (de 20°C a 30°) y se añadió HMNAZ (97,6 g, 519 mmol). La solución de nitronato se agitó bajo condiciones ambientales durante entre aproximadamente una hora y aproximadamente dos horas, tiempo durante el cual se disolvieron casi todos los sólidos. Esta solución se denomina "Solución B" en la presente memoria. La solución B se enfrió a 10°C y, a continuación, se añadió la solución A. Con la temperatura a entre aproximadamente 10°C y aproximadamente 15°C, se introdujo persulfato de sodio (173,2 g, 727 mmoles) en el matraz de fondo redondo durante un período de entre aproximadamente un minuto y aproximadamente dos minutos. Una vez que la exoterma comenzó a remitir, el baño frío se retiró y la mezcla de reacción se agitó bajo condiciones ambientales durante aproximadamente dieciséis horas. El líquido de color naranja/marrón resultante se añadió a un embudo de separación y se extrajo con diclorometano (3 x 450 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio (aproximadamente 100 g), se añadieron a un matraz de fondo redondo, y se concentraron a aproximadamente 450 ml usando un evaporador rotatorio.

Ejemplo 2

Síntesis de ABDNAZ a partir de DNAZ

50 Un matraz de tres bocas de fondo redondo (3 l) equipado con una barra de agitación magnética y un condensador de reflujo con camisa de agua, se cargó con la solución de diclorometano de DNAZ (producida tal como se ha descrito en el Ejemplo 1). Se inició una purga de gas nitrógeno del aparato y, después de diez minutos, se añadió dietileterato de trifluoruro de boro (6,37 ml, 52 mmoles), seguido de bromuro de bromoacetilo (33,77 ml, 388 mmoles). El matraz se cerró herméticamente, a excepción de un pequeño respiradero en la parte superior del condensador, y la solución se calentó a

un reflujo suave. Después de seis horas ($\pm 0,5$ horas), se detuvo el calentamiento y se añadieron diclorometano (1000 ml) y agua destilada (800 ml), en ese orden, a la mezcla heterogénea. El sistema de dos fases se agitó vigorosamente durante dieciséis horas, hasta que se disolvieron todos los sólidos (HBr DNAZ). A continuación, el sistema de dos fases se transfirió a un embudo de separación. La fase acuosa se eliminó y la fase orgánica se lavó con agua destilada adicional (4 x 500 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio (100 g - 150 g) y, a continuación, se transfirió a un matraz de fondo redondo de una boca. La solución se concentró en un evaporador rotatorio a aproximadamente la mitad de su volumen inicial y, a continuación, se añadió etanol (250 ml). El diclorometano restante se eliminó mediante un evaporador rotatorio, causando la precipitación de cristales claros, incoloros. El matraz se enfrió en un baño de hielo durante treinta minutos. El precipitado se aisló mediante filtración en vacío, se lavó con etanol frío adicional (5 x 150 ml) y se secó para dar ABDNAZ pura (56,04 g, rendimiento del 81%): ^1H RMN (d_6 -acetona) δ 4,02 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{Br}$), 4,96 (br s, 2H, anillo- CH_2), 5,36 (br s, 2H, anillo- CH_2); ^{13}C RMN (d_6 -acetona) δ 25,58, 58,58, 60,53, 107,69, 167,48.

Ejemplo 3

La Tabla 1 enumera las propiedades de las dos muestras de ABDNAZ preparadas mediante el procedimiento de la presente invención y ABDNAZ preparada mediante el procedimiento Bednarski.

Tabla 1: Comparación de ABDNAZ preparada mediante el procedimiento de la presente invención y preparada mediante el procedimiento Bednarski.

Propiedad	Muestra 1 del procedimiento de la invención	Muestra 3 del procedimiento de la invención	Procedimiento Bednarski
Identificación (IR)	Coincidencia positiva	Coincidencia positiva	Coincidencia positiva
Identificación (HPLC)	Coincidencia positiva	Coincidencia positiva	Coincidencia positiva
Ensayo	100,7%	100,1%	98,7%
Impurezas			
NaBr	0,015%	0,014%	0,41%
Ácido bromoacético	ND	ND	0,48%
DNAZ	ND	ND	0,48%
Impurezas totales no especificadas	0,033%	0,031%	0,31%
Impurezas totales	0,048%	0,045%	1,68%
Humedad	0,038%	0,009%	0,05%
Disolventes residuales			%
Diclorometano	0,172%	0,139%	<0.5 (Pasa)
Etanol	0,015%	0,006%	<0.5 (Pasa)
Residual en ignición	0,09%	0,05%	0,05%
Metales pesados	Pasa	Pasa	Pasa
ND = no detectable			

Tal como se muestra en la Tabla 1, la ABDNAZ producida mediante el procedimiento de la presente invención tenía menos impurezas (mayor pureza) en comparación con la ABDNAZ preparada mediante el procedimiento Bednarski. Aunque, frecuentemente, incluso pequeñas mejoras en la pureza pueden ser difíciles de conseguir, estas mejoras pueden ser especialmente importantes cuando un compuesto químico está destinado a ser usado en una composición farmacéutica. El procedimiento de la presente invención reduce también el número de etapas de procesamiento usadas para obtener ABDNAZ pura y elimina también los peligros asociados con la manipulación de HBr DNAZ sólida seca explosiva.

