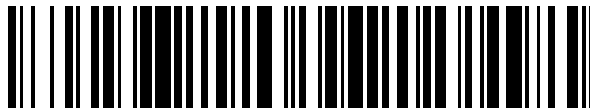


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 462 502**

51 Int. Cl.:

**C07D 417/04** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2010 E 10759761 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2014 EP 2473507**

54 Título: **Composiciones estables de SNS-595 y métodos de preparación**

30 Prioridad:

**04.09.2009 US 240161 P**

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

**23.05.2014**

73 Titular/es:

**SUNESIS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
395 Oyster Point Blvd., Suite 400  
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**SUDHAKAR, ANANTHA;  
JACOBS, JEFF;  
HASHASH, AHMAD;  
RITCHIE, SEAN y  
CHENG, HENGQIN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 462 502 T3**

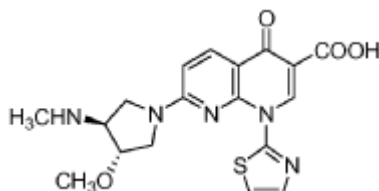
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Composiciones estables de SNS-595 y métodos de preparación

Se proporcionan métodos para preparar ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico. Se describen también composiciones que comprenden esta sustancia.

- 5 El compuesto ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico, tiene la siguiente estructura química:



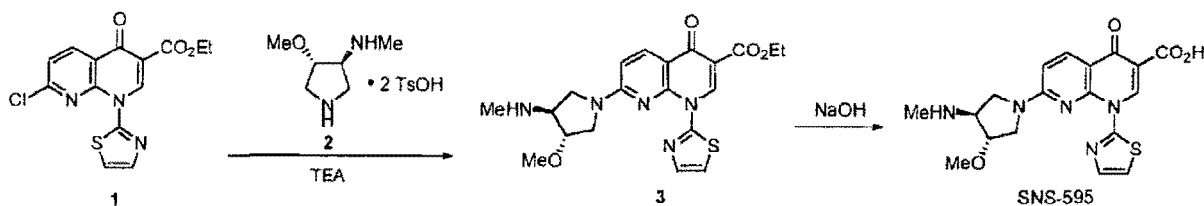
Este compuesto es conocido también como SNS-595 o AG-7352. El Consejo de Nombres Adoptados de Estados Unidos (USANC) ha asignado el nombre "vosaroxina" a este compuesto.

- 10 El compuesto SNS-595 es conocido por su actividad anti-tumoral (véase, Tsuzuki et al, J. Med. Chem., 47: 2097-2106, 2004 y Tomita et al, J. Med. Chem., 45: 5564-5575, 2002). El tratamiento de diversos cánceres con SNS-595 ha sido propuesto en la bibliografía, y el compuesto SNS-595 ha demostrado actividad preclínica frente a diversas líneas de células cancerosas y xenoinjertos. Se han publicado varios regímenes posológicos para el uso de este compuesto. Por ejemplo, véase las Publicaciones de solicitudes de patentes de Estados Unidos números. 2005-0203120 A1, 2005-0215583 A1, y 2006-0025437 A1. Actualmente el SNS-595 está siendo ensayado en ensayos clínicos para evaluar la seguridad y eficacia en pacientes de cáncer humanos, y ha demostrado actividad clínica en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda y del cáncer de ovario.

- 15 Se puede preparar el SNS-595 utilizando métodos conocidos por los expertos ordinarios en la técnica. Véase, por ejemplo, Patente de Estados Unidos N° 5.817.669, emitida el 6 de octubre de 1998; Solicitud de Patente japonesa N° Hei 10-173986, publicada el 26 de junio de 1998; documento WO 2007/146335, publicado el 21 de diciembre de 2007; Tsuzuki et al, J. Med. Chem., 47:2097-2106, 2004; y Tomita et al., J. Med. Chem., 45:5564-5575, 2002.

- 20 La Solicitud de Patente Internacional N° WO 2007/146335 describe a modo de ejemplo un procedimiento para la síntesis de SNS-595. Como se muestra en el Esquema 1, esta síntesis tiene lugar a través del Intermedio 1, que se hace reaccionar con el Compuesto 2 en presencia de una base, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina para formar el Compuesto 3. El grupo éster del Compuesto 3 se hidroliza seguidamente para obtener el SNS-595.

Esquema 1



- 30 Sin embargo, la ruta descrita en el Esquema 1, típicamente produce cantidades indeseables de impurezas, esto es, subproductos de las reacciones, que son difíciles de reducir o de eliminar de la sustancia activa SNS-595 y de los medicamentos con SNS-595.

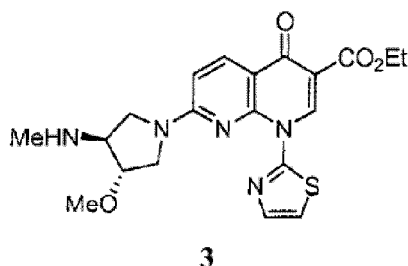
- 35 Aunque pueden existir ciertos subproductos en las preparaciones de SNS-595, es importante reducir la cantidad de estas impurezas en la sustancia activa y en el medicamento final. Como los pacientes de cáncer son sometidos a importantes terapias de quimioterapia y de radiación y por lo tanto pueden tener afectado el sistema inmunitario, es beneficioso administrar a estos pacientes un fármaco que se caracterice por una alta pureza. Además, para la administración intravenosa o intraarterial de un fármaco, son importantes la pureza y las características físicas del fármaco porque el fármaco entra directamente en el torrente sanguíneo.

- 40 Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de mejores métodos para preparar SNS-595 sustancialmente libre de contaminantes, que proporcionen de este modo una sustancia activa en una forma sustancialmente pura que sea adecuada para la formulación en productos farmacéuticos para el tratamiento del cáncer sin necesidad de laboriosas etapas de purificación.

Se proporcionan procedimientos que pueden dar la sustancia SNS-595. En adición, los procedimientos se pueden aumentar a escala para la fabricación comercial de la sustancia SNS-595.

En algunas realizaciones, se proporcionan procedimientos para preparar la sustancia SNS-595, que comprenden:

- (a) hacer reaccionar el Compuesto 3



5

con una primera base acuosa seguido por neutralización para obtener un hidrato primario de SNS-595;

- (b) deshidratar el hidrato primario de SNS-595 de la etapa (a) y hacer reaccionar el producto deshidratado con una segunda base acuosa seguido por neutralización para obtener un hidrato secundario de SNS-595; y

- (c) deshidratar el hidrato secundario de SNS-595 obtenido en la etapa (c) para obtener la sustancia SNS-595.

- 10 En algunos casos, puede ser deseable hacer reaccionar la sustancia SNS-595 obtenida en la etapa (c) con una base acuosa adicional, neutralizar, y después deshidratar para mejorar adicionalmente la pureza del producto SNS-595. La primera base acuosa, la segunda base acuosa, y la base o bases acuosas adicionales pueden ser iguales o diferentes. Asimismo, los ácidos empleados durante las etapas de neutralización pueden ser iguales o diferentes. El reciclado de la sustancia SNS-595 a través de las etapas descritas de tratamiento con base acuosa, de neutralización, y de deshidratación se puede realizar varias veces para purificar secuencialmente además la sustancia SNS-595 hasta que se obtenga una sustancia SNS-595 del nivel de pureza deseado.

15

En algunas realizaciones, los procedimientos descritos en esta memoria se realizan a escala de kilogramos.

La Figura 1 ilustra la relación observada entre las cantidades de Compuesto 6 en las soluciones del fármaco SNS-595 a granel formuladas a partir de sustancias activas que tienen diferentes cantidades de Compuesto 4.

- 20 La Figura 2 ilustra la relación observada entre la cantidad de Compuesto 4 en la sustancia activa SNS-595 y la cantidad de Compuesto 1 residual en el Compuesto 3 usado para preparar la sustancia activa.

La Figura 3 ilustra la relación observada entre la cantidad de Compuesto 5 en la sustancia activa SNS-595 y la cantidad de Compuesto 1 residual en el Compuesto 3 usado para preparar la sustancia activa.

### Definiciones

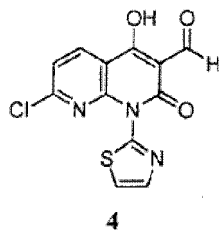
- 25 A menos que se indique otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en esta memoria tienen el mismo significado que comúnmente entienden los expertos en la técnica.

Como se usa aquí, "SNS-595" se refiere a ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico, así como a cualquier forma iónica, sales, solvatos, p.ej., hidratos, u otras formas de dicho compuesto, incluyendo las mezclas de las mismas. Por lo tanto, las composiciones que comprenden SNS-595 incluyen ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridin-3-carboxílico o, en algunas realizaciones, una forma iónica del mismo, sal, solvato, p.ej., hidrato, polimorfo, pseudomorfo, u otra forma del compuesto. En algunas realizaciones, el SNS-595 se proporciona como una sal farmacéuticamente aceptable. El compuesto SNS-595 se denomina también AG-7352, voreloxina, y vosaroxina.

30

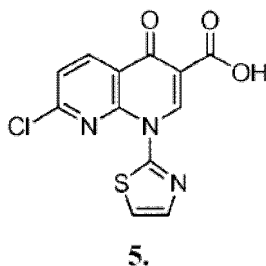
- 35 En ciertas realizaciones, "sustancia SNS-595" se refiere a una composición que consiste esencialmente en SNS-595, esto es, que comprende menos de aproximadamente 1,0 % de cualquier otro compuesto o impureza individual basado en el peso total de la composición (% en peso). Por ejemplo, en algunas realizaciones, dichas composiciones comprenden aproximadamente 0 a 0,5 %, aproximadamente 0 a 0,1 %, aproximadamente 0 a 0,05%, aproximadamente 0 a 0,03 %, aproximadamente 0 a 0,02 %, o aproximadamente 0 a 0,01 % de Compuesto 4 basado en el peso total de la composición.

40



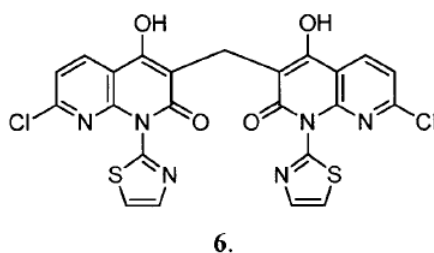
- 5 En algunas realizaciones, dichas composiciones consisten esencialmente en 0 a 0,5 %, 0 a 0,1 %, 0 a 0,05 %, 0 a 0,03 %, 0 a 0,02 %, o 0 a 0,01 % de Compuesto 4 basado en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, dichas composiciones tienen 0 a 0,5 %, 0 a 0,1 %, 0 a 0,05 %, 0 a 0,03 %, 0 a 0,02 %, o 0 a 0,01 % de Compuesto 4 basado en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, las composiciones tienen  $\leq$  0,02 % de Compuesto 4 basado en el peso total de la composición.

En algunas realizaciones, dichas composiciones comprenden aproximadamente 0 a 0,04 %, aproximadamente 0 a 0,03 %, o aproximadamente 0 a 0,02 % de Compuesto 5 basado en el peso total de la composición.



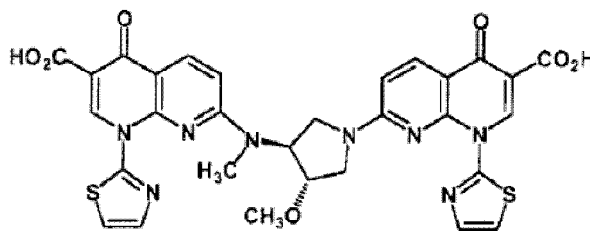
- 10 En algunas realizaciones, dichas composiciones consisten esencialmente en 0 a 0,04 %, 0 a 0,03 %, o 0 a 0,02 % de Compuesto 5 basado en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, dichas composiciones tienen de 0 a 0,04 %, 0 a 0,03 %, o 0 a 0,02 % de Compuesto 5 basado en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, las composiciones tienen  $\leq$  0,15 % de Compuesto 5 basado en el peso total de la composición.

- 15 Se describen aquí otras composiciones que son sustancias SNS-595 sustancialmente puras. En algunas realizaciones, dichas composiciones comprenden aproximadamente 0 a 0,5 %, aproximadamente 0 a 0,1 %, aproximadamente 0 a 0,05 %, aproximadamente 0 a 0,03 %, aproximadamente 0 a 0,02 %, o aproximadamente 0 a 0,01 % de Compuesto 6 basado en el peso total de la composición.



- 20 En algunas realizaciones, dichas composiciones consisten esencialmente en aproximadamente 0 a 0,5 %, aproximadamente 0 a 0,1 %, aproximadamente 0 a 0,05 %, aproximadamente 0 a 0,03 %, aproximadamente 0 a 0,02 %, o aproximadamente 0 a 0,01 % de Compuesto 6 basado en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, dichas composiciones tienen aproximadamente 0 a 0,5 %, aproximadamente 0 a 0,1 %, aproximadamente 0 a 0,05 %, aproximadamente 0 a 0,03 %, aproximadamente 0 a 0,02 %, o aproximadamente 0 a 0,01 % de Compuesto 6 basado en el peso total de la composición.

- 25 En algunas realizaciones, dichas composiciones comprenden aproximadamente 0 a 0,5 %, aproximadamente 0 a 0,1 %, aproximadamente 0 a 0,05 %, aproximadamente 0 a 0,03 %, aproximadamente 0 a 0,02 %, o aproximadamente 0 a 0,01 % de Compuesto 7 basado en el peso total de la composición.



7.

En algunas realizaciones, dichas composiciones consisten esencialmente en aproximadamente 0 a 0,5 %, aproximadamente 0 a 0,1 %, aproximadamente 0 a 0,05 %, aproximadamente 0 a 0,03 %, aproximadamente 0 a 0,02 %, o aproximadamente 0 a 0,01 % de Compuesto 7 basado en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, dichas composiciones tienen aproximadamente 0 a 0,5 %, aproximadamente 0 a 0,1 %, aproximadamente 0 a 0,05 %, aproximadamente 0 a 0,03 %, aproximadamente 0 a 0,02 %, o aproximadamente 0 a 0,01 % de Compuesto 7 basado en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, las composiciones tienen  $\leq 0,15$  % de Compuesto 7 basado en el peso total de la composición.

En ciertas realizaciones, "sustancia SNS-595" se refiere a una composición que comprende SNS-595 y uno o más de otros compuestos. En algunas realizaciones, la sustancia SNS-595 comprende SNS-595 y el Compuesto 4 y/o el Compuesto 5.

Como se usa aquí y a menos que se indique otra cosa, "aproximadamente" se refiere hasta más o menos 10 % del valor indicado. Por ejemplo, "aproximadamente 0,01 %" se refiere de 0,009 % a 0,011 %, "aproximadamente 25 °C" se refiere de 22,5 °C a 27,5 °C, y "aproximadamente 0,6 M" se refiere de 0,54 M a 0,66 M. En algunas realizaciones, aproximadamente se refiere hasta más o menos 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1 % del valor indicado. Similarmente, para un intervalo de valores, el uso de "aproximadamente" se refiere tanto al límite superior como al límite inferior del intervalo indicado.

Con el término "aproximadamente" con respecto a un valor de pH se pretende indicar que el error aceptable para dicho valor de pH no es mayor que 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, o 0,1 unidades de pH. En ciertas realizaciones, el error para un valor de pH no es mayor que 0,02 unidades de pH (véase, Método 791 en la USP XXVI (2003)).

Como se usa aquí, "base acuosa" se refiere a cualquier solución acuosa de una o más bases, que, en algunas realizaciones, son una o más bases fuertes ( $pK_a > 13$ ). Los ejemplos de bases fuertes incluyen hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos o hidróxido de amonio. Las bases acuosas pueden ser soluciones acuosas de bases orgánicas o inorgánicas. En algunas realizaciones, la base se proporciona como una solución acuosa de hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, o hidróxido de amonio. En algunas realizaciones, la base acuosa tiene una concentración molar de aproximadamente 0,6-1,1 M. En algunas realizaciones, la base acuosa es una solución acuosa de un hidróxido que tiene una concentración molar de aproximadamente 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, o aproximadamente 1,1 M. En algunas realizaciones, se puede proporcionar la base en forma sólida. En algunas realizaciones, la forma sólida es un pelet o un polvo.

Como se usa aquí y a menos que se indique otra cosa, el término "hidrato" significa un compuesto o sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes. Como se usa aquí y a menos que se indique otra cosa, el término "solvato" significa un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de disolvente a un compuesto proporcionado en esta memoria. El término "solvato" incluye los hidratos (p.ej., monohidrato, dihidrato, trihidrato y tetrahidrato). Los solvatos de SNS-595 pueden ser cristalinos o no cristalinos.

Como se usa aquí, "hidrato de SNS-595" se refiere a SNS-595 que tiene una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes. En algunas realizaciones, el hidrato de SNS-595 es cristalino o no cristalino. En algunas realizaciones, el hidrato de SNS-595 comprende aproximadamente 0,8 a 1,2 equivalentes molares de agua por mol de SNS-595. En algunas realizaciones, el hidrato de SNS-595 comprende aproximadamente 1 equivalente molar de agua por mol de SNS-595.

Como se usa aquí, "deshidratar" se refiere a eliminar el agua unida al SNS-595 de un hidrato de SNS-595. Los métodos de deshidratación son conocidos por los expertos en la técnica. En algunas realizaciones, la deshidratación se realiza poniendo en contacto el hidrato de SNS-595 con un compuesto capaz de separar el agua unida al SNS-595 del hidrato de SNS-595. Dichos compuestos incluyen disolventes de deshidratación. En algunas realizaciones, el disolvente es higroscópico y/o prático. Los ejemplos de disolventes incluyen metanol, etanol, isopropanol y acetona. En algunas realizaciones, el disolvente es anhidro. En algunas realizaciones, el disolvente es etanol anhidro. En algunas realizaciones, el etanol anhidro comprende menos del 0,5 % de agua. En una realización particular, la deshidratación se consigue poniendo en contacto el hidrato de SNS-595 con etanol anhidro a

aproximadamente 25-80 °C, aproximadamente 40-80 °C, aproximadamente 60-80 °C, o aproximadamente 80 °C. En algunos casos, la deshidratación se puede conseguir por medios térmicos en ausencia de un disolvente.

5 La cantidad de agua de un hidrato se puede analizar utilizando una serie de métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la cantidad de agua se puede determinar basándose en la pérdida de peso observada en un termograma de análisis termogravimétrico (TGA). En adición, la salida de escape de un horno TGA se puede acoplar a un instrumento de análisis químico, tal como un instrumento de espectrometría de masas o un instrumento de espectrometría de infrarrojos, para confirmar la pureza química del vapor de agua emitido después del calentamiento. La pérdida de agua se puede cuantificar también por medios gravimétricos directos tal como la  
10 "Pérdida por desecación <731>" como se describe en la Farmacopea de Estados Unidos. Se puede utilizar el análisis de Karl Fischer (KF) para analizar el contenido en agua de una muestra de hidrato. El análisis culombimétrico de KF para la determinación de agua se puede llevar a cabo utilizando un analizador de Karl Fischer Mettler Toledo DL39 u otro equipo. En un método, se ponen aproximadamente 14-32 mg de una muestra en un vaso de valoración de KF que contiene reactivo HIDRANAL®-Coulomat AD para valoración culombimétrica de KF y se mezclan durante 60 segundos para asegurar la disolución. Se valora después la muestra por medio de un electrodo  
15 generador, que produce yodo por oxidación electroquímica. Se repite el análisis para asegurar la reproducibilidad de las medidas.

Como se usa aquí, "neutralizar" o "neutralización" se refiere al proceso de ajustar el pH de una solución a la neutralidad o neutralidad aproximada, p.ej., pH de 6,0 a 8,0, 7,0 a 8,0, o 7,3 a 7,7.

20 Como se usa aquí, "partículas" se refiere a cualquier materia formada como resultado de sub-productos de una preparación sintética de SNS-595 que es insoluble o parcialmente soluble en agua o en una mezcla acuosa. En algunas realizaciones, las partículas comprenden partículas visibles. En las composiciones de SNS-595 pueden estar presentes otras impurezas que incluyen partículas tales como hilos, vidrio y metal a niveles permitidos para la administración a sujetos humanos en el tratamiento de enfermedades, o a niveles inferiores.

25 Como se usa aquí, "partículas visibles" se refiere a sólidos insolubles o parcialmente solubles en una solución líquida, p.ej., una solución acuosa, que son visibles para el ojo humano. En algunas realizaciones, las partículas visibles son visibles con la luz del sol natural, con luz blanca, luz fluorescente, o luz incandescente. En otras realizaciones, las partículas visibles son visibles cuando se observan con luz que tiene una intensidad de 600-7000 lux, 900-4000 lux, 850-4650 lux, o 2000-3750 lux. En algunas realizaciones, las partículas son visibles cuando se inspeccionan durante aproximadamente 1-60, 1-30, 1-15, 1-10, 1-5, o 5 segundos.

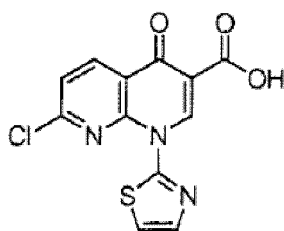
30 En una realización particular, las partículas visibles son visibles cuando se analizan según el método descrito por la Farmacopea Europea 5.0, Sección 2.9.20. En este método, se utiliza un aparato que tiene un dispositivo de visualización que comprende (1) un panel negro mate de un tamaño apropiado mantenido en posición vertical; (2) un panel blanco no reflectante de un tamaño apropiado mantenido en posición vertical al lado del panel negro; y (3) un portalámparas ajustable provisto de una fuente de luz blanca protegida, adecuada, y de un difusor de luz adecuado  
35 (p.ej., un iluminador para visualización que contiene dos tubos fluorescentes de 13 W, cada uno de 525 mm de longitud). La intensidad de iluminación en el punto de visualización se mantiene entre 2000 lux y 3750 lux. Se pueden utilizar valores más altos para los envases de vidrio y plásticos. Se separan las etiquetas adherentes del envase que contiene la muestra a analizar. Se lava y se seca la parte exterior del envase. Se agita suavemente el envase con movimientos circulares o se invierte asegurándose de que no se introducen burbujas de aire, y se  
40 observa el envase durante aproximadamente 5 segundos enfrente del panel blanco para determinar si hay partículas visibles. Se observa después el envase durante aproximadamente 5 segundos enfrente del panel negro para determinar si hay partículas visibles. En algunas realizaciones, las partículas visibles son visibles frente a un panel blanco. En algunas realizaciones, las partículas visibles son visibles frente a un panel negro.

45 En algunas realizaciones las partículas visibles tienen un diámetro medio de al menos 50 µm, al menos 75 µm, al menos 100 µm, al menos 150 µm, o al menos 200 µm. En algunas realizaciones las partículas visibles tienen un diámetro medio de aproximadamente 50-500 µm, aproximadamente 50-300 µm, aproximadamente 100-500 µm, o aproximadamente 100-300 µm.

50 Como se usa aquí, "partículas sub-visibles" se refiere a partículas detectables por el Ensayo de recuento de partículas por oscurecimiento de la luz o por el Ensayo de recuento de partículas microscópicas descrito en la Farmacopea de Estados Unidos, <788> Partículas en inyectables.

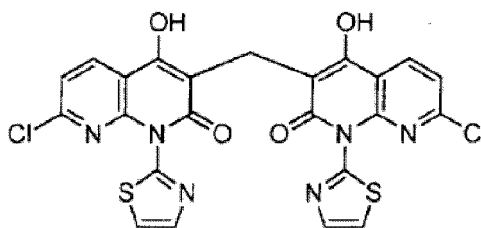
En algunas realizaciones, las partículas visibles y/o sub-visibles comprenden materia procedente del proceso de producción de una composición de un fármaco, incluyendo la síntesis o formulación del fármaco, o el envasado de la composición. En algunas realizaciones, las partículas visibles comprenden metal, vidrio o hilos.

En ciertas realizaciones, las partículas visibles y/o sub-visibles comprenden uno o más de Compuesto 5



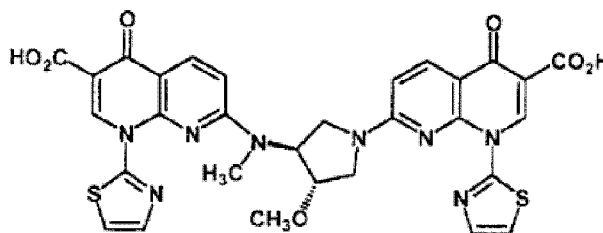
5,

y/o Compuesto 6



6

y/o Compuesto 7



7.

5

Como se usa aquí, "esencialmente libre de partículas visibles" se refiere a un líquido, p.ej., una composición acuosa que comprende SNS-595 que no contiene partículas visibles. En algunas realizaciones, la composición no contiene partículas visibles cuando se examina por los métodos descritos por la Farmacopea Europea 5.0, Sección 2.9.20 indicados antes.

10 Como se usa aquí, "esencialmente libre de partículas sub-visibles" se refiere a un líquido, p.ej., una composición acuosa que comprende SNS-595 que no contiene partículas sub-visibles.

Como se usa aquí, "estable" se refiere a una composición que comprende SNS-595 que, cuando se conserva en un envase o vial, puede permanecer esencialmente libre de partículas visibles o sub-visibles, o puede mantener una cantidad especificada de partículas visibles y/o sub-visibles, durante un período de tiempo especificado, p.ej., 1, 3, 6 o 9 meses. Por ejemplo, una composición acuosa que está esencialmente libre de partículas visibles y es estable durante 6 meses con respecto a las partículas visibles se refiere a una composición acuosa que se considera que está esencialmente libre de partículas visibles en cualquier momento durante el periodo de tiempo que comienza desde un punto de partida referenciado, p.ej., el tiempo en que se produjo la composición y/o en que se añadió al envase) hasta 6 meses después de la preparación de la composición. En adición, si la composición estable es una composición a granel, entonces dicha composición se puede distribuir en un lote de envases, p.ej., viales, en donde cualquier envase que contiene la composición distribuida que está esencialmente libre de partículas visibles en el momento de la producción del lote se puede mantener esencialmente libre de partículas visibles durante el período de tiempo especificado, p.ej., 1, 3, 6 o 9 meses. En algunas realizaciones, la composición es estable durante al menos 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 20, o 25 días. En algunas realizaciones, la composición es estable durante al menos 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 42, o 48 meses. En algunas realizaciones, la composición es estable a partir del momento de la producción.

25

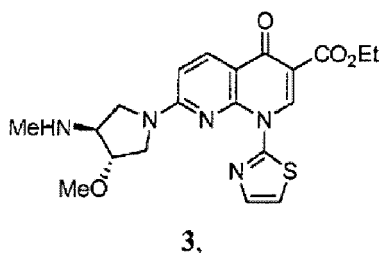
Como se usa aquí, "momento de la producción" se refiere al punto de tiempo en que se produce la composición de SNS-595 o el envase que comprende el SNS-595. En algunas realizaciones, el "momento de la producción" es el momento en que se mezclan las cantidades deseadas de sustancia SNS-595 sustancialmente pura, sorbitol, agua, y

ácido metanosulfónico. En otras realizaciones, el "momento de la producción" es el tiempo en que las cantidades deseadas de sustancia SNS-595 sustancialmente pura, sorbitol, agua, y ácido metanosulfónico se mezclan y se añaden a un envase, p.ej., un vial. En algunas realizaciones, el tiempo es inferior a 7 días, 6 días, 5 días, 4 días, 3 días, 2 días, o 1 día desde que se produce la composición o envase que comprende el SNS-595. En algunas realizaciones, el tiempo es inferior a 20, 16, 12, 8, 4, o 2 horas desde que se produce la composición o envase que comprende el SNS-595.