Aunque la invención puede ser susceptible de diversas modificaciones y formas alternativas, en la presente memoria se han mostrado en los dibujos y se han descrito en detalle, a modo de ejemplo, realizaciones específicas. Sin embargo, debería entenderse que no se pretende que la invención esté limitada a las formas particulares descritas. En su lugar, la invención abarca todas las modificaciones, equivalentes y alternativas incluidas dentro del alcance de la invención, tal como se define mediante las reivindicaciones adjuntas siguientes y sus equivalentes legales.

5

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de N-(bromoacetil)-3,3-dinitroazetidina (ABDNAZ), que comprende:
 - hacer reaccionar 1-tert-butil-3,3-dinitroazetidina (DNAZ) con bromuro de bromoacetilo y eterato de trifluoruro de boro en un disolvente para producir una mezcla de reacción que comprende ABDNAZ y una sal de DNAZ;
 - 5 añadir agua y un volumen adicional del disolvente a la mezcla de reacción para formar una fase orgánica que comprende la ABDNAZ y una fase acuosa que comprende la sal de DNAZ;
 - separar la fase orgánica y la fase acuosa para producir una solución ABDNAZ/disolvente que comprende la ABDNAZ y la fase acuosa que comprende la sal de DNAZ;
 - añadir una sustancia no disolvente a la solución ABDNAZ/disolvente para producir una mezcla ABDNAZ/disolvente/sustancia no disolvente; y
 - 10 recuperar la ABDNAZ.
2. Procedimiento de la reivindicación 1, en el que la reacción de DNAZ con bromuro de bromoacetilo y eterato de trifluoruro de boro en un disolvente para producir una mezcla de reacción que comprende ABDNAZ y una sal de DNAZ comprende hacer reaccionar la DNAZ, bromuro de bromoacetilo, y eterato de trifluoruro de boro bajo reflujo y durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente cuatro horas y aproximadamente siete horas.
3. Procedimiento de la reivindicación 1, en el que la reacción de DNAZ con bromuro de bromoacetilo y eterato de trifluoruro de boro en un disolvente para producir una mezcla de reacción que comprende ABDNAZ y una sal de DNAZ comprende hacer reaccionar DNAZ con bromuro de bromoacetilo y eterato de trifluoruro de boro en diclorometano.
4. Procedimiento de la reivindicación 1, en el que la reacción de DNAZ con bromuro de bromoacetilo y eterato de trifluoruro de boro en un disolvente comprende hacer reaccionar dos equivalentes molares de DNAZ con 1,5 equivalentes molares de bromuro de bromoacetilo en diclorometano.
5. Procedimiento de la reivindicación 1, en el que la adición de agua y un volumen adicional del disolvente a la mezcla de reacción para formar una fase orgánica y una fase acuosa comprende añadir diclorometano y agua a la mezcla de reacción.
6. Procedimiento de la reivindicación 1, que comprende además lavar la solución ABDNAZ/disolvente con agua antes de añadir la sustancia no disolvente.
7. Procedimiento de la reivindicación 6, que comprende además añadir un agente de secado a la solución ABDNAZ/disolvente para eliminar el agua y recuperar el agente de secado.
8. Procedimiento de la reivindicación 7, que comprende además eliminar al menos una parte del disolvente de la solución ABDNAZ/disolvente.
9. Procedimiento de reivindicación 1, en el que la adición de una sustancia no disolvente a la solución ABDNAZ/disolvente comprende añadir etanol a la solución ABDNAZ/disolvente.
10. Procedimiento de la reivindicación 1, en el que la recuperación de la ABDNAZ comprende eliminar el disolvente de la mezcla de ABDNAZ/disolvente/sustancia no disolvente.
11. Procedimiento de la reivindicación 1, en el que la recuperación de la ABDNAZ comprende eliminar la sustancia no disolvente para producir cristales de la ABDNAZ.
12. Un procedimiento de la reivindicación 1 de producción de N-(bromoacetil)-3,3-dinitroazetidina (ABDNAZ), que comprende:
 - hacer reaccionar 1-tert-butil- 3,3- dinitroazetidina (DNAZ) con bromuro de bromoacetilo y eterato de trifluoruro de boro en diclorometano para producir una mezcla de reacción que comprende ABDNAZ y una sal de bromuro de hidrógeno de DNAZ;
 - añadir agua y un volumen adicional de diclorometano a la mezcla de reacción para formar una fase orgánica que comprende el diclorometano y la ABDNAZ y una fase acuosa que comprende el agua y la sal de bromuro de hidrógeno de DNAZ;
 - 45 separar la fase orgánica de la fase acuosa;

añadir etanol a la fase orgánica que comprende el diclorometano y la ABDNAZ;

evaporar el diclorometano bajo presión reducida para formar una suspensión ABDNAZ/etanol; y

filtrar el etanol a partir de la suspensión ABDNAZ/etanol.