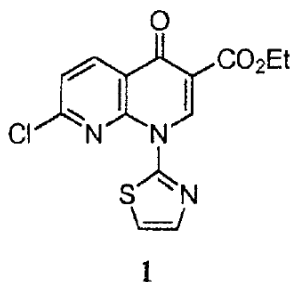
Como se usa aquí y a menos que se indique otra cosa, el término "sal farmacéuticamente aceptable" incluye una sal de un grupo ácido o básico que puede estar presente en los compuestos proporcionados aquí. En ciertas condiciones ácidas, el compuesto puede formar una amplia variedad de sales con diferentes ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que se pueden usar para preparar sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos son aquellos que pueden formar sales que comprenden aniones farmacológicamente aceptables que incluyen acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, bromuro, yoduro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicililarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidroxinaftoato, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, metanosulfonato (mesilato), metilsulfato, muscato, napsilato, nitrato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tannato, tartrato, teoclato, trietilyoduro, y pamoato. En ciertas condiciones básicas, el compuesto puede formar sales de bases con diferentes cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de dichas sales incluyen sales de metales alcalinos o sales de metales alcalinotérreos y particularmente, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, zinc, potasio, y hierro.

Como se usa aquí, "reprocesado" se refiere a someter al SNS-595 (obtenido típicamente de la saponificación del Compuesto 3) a condiciones de saponificación una segunda vez o más. En algunas realizaciones, el SNS-595 se reprocesa más de una vez. En algunas realizaciones, las condiciones de saponificación utilizan hidróxido de sodio acuoso, etanol, y ácido acético. En algunas realizaciones, las condiciones de saponificación comprenden hacer reaccionar el Compuesto 3 con una base acuosa seguido por neutralización para formar el hidrato de SNS-595 y deshidratar el hidrato de SNS-595.

En ciertas realizaciones, "Compuesto 3" se refiere a una composición que consiste esencialmente en Compuesto 3



En algunas realizaciones, las composiciones de Compuesto 3 pueden comprender 0 a 0,3 %, 0 a 0,25 %, 0 a 0,2 %, 0 a 0,1 %, 0 a 0,05 %, o 0 a 0,01 % de Compuesto 1, basado en el peso total de la composición.



En algunas realizaciones, las composiciones de Compuesto 3 pueden consistir esencialmente en 0 a 0,3 %, 0 a 0,25%, 0 a 0,2 %, 0 a 0,1 %, 0 a 0,05 %, o 0 a 0,01 % de Compuesto 1, basado en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, las composiciones de Compuesto 3 pueden tener 0 a 0,3 %, 0 a 0,25 %, 0 a 0,2 %, 0 a 0,1%, 0 a 0,05 %, o 0 a 0,01 % de Compuesto 1, basado en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, dichas composiciones comprenden 0 a 0,1 %, o 0 a 0,05 %, de Compuesto 1 basado en el peso total de la composición.

La pureza de la sustancia SNS-595 o del Compuesto 3 proporcionados aquí, así como las cantidades de otros compuestos mencionados en esta memoria, se pueden determinar por los métodos convencionales de análisis utilizados por los expertos en la técnica, tales como la cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC). En esta solicitud, la referencia a una composición que tiene "0" de cualquier componente significa que al menos la cantidad

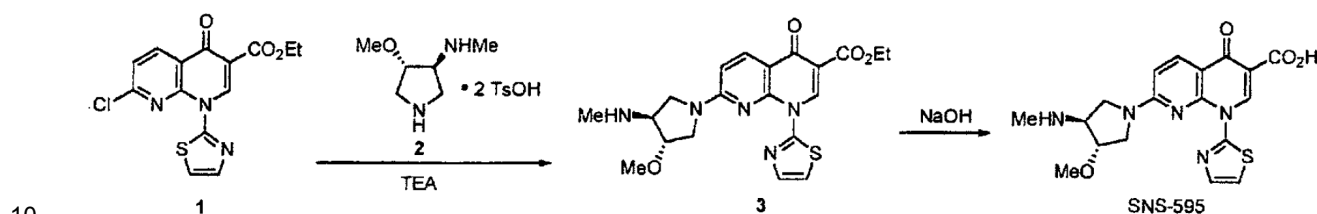


medida de dicho componente es inferior al límite de detección utilizando dichos métodos analíticos o es 0,001 % p/p o menos.

#### Métodos de preparación

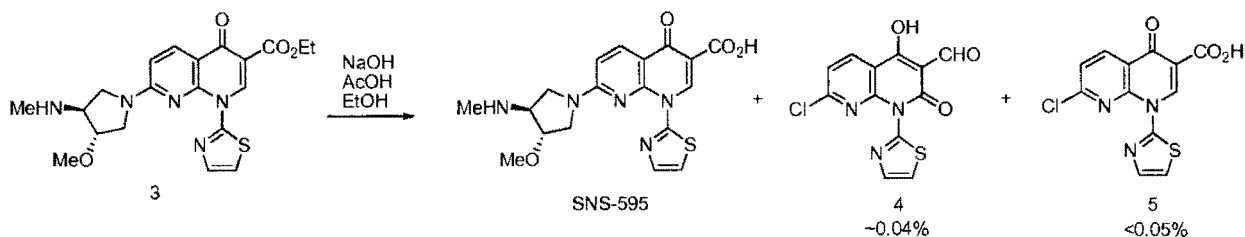
- 5 La solicitud de patente internacional nº WO 2007/146335 y la solicitud provisional de Estados Unidos nº 61/141.856 describen ejemplos de procedimientos conocidos en la técnica para la síntesis del compuesto SNS-595. Como se muestra en el Esquema 2, esta síntesis se lleva a cabo a través del Intermedio 1, que se hace reaccionar con el Compuesto 2 en presencia de trietilamina o N,N-diisopropiletilamina para formar el Compuesto 3. El grupo éster del Compuesto 3 se hidroliza después para obtener el SNS-595.

#### Esquema 2



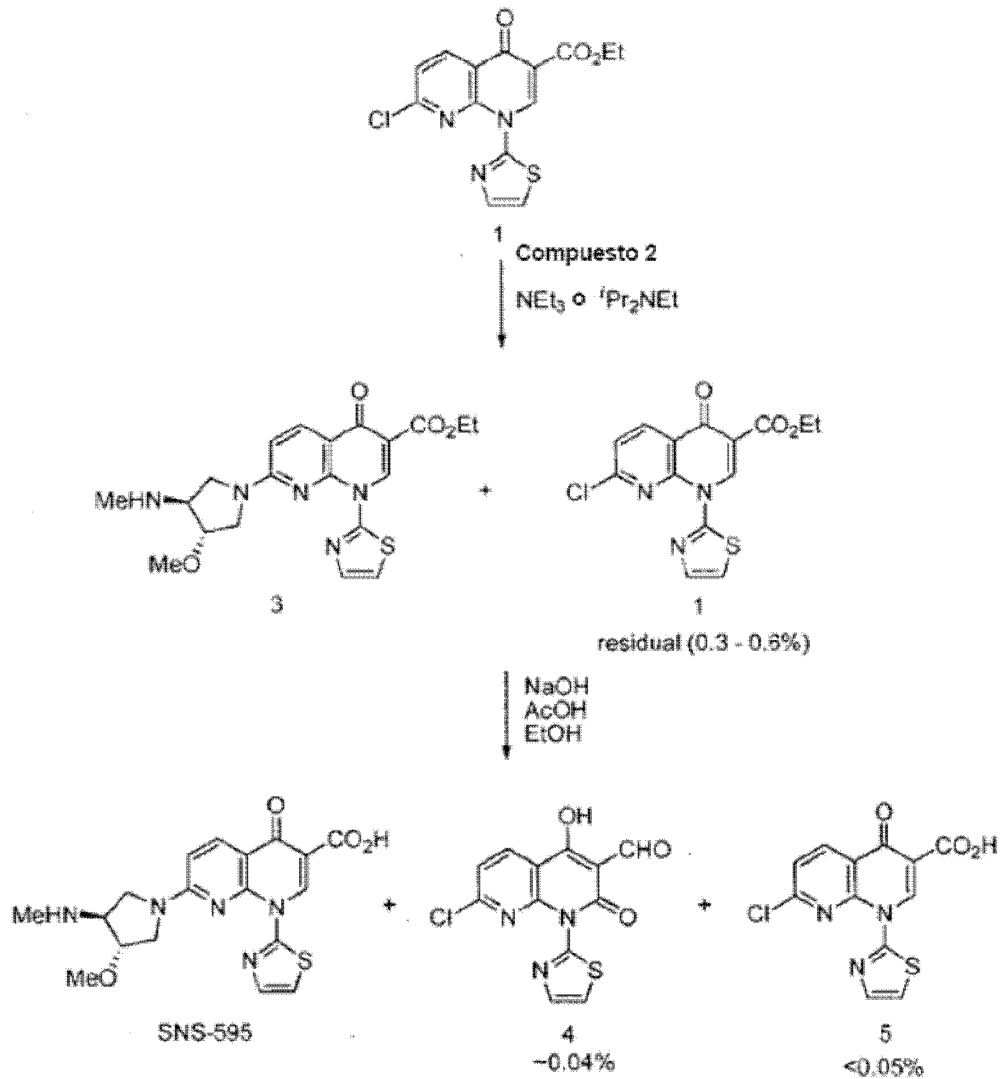
Sin embargo, cuando se sigue este procedimiento, se pueden formar varias impurezas. Específicamente, como se muestra en el Esquema 3, después de la saponificación del Compuesto 3 en condiciones básicas, se puede observar en el producto de reacción aproximadamente 0,04 % de Compuesto 4 y < 0,05 % de Compuesto 5, en adición al SNS-595.

#### 15 Esquema 3



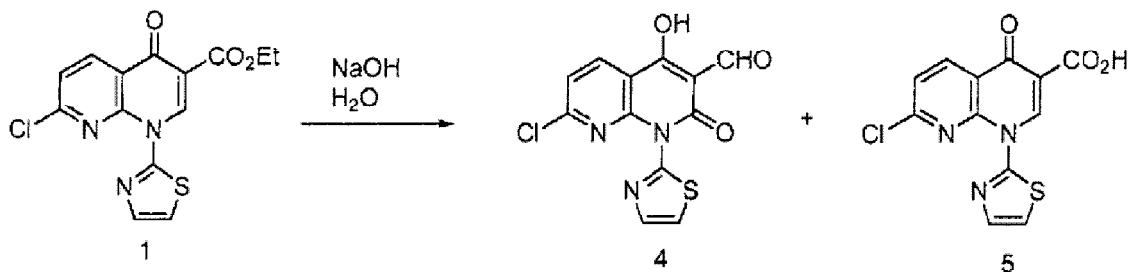
- 20 Sin limitarse a ninguna teoría, el Compuesto 5 se puede producir por la presencia de Compuesto 1 durante la etapa de saponificación. De hecho, como se muestra en el Esquema 4, el producto aislado de la reacción de los compuestos 1 y 2 en presencia de trietilamina o N,N-diisopropiletilamina puede contener aproximadamente 0,3-0,6 % en peso de Compuesto 1 residual.

#### Esquema 4



5 Sin limitarse a ninguna teoría, el Compuesto 4 puede ser el resultado de una reacción entre el Compuesto 1 y el hidróxido, posiblemente a través de adición de agua en 1,4. De hecho, cuando el Compuesto 1 se trata con hidróxido de sodio acuoso, se puede obtener el Compuesto 4, en adición al Compuesto 5, como se ilustra en el Esquema 5.