- 5 13. Procedimiento de la reivindicación 12, en el que el filtrado del etanol a partir de la suspensión ABDNAZ/etanol comprende producir ABDNAZ con un rendimiento de entre aproximadamente el 80% y aproximadamente el 100% en base a una estimación de rendimiento del 100% de DNAZ a partir de HMNAZ.
14. Procedimiento de la reivindicación 12, en el que el filtrado de etanol a partir de la suspensión ABDNAZ/etanol comprende producir ABDNAZ que tiene una pureza superior a aproximadamente el 99,5%.
- 10 15. Una composición que comprende N-(bromoacetil)-3,3-dinitroazetidina (ABDNAZ) con una pureza mayor que aproximadamente el 99,5% y un vehículo farmacéuticamente eficaz, en el que la composición está sustancialmente libre de una sal de 1-tert-butil-3,3-dinitroazetidina.
16. Composición de la reivindicación 15, en la que la composición incluye menos de aproximadamente el 0,4% de 1-tert-butil-3,3-dinitroazetidina.
17. Composición de la reivindicación 15, en la que la composición está sustancialmente libre de ácido bromoacético.

15

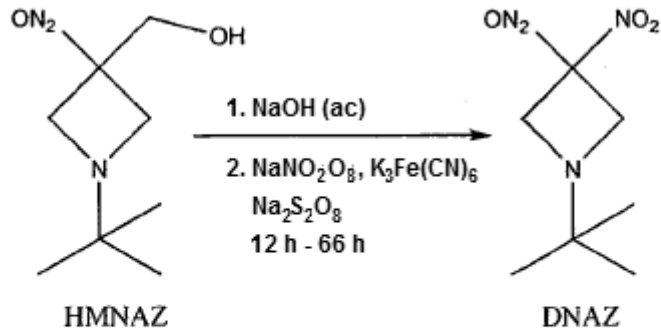


FIG. 1

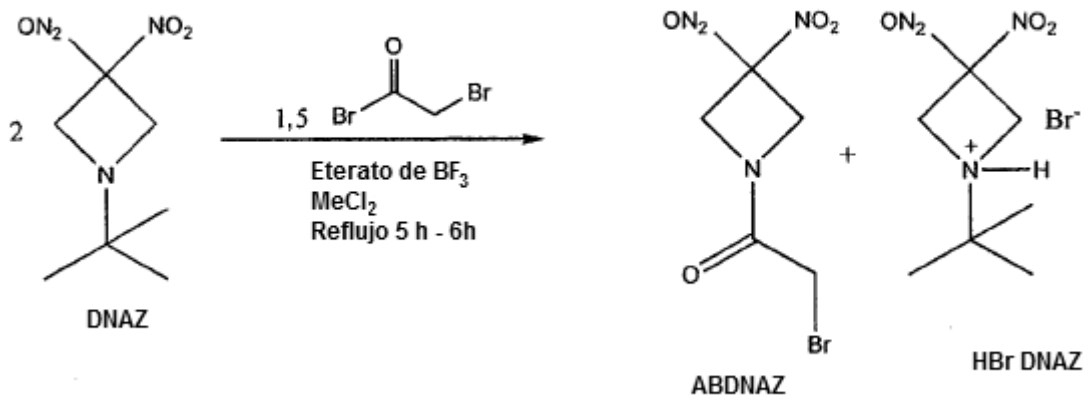


FIG. 2

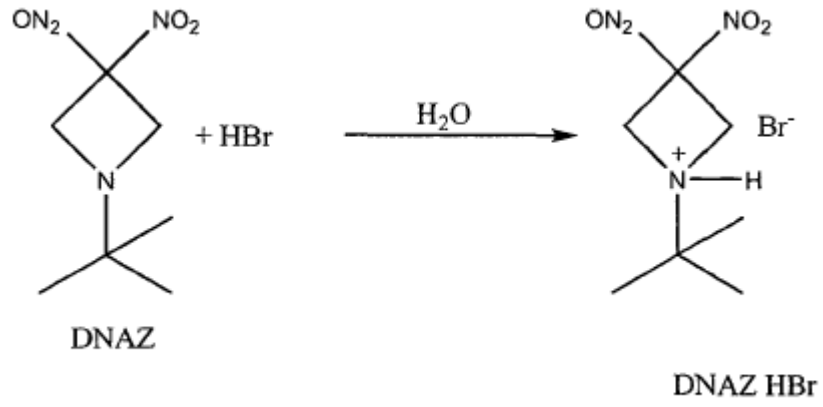


FIG. 3