Esquema 5



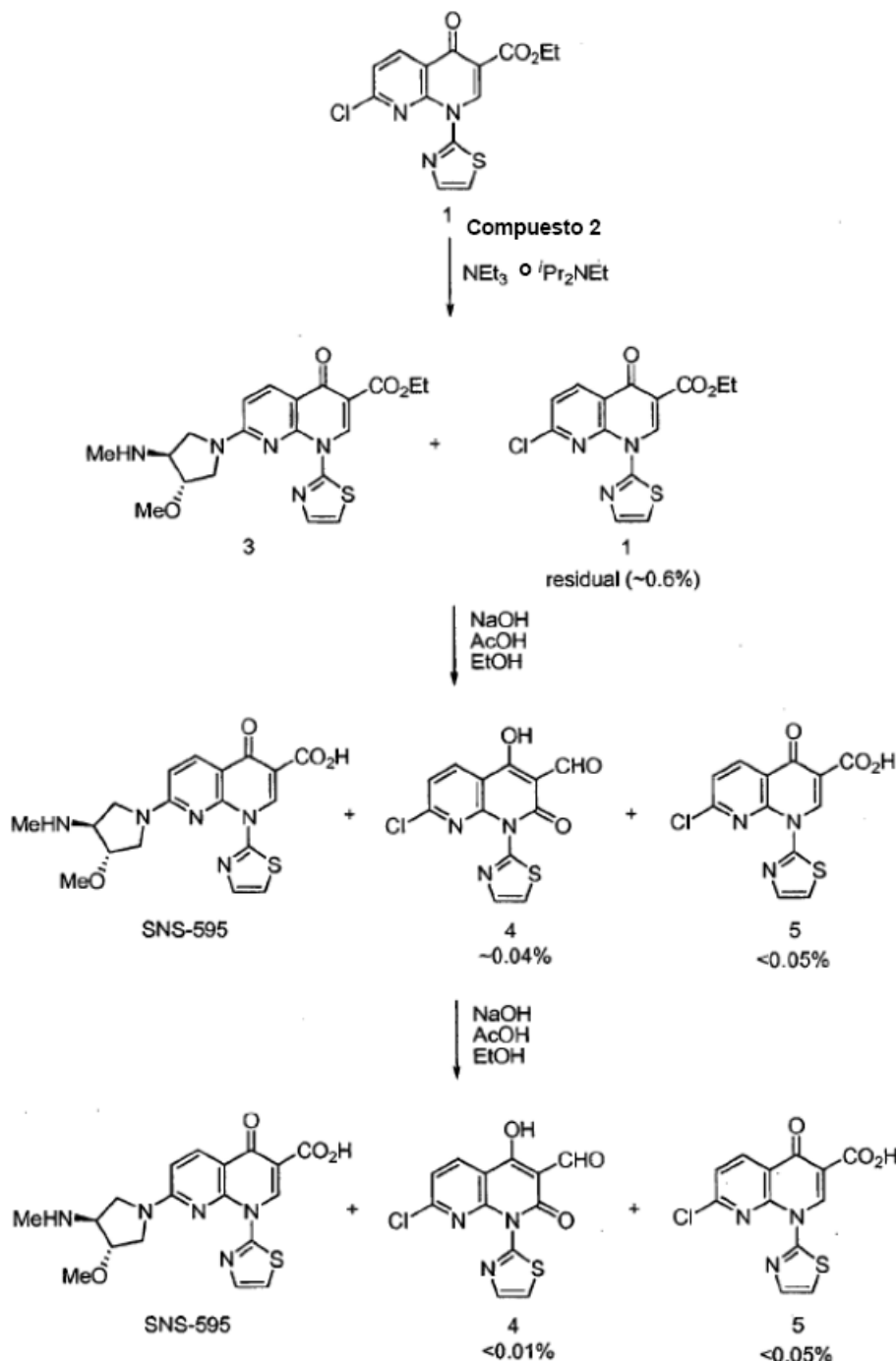
(a) Método de reprocesado

10 En ciertas realizaciones, se proporcionan procedimientos para preparar la sustancia SNS-595 mediante el reprocesado de una sustancia SNS-595.

Como se ha indicado, la reacción del Compuesto 1 con el Compuesto 2 puede dar como resultado la formación de una mezcla de Compuesto 3 y Compuesto 1 residual. El tratamiento posterior de esta mezcla con una base acuosa, esto es, en las condiciones de saponificación, puede dar como resultado la formación de una mezcla de SNS-595,

Compuesto 4, y Compuesto 5. Sin embargo, cuando se somete de nuevo esta mezcla a las condiciones de saponificación, esto es, se reprocesa, el producto resultante puede contener SNS-595 con menores cantidades de Compuesto 4, como se muestra en el Esquema 6.

Esquema 6

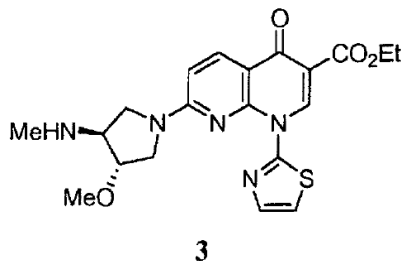


5 Experimentos adicionales demuestran que se pueden usar varios ciclos de dicho reprocesado para reducir después secuencialmente la cantidad residual de Compuesto 4 en la composición. En algunas realizaciones, el reprocesado se realiza un número de veces suficiente para reducir el nivel de Compuesto 4 por debajo del límite de detección por métodos convencionales, tales como los descritos aquí o en la técnica.

10 En ciertas realizaciones, el reprocesado se realiza solubilizando el hidrato de SNS-595 con una base acuosa seguido por neutralización con ácido, seguido por deshidratación.

En ciertas realizaciones, se proporcionan aquí procedimientos para preparar la sustancia SNS-595 que comprenden:

(a) hacer reaccionar el Compuesto 3



con una primera base acuosa seguido por neutralización para obtener un hidrato primario de SNS-595;

5 (b) deshidratar el hidrato primario de SNS-595 de la etapa (a) y hacer reaccionar el producto deshidratado con una segunda base acuosa seguido por neutralización para obtener un hidrato secundario de SNS-595; y

(c) deshidratar el hidrato secundario de SNS-595 obtenido en la etapa (b) para obtener la sustancia SNS-595.

La primera y la segunda base acuosa pueden ser iguales o diferentes. En algunas realizaciones, la primera y la segunda base acuosa de las etapas (a) y (b) son cada una, independientemente, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, o hidróxido de litio. En algunas realizaciones, la primera y la segunda base acuosa de las etapas (a) y (b) son cada una, independientemente, hidróxido de sodio o hidróxido de litio. En algunas realizaciones, la primera y la segunda base acuosa son cada una hidróxido de sodio. En algunas realizaciones, la primera o la segunda base acuosa tiene cada una independientemente, una concentración molar de aproximadamente 0,6-1,1 M. En algunas realizaciones, la primera o la segunda base acuosa es una solución acuosa de un hidróxido, en donde la primera o la segunda base acuosa tiene cada una independientemente una concentración molar de aproximadamente 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, o aproximadamente 1,1 M.

Las etapas de deshidratación, independientemente, se pueden llevar a cabo por tratamiento con disolventes de deshidratación conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la deshidratación se puede llevar a cabo tratando el material a deshidratar con un disolvente higroscópico y/o prótico. Los ejemplos de disolventes incluyen etanol, metanol, isopropanol, y acetona. En algunas realizaciones, el disolvente de deshidratación es anhidro.

20 En algunas realizaciones, el hidrato de SNS-595 de la etapa (b) o (c) se deshidrata con etanol. En algunas realizaciones, el etanol es anhidro. En realizaciones particulares, el etanol anhidro comprende menos del 0,5 % de agua. En algunas realizaciones, el hidrato secundario de SNS-595 de la etapa (c) se deshidrata con etanol anhidro a una temperatura de aproximadamente 25-80 °C, aproximadamente 40-80 °C, aproximadamente 60-80 °C, o aproximadamente 80 °C.

25 Las etapas de neutralización, independientemente, se pueden llevar a cabo con cualquier ácido conocido por los expertos en la técnica. Se pueden utilizar ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, o combinaciones de los mismos. Los ácidos también pueden ser acuosos. Los ejemplos de ácidos incluyen ácido acético, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido cítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido oxálico, o ácido nítrico. En algunas realizaciones, la neutralización se realiza con ácido acético. En algunas realizaciones, en la etapa de neutralización se ajusta el pH de 6,0 a 8,0. En ciertas realizaciones, se ajusta el pH de 7,0 a 8,0. En ciertas realizaciones, se ajusta el pH a aproximadamente 7,3 a 7,7.

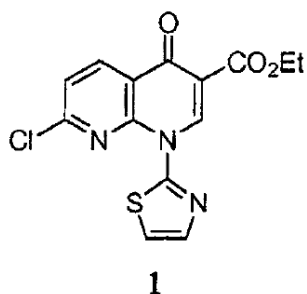
35 En ciertas realizaciones, la primera y la segunda base acuosa de las etapas (a) y (b) son cada una hidróxido de sodio; el pH se ajusta a aproximadamente 7,3 a 7,7 con ácido acético durante la neutralización; las etapas (a) y (b) se llevan a cabo en presencia de etanol; y las etapas de deshidratación se realizan con etanol anhidro a una temperatura entre aproximadamente 25-80 °C.

La reacción con la base acuosa y la neutralización se pueden realizar en presencia de disolventes orgánicos conocidos por los expertos en la técnica. En ciertas realizaciones, el disolvente es capaz de disolver el hidrato de SNS-595 cuando se trata con una base acuosa y, al mismo tiempo, es capaz de precipitar el hidrato de SNS-595 después de la posterior neutralización. En algunas realizaciones, la etapa (a) o la etapa (b) se realiza en presencia de etanol o metanol. En algunas realizaciones, la etapa (a) o la etapa (b) se realiza en presencia de etanol. En algunas realizaciones, la etapa (a) y la etapa (b) se realiza cada una en presencia de etanol. El volumen de etanol o metanol adecuado para realizar las etapas (a) o (b) puede ser determinado fácilmente por los expertos en la técnica. En ciertas realizaciones, la etapa (a) o la etapa (b) se realiza en presencia de etanol o metanol, en donde la base acuosa es etanol o metanol de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 % en volumen. En realizaciones particulares, la base acuosa es etanol a aproximadamente 3, 5, 10, o 15 % en volumen.

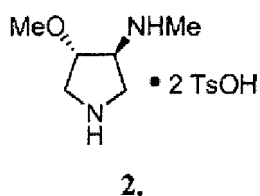
En algunas realizaciones, la sustancia SNS-595 obtenida en la etapa (c) comprende aproximadamente 0 a 0,03 % de Compuesto 4 basado en el peso total de sustancia SNS-595. En algunas realizaciones, la sustancia SNS-595 obtenida en la etapa (c) comprende aproximadamente 0 a 0,02 % de Compuesto 4 basado en el peso total de

sustancia SNS-595. En algunas realizaciones, la sustancia SNS-595 obtenida en la etapa (c) comprende aproximadamente 0 a 0,01 % de Compuesto 4 basado en el peso total de sustancia SNS-595. En algunas realizaciones, la sustancia SNS-595 obtenida en la etapa (c) comprende aproximadamente 0 a 0,03 %, 0 a 0,02 %, o 0 a 0,01 % de Compuesto 4 basado en el peso total de sustancia SNS-595.

- 5 El Compuesto 3 se puede obtener por la reacción del Compuesto 1



con el Compuesto 2



- 10 El Compuesto 1 se puede preparar u obtener por cualquier fuente o método considerado adecuado por los expertos en la técnica. Ejemplos de métodos están descritos en el documento WO 2007/146335.

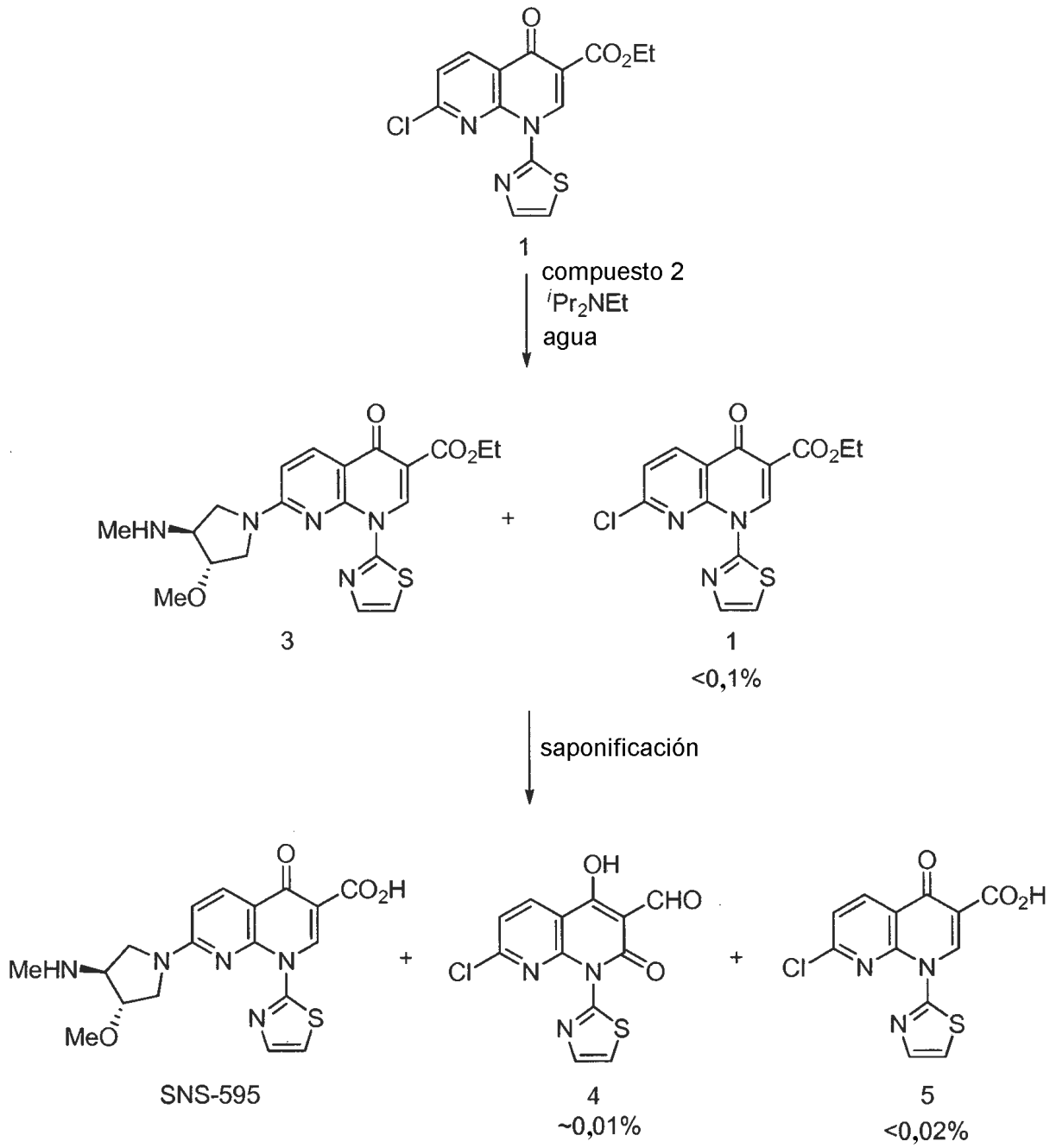
En algunas realizaciones, el Compuesto 3 está presente como una mezcla que comprende aproximadamente 0 a 0,7 % de Compuesto 1, basado en el peso total de la mezcla. En algunas realizaciones, el Compuesto 3 está presente como una mezcla que comprende aproximadamente 0 a 0,6 % de Compuesto 1, basado en el peso total de la mezcla. En algunas realizaciones, el Compuesto 3 está presente como una mezcla que comprende aproximadamente 0 a 0,3 % de Compuesto 1, basado en el peso total de la mezcla. En algunas realizaciones, el Compuesto 3 está presente como una mezcla que tiene 0 a 0,7 %, 0 a 0,6 %, o 0 a 0,3 % de Compuesto 1 basado en el peso total de la mezcla. En algunas realizaciones, el Compuesto 3 está presente como una mezcla que comprende 0 a 0,7 %, 0 a 0,6 %, o 0 a 0,3 % de Compuesto 1 basado en el peso total de la mezcla. En algunas realizaciones, el Compuesto 3 está presente como una mezcla que consiste esencialmente en 0 a 0,7 %, 0 a 0,6 %, o 0 a 0,3 % de Compuesto 1 basado en el peso total de la mezcla.

(b) Método de la N,N-diisopropiletilamina húmeda

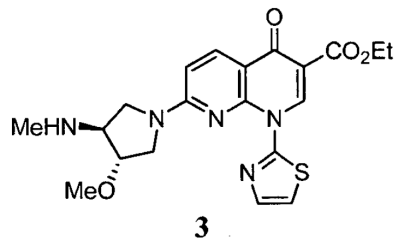
En ciertas realizaciones, se puede hacer reaccionar el Compuesto 1 con el Compuesto 2 en presencia de N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) y agua en acetonitrilo para obtener el Compuesto 3, que se puede hacer reaccionar posteriormente con una base acuosa para obtener la sustancia SNS-595.

- 25 Cuando se hace reaccionar el Compuesto 1 con el Compuesto 2 en presencia de DIPEA y agua en acetonitrilo, se puede observar que se puede obtener el Compuesto 3 con niveles más bajos de la impureza Compuesto 1 en comparación con los niveles obtenidos cuando la reacción se lleva a cabo en ausencia de agua. Como se muestra en el Esquema 7, la posterior saponificación con base acuosa puede proporcionar SNS-595 que tiene niveles más bajos tanto de Compuesto 4 como de Compuesto 5 en comparación con la reacción del Compuesto 1 con el
- 30 Compuesto 2 en DIPEA en ausencia de agua.

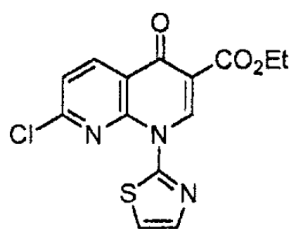
Esquema 7



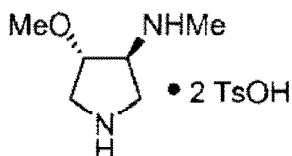
En algunas realizaciones, el Compuesto 3



se prepara haciendo reaccionar el Compuesto 1

**1**

con el Compuesto 2

**2**

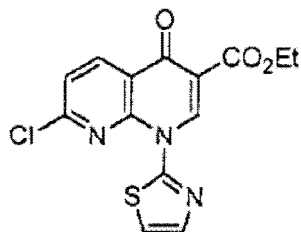
en DIPEA y agua para obtener el Compuesto 3.

- 5 En algunas realizaciones, se utiliza 0,5 % a 10 % de agua en acetonitrilo. En algunas realizaciones, se utiliza 2 % a 8 % de agua en acetonitrilo. En algunas realizaciones, se utiliza 4 % a 6 % de agua en acetonitrilo.

En algunas realizaciones, se puede añadir agua al principio, durante, o al final de la reacción.

- 10 En algunas realizaciones, se realiza el procedimiento a aproximadamente 25 °C. En algunas realizaciones, se puede calentar la mezcla de reacción para efectuar el consumo del Compuesto 1. En algunas realizaciones, se realiza el procedimiento inicialmente a una temperatura de aproximadamente 25 °C y posteriormente a temperatura más alta. En algunas realizaciones, la temperatura más alta está por debajo de la temperatura de reflujo. En una realización particular, la temperatura al principio de la reacción es de 25 °C; dicha temperatura se mantiene durante el tiempo deseado, tras el cual se sube la temperatura hasta aproximadamente 40-50 °C y se mantiene a aproximadamente 40-50 °C durante un segundo período deseado. En otras realizaciones, se realiza el procedimiento inicialmente a una temperatura de aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 12 horas (h) y posteriormente a una temperatura de aproximadamente 40-45 °C durante aproximadamente 3-5 h.

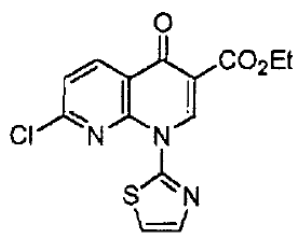
15 En algunas realizaciones, el Compuesto 3 obtenido comprende aproximadamente 0 a 0,1 %, aproximadamente 0 a 0,05 %, o aproximadamente 0 a 0,03 % de Compuesto 1

**1**

- 20 basado en el peso total de Compuesto 3. En algunas realizaciones, el Compuesto 3 obtenido comprende 0 a 0,1 %, 0 a 0,05 %, o 0 a 0,03 % de Compuesto 1.

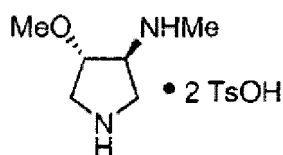
También se describen procedimientos para preparar la sustancia SNS-595 que comprenden:

- (a) hacer reaccionar el Compuesto 1



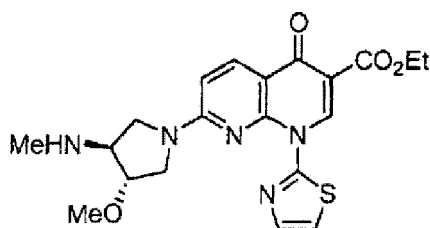
1

con el Compuesto 2



2

en DIPEA y agua para obtener el Compuesto 3



3;

5

y

(b) hacer reaccionar el Compuesto 3 con una base acuosa seguido por neutralización para obtener un hidrato primario de SNS-595; y

(c) deshidratar el hidrato primario de SNS-595 obtenido en la etapa (a) para obtener la sustancia SNS-595.

10 En algunas realizaciones, la etapa (a) se realiza en presencia de acetonitrilo.

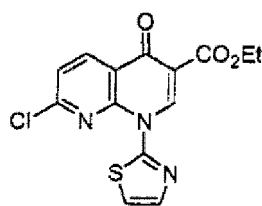
En algunas realizaciones, se utiliza 0,5 % a 10 % de agua en acetonitrilo. En algunas realizaciones, se utiliza 2 % a 8 % de agua en acetonitrilo. En algunas realizaciones, se utiliza 4 % a 6 % de agua en acetonitrilo.

En algunas realizaciones, se puede añadir agua al principio, durante, o al final de la reacción.

15 En algunas realizaciones, se realiza el procedimiento a aproximadamente 25 °C. En algunas realizaciones, se puede calentar la mezcla de reacción para efectuar el consumo del Compuesto 1. En algunas realizaciones, se realiza el procedimiento inicialmente a una temperatura de aproximadamente 25 °C y posteriormente a temperatura más alta. En algunas realizaciones, la temperatura más alta está por debajo de la temperatura de reflujo. En una realización particular, la temperatura al principio de la reacción es de 25 °C; dicha temperatura se mantiene durante el tiempo deseado, tras el cual se sube la temperatura hasta aproximadamente 40-50 °C y se mantiene a aproximadamente 40-50 °C durante un segundo período deseado. En algunas realizaciones, se realiza la etapa (a) inicialmente a aproximadamente 25 °C y posteriormente a aproximadamente 40-45 °C. En una realización particular, se realiza la etapa (a) inicialmente a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 12 h y posteriormente a aproximadamente 40-45 °C durante aproximadamente 3-5 h. En algunas realizaciones, la etapa (a) se realiza a aproximadamente 25 °C.

25 En algunas realizaciones, el Compuesto 3 obtenido comprende aproximadamente 0 a 0,1 %, aproximadamente 0 a 0,05 %, o aproximadamente 0 a 0,03 % de Compuesto 1





1

basado en el peso total del Compuesto 3. En algunas realizaciones, el Compuesto 3 obtenido comprende 0 a 0,1 %, 0 a 0,05 %, o 0 a 0,03 % de Compuesto 1.

5 En algunas realizaciones, la base acuosa es hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, o hidróxido de litio. En algunas realizaciones, la base acuosa es hidróxido de sodio o hidróxido de litio. En algunas realizaciones, la base acuosa es hidróxido de sodio. En algunas realizaciones, la base acuosa tiene una concentración molar de aproximadamente 0,6-1,1 M. En algunas realizaciones, la base acuosa es una solución acuosa de un hidróxido que tiene una concentración molar de aproximadamente 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, o aproximadamente 1,1 M.

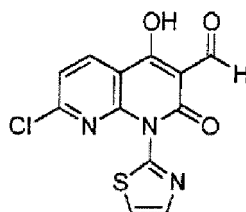
10 En algunas realizaciones, la etapa (b) se realiza en presencia de etanol o metanol. En algunas realizaciones, la etapa (b) se realiza en presencia de etanol. El volumen de etanol o metanol adecuado para realizar la etapa (b) puede ser determinado fácilmente por los expertos en la técnica. En ciertas realizaciones, la etapa (b) se realiza en presencia de etanol o metanol, en donde la base acuosa es etanol o metanol de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 % en volumen. En realizaciones particulares, la base acuosa es etanol a aproximadamente 3, 5, 10, o aproximadamente 15 % en volumen.

15 En algunas realizaciones, se añade un ácido en la etapa (b) después de hacer reaccionar el Compuesto 3 con la base acuosa para ajustar el pH de 6,0 a 8,0. Los ácidos adecuados incluyen ácido acético, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. En ciertas realizaciones, el ácido es ácido acético. En ciertas realizaciones, se ajusta el pH a aproximadamente 7,3 a 7,7.

20 En ciertas realizaciones, la base acuosa de la etapa (b) es hidróxido de sodio; el pH se ajusta a aproximadamente 7,3 a 7,7 con ácido acético después de que el Compuesto 3 ha reaccionado con el hidróxido de sodio en la etapa (b); y la etapa (b) se realiza en presencia de etanol.

25 En algunas realizaciones, el hidrato primario de SNS-595 de la etapa (c) se deshidrata con etanol. En algunas realizaciones, el etanol es anhidro. En realizaciones particulares, el etanol anhidro comprende menos de 0,5 % de agua. En algunas realizaciones, el hidrato primario de SNS-595 de la etapa (c) se deshidrata con etanol anhidro a una temperatura de aproximadamente 25-80 °C, de aproximadamente 40-80 °C, de aproximadamente 60-80 °C, o de aproximadamente 80 °C.

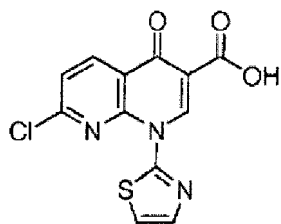
En ciertas realizaciones, la sustancia SNS-595 obtenida en la etapa (b) comprende aproximadamente 0 a 0,02 % o aproximadamente 0 a 0,01 % de Compuesto 4



4

30 basado en el peso total de sustancia SNS-595. En algunas realizaciones, la sustancia SNS-595 obtenida en la etapa (b) tiene 0 a 0,02 %, o 0 a 0,01 % de Compuesto 4. En algunas realizaciones, la sustancia SNS-595 obtenida en la etapa (b) consiste esencialmente en 0 a 0,02 %, o 0 a 0,01 % de Compuesto 4. En algunas realizaciones, la sustancia SNS-595 obtenida en la etapa (b) comprende 0 a 0,02 %, o 0 a 0,01 % de Compuesto 4.

35 En algunas realizaciones, la sustancia SNS-595 obtenida en la etapa (b) comprende aproximadamente 0 a 0,02 % de Compuesto 5



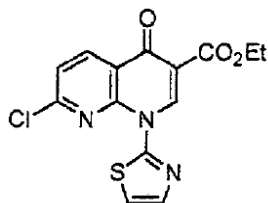
5

5 basado en el peso total de sustancia SNS-595. En algunas realizaciones, la sustancia SNS-595 obtenida en la etapa (b) tiene 0 a 0,02 % de Compuesto 5. En algunas realizaciones, la sustancia SNS-595 obtenida en la etapa (b) consiste esencialmente en 0 a 0,02 % de Compuesto 5. En algunas realizaciones, la sustancia SNS-595 obtenida en la etapa (b) comprende 0 a 0,02 % de Compuesto 5.

En algunas realizaciones, la sustancia SNS-595 obtenida en la etapa (b) es reprocesada.

En algunas realizaciones, se proporcionan aquí procedimientos para preparar la sustancia SNS-595, que comprenden:

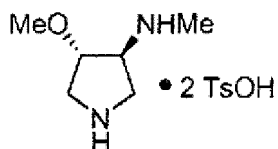
(a) hacer reaccionar el Compuesto 1



1

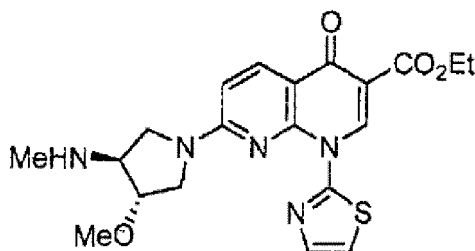
10

con el Compuesto 2



2

en presencia de DIPEA y agua para obtener el Compuesto 3



3;

15 (b) hacer reaccionar el Compuesto 3 con una primera base acuosa seguido por neutralización para obtener un hidrato primario de SNS-595;

(c) deshidratar el hidrato primario de SNS-595 obtenido en la etapa (b) para formar una sustancia SNS-595;

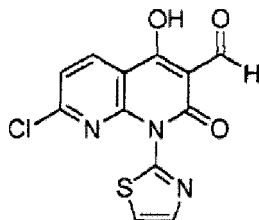
(d) hacer reaccionar la sustancia SNS-595 de la etapa (c) con una segunda base acuosa seguido por neutralización para obtener un hidrato secundario de SNS-595; y

20 (e) deshidratar el hidrato secundario de SNS-595 obtenido en la etapa (d) para obtener la sustancia SNS-595.

## Composiciones

Se describen composiciones que comprenden la sustancia SNS-595. Se describen también composiciones que consisten esencialmente en la sustancia SNS-595. Se describen también composiciones que consisten en la sustancia SNS-595.

- 5 En algunas realizaciones, se describen composiciones en las que la sustancia SNS-595 comprende aproximadamente 0 a 0,03 % de Compuesto 4



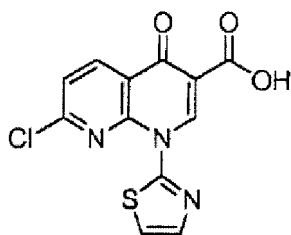
4

- 10 basado en el peso total de sustancia SNS-595. En algunas realizaciones, la sustancia SNS-595 comprende aproximadamente 0 a 0,02 % o aproximadamente 0 a 0,01 % de Compuesto 4. En algunas realizaciones, la sustancia SNS-595 comprende 0 a 0,03 %, 0 a 0,02 %, o 0 a 0,01 % de Compuesto 4.

- 15 En algunas realizaciones, se describen sustancias SNS-595 que consisten esencialmente en SNS-595 y aproximadamente 0,03 % en peso o menos, aproximadamente 0,02 % en peso o menos, o aproximadamente 0,01 % en peso o menos de Compuesto 4. En algunas realizaciones, la composición consiste esencialmente en SNS-595 y 0,03 % en peso o menos, 0,02 % en peso o menos, o 0,01 % en peso o menos de Compuesto 4. En algunas realizaciones, la composición consiste en SNS-595 y 0,03 % en peso o menos, 0,02 % en peso o menos, o 0,01 % en peso o menos de Compuesto 4.

- 20 En algunas realizaciones, la sustancia SNS-595 comprende aproximadamente 0 a 0,03 %, aproximadamente 0 a 0,02 %, o aproximadamente 0 a 0,01 % de Compuesto 4, en el momento de la producción. En algunas realizaciones, la composición comprende 0 a 0,03 %, 0 a 0,02 %, o 0 a 0,01 % de Compuesto 4, en el momento de la producción.
- 25 En algunas realizaciones, se describen sustancias SNS-595 que consisten esencialmente en SNS-595 y aproximadamente 0,03 % en peso o menos, aproximadamente 0,02 % en peso o menos, o aproximadamente 0,01 % en peso o menos de Compuesto 4, en el momento de la producción. En algunas realizaciones, la composición consiste esencialmente en SNS-595 y 0,03 % en peso o menos, 0,02 % en peso o menos, o 0,01 % en peso o menos de Compuesto 4, en el momento de la producción. En algunas realizaciones, la composición consiste en SNS-595 y 0,03 % en peso o menos, 0,02 % en peso o menos, o 0,01 % en peso o menos de Compuesto 4, en el momento de la producción.

En algunas realizaciones, se describen composiciones en las que la sustancia SNS-595 comprende aproximadamente 0 a 0,04 % de Compuesto 5



5

- 30 basado en el peso total de sustancia SNS-595. En algunas realizaciones, la sustancia SNS-595 comprende aproximadamente 0 a 0,03 %, o aproximadamente 0 a 0,02 % de Compuesto 5. En algunas realizaciones, la sustancia SNS-595 comprende 0 a 0,04 %, 0 a 0,03 %, o 0 a 0,02 % de Compuesto 5.

- 35 En algunas realizaciones, se describen sustancias SNS-595 que consisten esencialmente en SNS-595 y aproximadamente 0,04 % en peso o menos, aproximadamente 0,03 % en peso o menos, o aproximadamente 0,02 % en peso o menos de Compuesto 5. En algunas realizaciones, la composición consiste esencialmente en SNS-595 y 0,04 % en peso o menos, 0,03 % en peso o menos, o 0,02 % en peso o menos de Compuesto 5. En algunas realizaciones, la composición consiste en SNS-595 y 0,04 % en peso o menos, 0,03 % en peso o menos, o 0,02 % en peso o menos de Compuesto 5.

## ES 2 462 502 T3

En algunas realizaciones, la sustancia SNS-595 comprende aproximadamente 0 a 0,04 %, aproximadamente 0 a 0,03 %, o aproximadamente 0 a 0,02 % de Compuesto 5, en el momento de la producción. En algunas realizaciones, la composición comprende 0 a 0,04 %, 0 a 0,03 %, o 0 a 0,02 % de Compuesto 5, en el momento de la producción.

5 En algunas realizaciones, la sustancia SNS-595 consiste esencialmente en SNS-595 y aproximadamente 0,04 % en peso o menos, aproximadamente 0,03 % en peso o menos, o aproximadamente 0,02 % en peso o menos de Compuesto 5, en el momento de la producción. En algunas realizaciones, la composición consiste esencialmente en SNS-595 y 0,04 % en peso o menos, 0,03 % en peso o menos, o 0,02 % en peso o menos de Compuesto 5, en el momento de la producción. En algunas realizaciones, la composición consiste en SNS-595 y 0,04 % en peso o menos, 0,03 % en peso o menos, o 0,02 % en peso o menos de Compuesto 5, en el momento de la producción.

10 En algunas realizaciones, se describen sustancias SNS-595 en las que la sustancia SNS-595 comprende aproximadamente 0 a 0,07 % en total de Compuesto 4 y Compuesto 5 reunidos basado en el peso total de las composiciones. En algunas realizaciones, la composición comprende aproximadamente 0 a 0,05 % en total de Compuesto 4 y Compuesto 5 reunidos. En algunas realizaciones, la composición comprende sustancialmente aproximadamente 0 a 0,03 % en total de Compuesto 4 y Compuesto 5 reunidos. En algunas realizaciones, la  
15 composición comprende 0 a 0,07 %, 0 a 0,05 %, o 0 a 0,03 % en total de Compuesto 4 y Compuesto 5 reunidos.

En algunas realizaciones, se describen sustancias SNS-595 que consisten esencialmente en SNS-595 y aproximadamente 0,07 % en peso o menos, aproximadamente 0,05 % en peso o menos, o aproximadamente 0,03 % en peso o menos en total de Compuesto 4 y Compuesto 5 reunidos . En algunas realizaciones, la composición  
20 consiste esencialmente en SNS-595 y 0,07 % en peso o menos, 0,05 % en peso o menos, o 0,03 % en peso o menos en total de Compuesto 4 y Compuesto 5 reunidos . En algunas realizaciones, la composición consiste en SNS-595 y 0,07 % en peso o menos, 0,05 % en peso o menos, o 0,03 % en peso o menos en total de Compuesto 4 y Compuesto 5 reunidos .

En algunas realizaciones, la sustancia SNS-595 comprende aproximadamente 0 a 0,07 %, aproximadamente 0 a 0,05 %, o aproximadamente 0 a 0,03 % en total de Compuesto 4 y Compuesto 5 reunidos, en el momento de la  
25 producción. En algunas realizaciones, la composición comprende 0 a 0,07 %, 0 a 0,05 %, o 0 a 0,03 % en total de Compuesto 4 o Compuesto 5 reunidos, en el momento de la producción.

En algunas realizaciones, se describen sustancias SNS-595 que consisten esencialmente en SNS-595 y aproximadamente 0,07 % en peso o menos, aproximadamente 0,05 % en peso o menos, o aproximadamente 0,03 % en peso o menos en total de Compuesto 4 y Compuesto 5 reunidos, en el momento de la producción. En algunas  
30 realizaciones, la composición consiste esencialmente en SNS-595 y 0,07 % en peso o menos, 0,05 % en peso o menos, o 0,03 % en peso o menos en total de Compuesto 4 y Compuesto 5 reunidos, en el momento de la producción. En algunas realizaciones, la composición consiste en SNS-595 y 0,07 % en peso o menos, 0,05 % en peso o menos, o 0,03 % en peso o menos en total de Compuesto 4 y Compuesto 5 reunidos, en el momento de la producción.

35 La presencia de Compuesto 5 en una solución que comprende SNS-595 y agua puede dar como resultado partículas microscópicas sub-visibles. La presencia de partículas microscópicas o sub-visibles se puede determinar por cualquier método considerado adecuado por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se puede determinar el número de partículas mediante el método de oscurecimiento especificado en la USP-NF capítulo general 788, que se describe más adelante. Alternativamente, se pueden utilizar técnicas de imagen de flujo (tales como las  
40 disponibles de Brightwell Technologies, Inc.) para determinar el contenido en partículas de una composición.

En algunas realizaciones, se describen composiciones en las que están presentes aproximadamente 100 mg de sustancia SNS-595 por cada 10 mL de la composición; y en las que la composición tiene no más de 80, no más de 70, no más de 60, no más de 50, no más de 40, no más de 30, no más de 20, no más de 15, no más de 10, o no más de 5 partículas  $\geq$  25 micras por 10 mL de la composición.

45 En algunas realizaciones, se describen composiciones en las que están presentes aproximadamente 100 mg de SNS-595 por cada 10 mL de la composición; y en las que la composición tiene no más de 3000, no más de 2500, no más de 2000, no más de 1500, no más de 1000, no más de 800, no más de 645, no más de 600, no más de 300, o no más de 100 partículas  $\geq$  10 micras por 10 mL de la composición.

En algunas realizaciones, se describen composiciones que comprenden SNS-595 y 0,3 mg o menos, 0,2 mg o menos, o 0,1 mg o menos de Compuesto 4 por gramo de SNS-595. En algunas realizaciones, las composiciones son soluciones acuosas de una sustancia SNS-595 sustancialmente pura, p.ej., 3 mg o menos de Compuesto 4 por  
50 10 g de la sustancia SNS-595 sustancialmente pura por 100 mL de solución. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden además sorbitol. En algunas realizaciones, el sorbitol está presente en una cantidad que proporciona una solución acuosa al 4,5 % de sorbitol. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden además ácido metanosulfónico. En algunas realizaciones, el ácido metanosulfónico está presente en una cantidad  
55 que proporciona la solución a pH 2,5.

En algunas realizaciones la composición es una solución acuosa que consiste esencialmente en:

(a) 10 g de una sustancia SNS-595 que consiste en SNS-595 y Compuesto 4, en donde la sustancia SNS-595 contiene 0,3 mg o menos de Compuesto 4 por gramo;

(b) 4,5 g de sorbitol: y

(c) suficiente ácido metanosulfónico para proporcionar un pH de 2,5;

5 por 100 mL de la solución. Se describen también productos que comprenden un envase que contiene una alícuota de dicha solución, p.ej., 10 mL de dicha solución.

Una composición que comprende SNS-595 y 0,4 mg o menos, 0,3 mg o menos, o 0,2 mg o menos de Compuesto 5 por gramo de SNS-595. En algunas realizaciones, las composiciones son soluciones acuosas de una sustancia SNS-595, p.ej., 0,4 mg o menos de Compuesto 5 por 10 g de la sustancia SNS-595 por 100 mL de solución. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden además sorbitol. En algunas realizaciones, el sorbitol está presente en una cantidad que proporciona una solución acuosa al 4,5 % de sorbitol. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden además ácido metanosulfónico. En algunas realizaciones, el ácido metanosulfónico está presente en una cantidad que proporciona la solución a pH 2,5.

En algunas realizaciones la composición es una solución acuosa que consiste esencialmente en:

15 (a) 10 g de una sustancia SNS-595 que consiste en SNS-595 y Compuesto 5, en donde la sustancia SNS-595 contiene 0,4 mg o menos de Compuesto 5 por gramo;

(b) 4,5 g de sorbitol: y

(c) suficiente ácido metanosulfónico para proporcionar un pH de 2,5;

20 por 100 mL de la solución. Se describen también productos que comprenden un envase que contiene una alícuota de dicha solución, p.ej., 10 mL de dicha solución.

Una composición que comprende SNS-595 y 0,7 mg o menos en total de Compuesto 4 y Compuesto 5 por gramo de SNS-595. Una composición que comprende SNS-595 y 0,4 mg o menos, 0,3 mg o menos, o 0,2 mg o menos de Compuesto 5 por gramo de SNS-595. En algunas realizaciones, las composiciones son soluciones acuosas de una sustancia SNS-595, p.ej., 4 mg o menos de Compuesto 5 por 10 g de la sustancia SNS-595 por 100 mL de solución. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden además sorbitol. En algunas realizaciones, el sorbitol está presente en una cantidad que proporciona una solución acuosa al 4,5 % de sorbitol. En algunas realizaciones, las composiciones comprenden además ácido metanosulfónico. En algunas realizaciones, el ácido metanosulfónico está presente en una cantidad que proporciona la solución a pH 2,5.

En algunas realizaciones la composición es una solución acuosa que consiste esencialmente en:

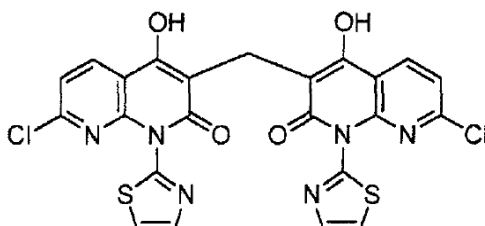
30 (a) 10 g de una sustancia SNS-595 que consiste en SNS-595, Compuesto 4, y Compuesto 5, en donde la sustancia SNS-595 contiene 0,7 mg o menos en total de Compuesto 4 y Compuesto 5 reunidos por gramo;

(b) 4,5 g de sorbitol: y

(c) suficiente ácido metanosulfónico para proporcionar un pH de 2,5;

35 por 100 mL de la solución. Se describen también productos que comprenden un envase que contiene una alícuota de dicha solución, p.ej., 10 mL de dicha solución.

Además, la presencia de Compuesto 4 en una solución que comprende SNS-595 y agua puede dar como resultado la formación de partículas visibles. Sin limitarse a ninguna teoría, las partículas visibles pueden comprender el Compuesto 6

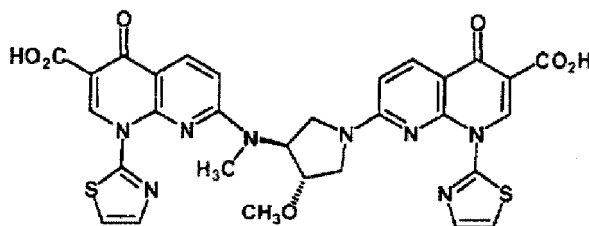


6,

que se puede derivar del Compuesto 4. Sin limitarse a ninguna teoría, el Compuesto 4, cuando se expone a formaldehído, puede reaccionar para formar el Compuesto 6. De hecho, cuando se trata el Compuesto 4 con formaldehído, se ha observado la formación de Compuesto 6.

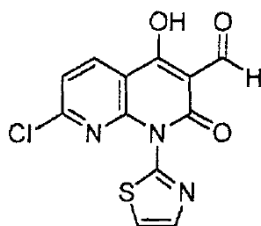
- 5 En algunas realizaciones, se proporcionan procedimientos que, cuando se comparan con los procedimientos conocidos en la técnica, producen una sustancia SNS-595 que incluye cantidades más bajas de los compuestos 4 y 5, y por lo tanto menores cantidades de partículas, p.ej., Compuesto 6, cuando se proporciona dicha sustancia SNS-595 sustancialmente pura en una solución acuosa.

En algunas realizaciones, se describen procedimientos que, cuando se comparan con los procedimientos conocidos en la técnica, producen una sustancia SNS-595 que incluye cantidades más bajas de Compuesto 7



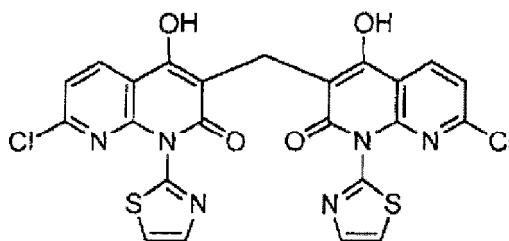
7.

- 10 En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones que comprenden sustancia SNS-595, en donde las composiciones están esencialmente libres de partículas visibles y son estables a lo largo del tiempo. En algunas realizaciones, la composición es estable durante 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 20, o 25 días. En algunas realizaciones, la composición es estable durante 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, o 42 meses. En algunas realizaciones, la composición es estable empezando desde el momento de la producción. En algunas realizaciones, la composición es estable cuando se pone en contacto con formaldehído. En algunas realizaciones, la composición es estable cuando se pone en contacto con un compuesto capaz de transformar el Compuesto 4
- 15



4

en Compuesto 6



6.

- 20 Como se ha expuesto, las partículas visibles pueden tener, en algunas realizaciones, un diámetro medio de al menos 50  $\mu\text{m}$ , al menos 75  $\mu\text{m}$ , al menos 100  $\mu\text{m}$ , al menos 150  $\mu\text{m}$ , o al menos 200  $\mu\text{m}$ . En algunas realizaciones las partículas visibles tienen un diámetro medio de aproximadamente 50-500  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 50-300  $\mu\text{m}$ , de aproximadamente 100-500  $\mu\text{m}$ , o de aproximadamente 100-300  $\mu\text{m}$ .
- 25 La cristalinidad y el hábito cristalino se pueden determinar utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la cristalinidad y el hábito cristalino se pueden evaluar por microscopía de luz polarizada. En algunas realizaciones, las partículas visibles son polvos cristalinos. En algunas realizaciones, el hábito cristalino de las partículas visibles es el de placas de aproximadamente 45  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 150  $\mu\text{m}$ , o de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ .

La detección de partículas visibles en una composición se puede determinar por cualquier método considerado adecuado por los expertos en la técnica. Por ejemplo, se pueden detectar las partículas visibles por el método especificado en la Farmacopea Europea 5.0, sección 2.9.20. Ciertos ejemplos de métodos se describen en más detalle a continuación.

- 5 En algunas realizaciones, la presencia de partículas visibles se determina con una intensidad de iluminación entre aproximadamente 2000 y 3750 lux.

En algunas realizaciones, las partículas visibles comprenden el Compuesto 6.

En algunas realizaciones, las partículas visibles comprenden el Compuesto 7.

- 10 En algunas realizaciones, se proporcionan procedimientos que, cuando se comparan con los procedimientos conocidos en la técnica, producen una sustancia SNS-595 que incluye menores cantidades de partículas sub-visibles detectadas por el Ensayo de recuento de partículas por oscurecimiento de la luz como se describe en la Farmacopea de Estados Unidos <788> Partículas en inyectables. En algunas realizaciones, las partículas sub-visibles comprenden uno o más de los compuestos 5, 6, y/o 7.

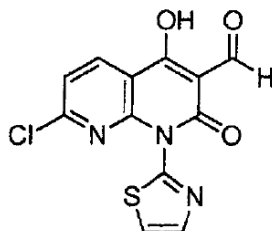
- 15 En algunas realizaciones, se describen aquí composiciones que comprenden la sustancia SNS-595, en donde las composiciones contienen no más de 6000 partículas sub-visibles  $\geq 10 \mu\text{m}$  por vial, no más de 3000 partículas sub-visibles  $\geq 10 \mu\text{m}$  por vial, o no más de 1000 partículas sub-visibles  $\geq 10 \mu\text{m}$  por vial medidas por oscurecimiento de la luz. En algunas realizaciones, se describen aquí composiciones que comprenden la sustancia SNS-595, en donde las composiciones contienen no más de 600 partículas sub-visibles  $\geq 25 \mu\text{m}$  por vial, no más de 300 partículas sub-visibles  $\geq 25 \mu\text{m}$  por vial, o no más de 100 partículas sub-visibles  $\geq 25 \mu\text{m}$  por vial por oscurecimiento de la luz. En algunas realizaciones, se describen aquí composiciones que comprenden sustancia SNS-595, en donde las composiciones contienen no más de 3000 partículas sub-visibles  $\geq 10 \mu\text{m}$  por vial, no más de 1500 partículas sub-visibles  $\geq 10 \mu\text{m}$  por vial, o no más de 300 partículas sub-visibles  $\geq 10 \mu\text{m}$  por vial medidas por evaluación microscópica. En algunas realizaciones, se describen aquí composiciones que comprenden sustancia SNS-595, en donde las composiciones contienen no más de 300 partículas sub-visibles  $\geq 25 \mu\text{m}$  por vial, no más de 150 partículas sub-visibles  $\geq 25 \mu\text{m}$  por vial, o no más de 30 partículas sub-visibles  $\geq 25 \mu\text{m}$  por vial medidas por evaluación microscópica.

- 25 En algunas realizaciones, la composición comprende sorbitol. En otras realizaciones, la composición comprende ácido metanosulfónico. En otras realizaciones, el sorbitol está presente en una cantidad que proporciona una solución acuosa al 4,5 % de sorbitol. En algunas realizaciones, el ácido metanosulfónico está presente en una cantidad para proporcionar un pH de 2,5. En algunas realizaciones, la composición es estable.

- 30 En algunas realizaciones, la composición consiste esencialmente en 100 mg de sustancia SNS-595, 450 mg de D-sorbitol, agua, y ácido metanosulfónico, en donde el ácido metanosulfónico está presente en una cantidad para proporcionar un pH de 2,5, y en donde el agua está presente en una cantidad para proporcionar un volumen total de composición de 10 mL. En algunas realizaciones, la composición es estable.

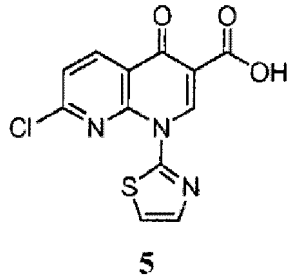
- 35 En algunas realizaciones, la composición consiste esencialmente en agua, sustancia SNS-595, sorbitol, y ácido metanosulfónico. En algunas realizaciones, la composición es estable.

En algunas realizaciones, se describen composiciones que consisten esencialmente en SNS-595 y 0,03 % en peso o menos de Compuesto 4.

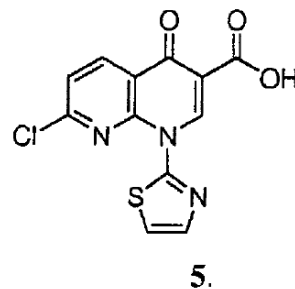
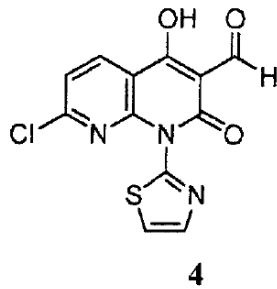


4

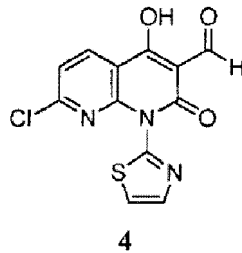
- 40 En algunas realizaciones, se describen composiciones que consisten esencialmente en SNS-595 y 0,04 % en peso o menos de Compuesto 5.



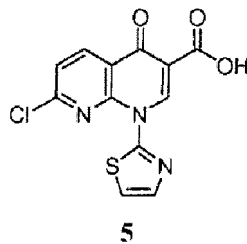
En algunas realizaciones, se describen composiciones que consisten esencialmente en SNS-595 y 0,07 % en peso o menos en total de Compuesto 4 y Compuesto 5.



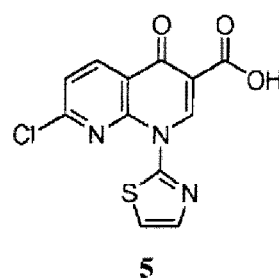
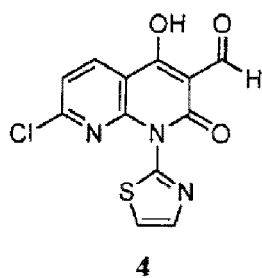
- 5 En algunas realizaciones, se describen composiciones que comprenden SNS-595 y 0,3 mg o menos de Compuesto 4 por gramo de SNS-595.



En algunas realizaciones, se describen composiciones que comprenden SNS-595 y 0,4 mg o menos de Compuesto 5 por gramo de SNS-595.



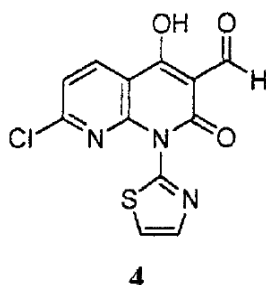
- 10 En algunas realizaciones, se describen composiciones que comprenden SNS-595 y 0,7 mg o menos en total de Compuesto 4 y Compuesto 5 por gramo de SNS-595.



En algunas realizaciones, se describen composiciones que consisten esencialmente en:



- (a) 10 g de una sustancia SNS-595 que consiste en SNS-595 y Compuesto 4 en donde la sustancia SNS-595 contiene 3 mg o menos de Compuesto 4 por gramo

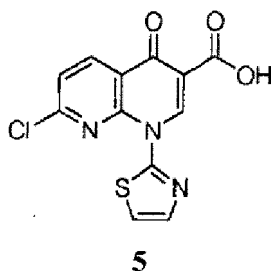


- (b) 4,5 g de sorbitol: y  
5 (c) suficiente ácido metanosulfónico para proporcionar un pH de 2,5;

por 100 mL de la solución. En algunas realizaciones, se describe un producto que comprende un envase que contiene 10 mL de dicha solución.

En algunas realizaciones, se describe una solución acuosa que consiste esencialmente en:

- (a) 10 g de una sustancia SNS-595 que consiste en SNS-595 y Compuesto 5



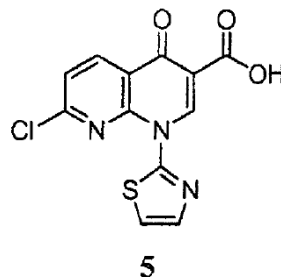
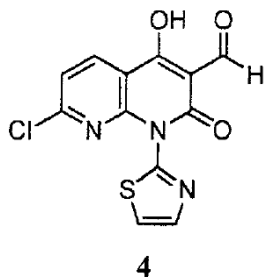
- 10 en donde la sustancia SNS-595 contiene 4 mg o menos de Compuesto 5 por gramo;

- (b) 4,5 g de sorbitol: y  
(c) suficiente ácido metanosulfónico para proporcionar un pH de 2,5;

15 por 100 mL de la solución. En algunas realizaciones, se describe un producto que comprende un envase que contiene 10 mL de dicha solución.

En algunas realizaciones, se describe una solución acuosa que consiste esencialmente en:

- (a) 10 g de una sustancia SNS-595 que consiste en SNS-595, Compuesto 4 y Compuesto 5

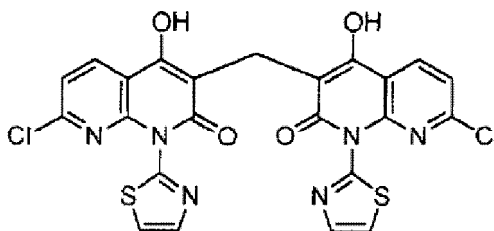


- 20 en donde la sustancia SNS-595 contiene 7 mg o menos en total de Compuesto 4 y Compuesto 5 reunidos por gramo;

- (b) 4,5 g de sorbitol: y  
(c) suficiente ácido metanosulfónico para proporcionar un pH de 2,5;

por 100 mL de la solución. En algunas realizaciones, se describe un producto que comprende un envase que contiene 10 mL de dicha solución.

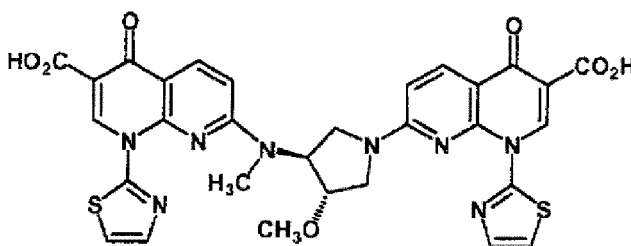
Se describe también aquí un compuesto de la fórmula 6



6

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se describe también aquí un compuesto de la fórmula 7



7

5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

### Ejemplos

Ciertas realizaciones de la materia que se reivindica se ilustran por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1: Reducción de Compuesto 4 mediante reprocesado

- 10 Como se ha indicado, la reacción del Compuesto 1 con el Compuesto 2 puede dar como resultado la formación de una mezcla de Compuesto 3 y Compuesto 1 residual. El posterior tratamiento de esta mezcla con una base acuosa, esto es, en las condiciones de saponificación, por ejemplo con hidróxido de sodio acuoso, puede dar como resultado la formación de una mezcla de SNS-595, Compuesto 4, y Compuesto 5. Sin embargo, cuando se somete de nuevo esta mezcla a las condiciones de saponificación, esto es, se reprocesa, el producto resultante puede contener SNS-595 con menores cantidades de Compuesto 4, como se ha visto antes en el Esquema 6.
- 15

Se realizaron experimentos para evaluar el efecto de dicho reprocesado de la sustancia SNS-595 sobre los niveles residuales de Compuesto 4. Los resultados de estos experimentos se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Reducción de Compuesto 4 mediante reprocesado					
Experimento	Entrada	Escala	Compuesto 4 añadido (real)	Compuesto 4 después de tratamiento con NaOH	Compuesto 4 después de reprocesado
			% en peso	% en área	% en área (% en peso)
1	1	1 g	1	0,70	0,06
	2		Ninguno	0,06	< 0,01
	3		Ninguno	< 0,01	< 0,01
2	4	1 g	1	0,89	0,06
	5		Ninguno	0,06	ND
3	6	25 g	0,3	NA	0,01 (0,033)
4	7	25 g	0,2	NA	0,005 (0,015)
5	8	25 g	0,1	NA	0,002 (0,003)
6	9	40 g	0,02 <sup>1</sup>	NA	(0,004)

Tabla 1: Reducción de Compuesto 4 mediante reprocesado					
Experimento	Entrada	Escala	Compuesto 4 añadido (real)	Compuesto 4 después de tratamiento con NaOH	Compuesto 4 después de reprocesado
			% en peso	% en área	% en área (% en peso)
7	10	200 g	0,02 <sup>1</sup>	NA	(0,005)
8	11	1,49 g	0,02 <sup>1</sup>	NA	(< 0,005)
9	12	1,2 g	0,02 <sup>1</sup>	NA	(< 0,015)

<sup>1</sup>Se utilizó SNS-595 con 0,02 % de Compuesto 4

NA = no disponible; ND = No detectado

#### Experimento 1:

5 A una solución de hidróxido de sodio (0,15 g) en agua (5 mL), se añadieron SNS-595 (0,98 g), Compuesto 4 (0,010 g) y etanol (EtOH) (1 mL). Se filtró la mezcla y el análisis por HPLC del filtrado demostró el Compuesto 4 como aproximadamente 0,7 % (por área). El pH del filtrado se ajustó a 6 mediante adición lenta de ácido acético y se calentó la solución para precipitar el hidrato de SNS-595. Se enfrió la suspensión y se filtró para dar el hidrato de SNS-595. El análisis por HPLC del sólido demostró que tiene 0,06 % (por área) de Compuesto 4, lo que indica que ha tenido lugar una reducción de ~ 10 veces en el Compuesto 4. Se sometió de nuevo el sólido a reprocesado utilizando hidróxido de sodio acuoso (0,18 g en 6 mL de agua) y EtOH (1 mL), seguido por ajuste del pH con ácido acético acuoso. Después de calentamiento, se filtró el sólido para dar el hidrato de SNS-595 que tiene menos de 0,01 % de Compuesto 4, demostrando al menos una reducción adicional de seis veces en la cantidad del contaminante.

#### Experimento 2:

15 Se salpicó la SNS-595 (~1 g) con 1 % de Compuesto 4. El análisis por HPLC de esta muestra salpicada siguiendo las condiciones de reprocesado, esto es, tratamiento con NaOH, demostró un 0,89 % de Compuesto 4, por área. Se ajustó entonces el pH de este material y se aisló el sólido como anteriormente. El análisis por HPLC demostró un 0,06 % de Compuesto 4 por área, lo que indica que ha tenido lugar una reducción de ~ 10 veces en el Compuesto 4, concordante con el primer experimento anterior. Este material, cuando se sometió de nuevo a las condiciones de reprocesado, proporcionó una sustancia SNS-595 sin Compuesto 4 detectable, lo que demuestra al menos una reducción de seis veces en la cantidad de dicho contaminante.

#### 20 Experimentos de escalabilidad:

Se llevaron a cabo los experimentos 3-9 para evaluar la escalabilidad de este proceso. El procedimiento del Experimento 8 se proporciona como un ejemplo de procedimiento. Los resultados de los experimentos 3-9 se resumen a continuación y en la Tabla 1.

#### Procedimiento a modo de ejemplo para el reprocesado a gran escala (Experimento 8):

25 A una solución de NaOH (0,2 kg) en agua (4,8 kg), se añadió SNS-595 (1,49 kg) que tiene Compuesto 4 (~ 0,24 %, en peso). Se añadió a la mezcla, EtOH (0,13 kg). Se filtró la solución y se ajustó el pH del filtrado a 7,3-7,7 mediante la adición lenta de ácido acético acuoso. Se calentó la mezcla a 55-65 °C, se enfrió, y se filtró. Se lavó la torta del filtro con agua, EtOH y se secó a vacío para dar un hidrato de SNS-595 (1,36 kg) que tiene 0,013 % (en peso) de Compuesto 4. Se deshidrató el hidrato (1,36 kg) mediante suspensión en EtOH (23 kg) a 67-78 °C. Después de enfriar, se filtró la mezcla, se lavó con EtOH y se secó a 65-75 °C con vacío para dar una sustancia SNS-595 (1,0 kg) que tiene menos de 0,005 % de Compuesto 4.

#### Resumen de los experimentos de escalabilidad:

35 En el Experimento 3, se sometieron 25 g de SNS-595 que tiene 0,3 % de Compuesto 4 a las condiciones de reprocesado, esto es, hidróxido de sodio, seguido por ajuste de pH y deshidratación. El análisis por HPLC de la SNS-595 resultante mostró 0,01 % de Compuesto 4 por área, lo que indica que ha tenido lugar una reducción de ~30 veces en el Compuesto 4.

40 En el Experimento 4, se sometieron 25 g de SNS-595 que tiene 0,2 % de Compuesto 4 a las condiciones de reprocesado, esto es, hidróxido de sodio, seguido por ajuste de pH y deshidratación. El análisis por HPLC de la SNS-595 resultante mostró 0,005 % de Compuesto 4 por área, lo que indica que ha tenido lugar una reducción de ~40 veces en el Compuesto 4.

En el Experimento 5, se sometieron 25 g de SNS-595 que tiene 0,1 % Compuesto 4 a las condiciones de reprocesado, esto es, hidróxido de sodio, seguido por ajuste de pH y deshidratación. El análisis por HPLC de la

SNS-595 resultante mostró 0,002 % de Compuesto 4 por área, lo que indica que ha tenido lugar una reducción de ~50 veces en el Compuesto 4.

5 En el Experimento 6, se sometieron 40 g de SNS-595 que tiene 0,02 % de Compuesto 4 a las condiciones de reprocesado, esto es, hidróxido de sodio, seguido por ajuste de pH y deshidratación. El análisis por HPLC de la SNS-595 resultante mostró 0,004 % de Compuesto 4 por área, lo que indica que ha tenido lugar una reducción de ~5 veces en el Compuesto 4.

10 En el Experimento 7, se sometieron 200 g de SNS-595 que tiene 0,02 % de Compuesto 4 a las condiciones de reprocesado, esto es, hidróxido de sodio, seguido por ajuste de pH y deshidratación. El análisis por HPLC de la SNS-595 resultante mostró menos de 0,005 % de Compuesto 4 por área, lo que indica que ha tenido lugar una reducción de ~4 veces en el Compuesto 4.

En el Experimento 8, se sometieron 1,49 kg de SNS-595 que tiene 0,02 % de Compuesto 4 a las condiciones de reprocesado, esto es, hidróxido de sodio, seguido por ajuste de pH. El análisis por HPLC mostró < 0,005 % de Compuesto 4 por área, lo que indica que ha tenido lugar una reducción de ~4 veces en el Compuesto 4.

15 En el Experimento 9, se sometieron 1,2 kg de SNS-595 que tiene 0,02 % de Compuesto 4 a las condiciones de reprocesado, esto es, hidróxido de sodio, seguido por ajuste de pH y deshidratación. El análisis por HPLC de la SNS-595 resultante mostró < 0,015 % de Compuesto 4 por área, lo que indica que ha tenido lugar una reducción de ~2 veces en el Compuesto 4.

Ejemplo 2: Reducción de la cantidad de Compuesto 6

20 Como se ha expuesto, la presencia de Compuesto 4 en una solución de SNS-595 puede ir acompañada por la formación de partículas visibles, las cuales, sin limitarse a ninguna teoría, comprenden el Compuesto 6. Se realizaron experimentos para evaluar el efecto de reducir los niveles de Compuesto 4 sobre la formación de Compuesto 6 con el tiempo.

25 Se prepararon cuatro muestras diferentes de soluciones de fármaco a partir de las sustancias activas que tienen los niveles variables de Compuesto 4 indicados en la Tabla 2, que sigue. La muestra 1 utilizó el producto reprocesado obtenido del Experimento 6 (descrito en el Ejemplo 1) y tenía < 0,005 % de Compuesto 4. Una vez que se hizo la adición externa de Compuesto 4, se disolvió en primer lugar el Compuesto 4 en una solución 5 mM acuosa de NaOH. Se añadió un total de 2 % de la solución acuosa de NaOH a cada una de las muestras de fármaco con fines de consistencia.

30 Las diferentes muestras de fármaco se filtraron dos veces a través de filtros SteriCup de PVDF de 0,22 µm. Estas muestras de fármaco filtradas, pre-autoclavadas, se analizaron en cuanto a su contenido en Compuesto 4 seis días después de la preparación y almacenaje a temperatura ambiente (RT) protegidas de la luz. La Figura 1 y la Tabla 2 demuestran que la cantidad de Compuesto 6 en el fármaco está directamente correlacionada con el nivel de Compuesto 4 en la sustancia activa SNS-595.

35 Las muestras de fármaco filtradas se llenaron entonces en viales de vidrio Schott de 30 mL y se taparon. El llenado y tapado de los viales se realizaron en una cabina de flujo laminar. Los viales y tapones usados en este estudio se lavaron con agua filtrada y se dejaron secar en la cabina de flujo laminar antes de su uso. Los viales no fueron despirogenados y los tapones no fueron esterilizados antes de su uso. Los viales llenos y tapados se sellaron con cápsulas rebordeadas, se autoclavaron, y se almacenaron colocados verticalmente y protegidos de la luz a 40 °C/75 % de humedad relativa (RH). Después de 65 días de almacenaje, se inspeccionaron los viales en cuanto a la presencia de partículas visibles y se analizaron por HPLC para determinar el contenido de Compuesto 6. El análisis de las muestras que tienen menos de 0,01 % de Compuesto 4 (entrada 1) demostró que el fármaco resultante no tenía partículas visibles ni cantidad detectable de Compuesto 6 después de 65 días. Los experimentos con muestras que tienen ≥ 0,02 % de Compuesto 4 demostraron una formación significativa de Compuesto 6 y partículas visibles durante el mismo período de tiempo (muestras 2-4). La cantidad de Compuesto 6 después de 65 días está directamente correlacionada con la cantidad inicial de Compuesto 4 en la sustancia SNS-595.

Muestra	Compuesto 4 nominal en el fármaco (% p/p)	Compuesto 6 (µg/vial) después de ~ 6 días	Compuesto 6 (µg/vial) después de 65 días
1	< 0,01	0,0	0,0
2	0,02	0,6	7 – 9
3	0,04	~ 2	14 – 19
4	0,20	~ 9	16 – 24

Ejemplo 3: Reducción de los compuestos 4 y 5 por medio de DIPEA húmeda

Se llevaron a cabo experimentos para evaluar el efecto del agua sobre la reacción entre el Compuesto 1 y el Compuesto 2 en presencia de DIPEA. También se llevaron a cabo experimentos para comparar el efecto de la adición de agua durante el comienzo de la reacción con la adición de agua al final de la reacción.

- 5 Cuando se hicieron reaccionar el Compuesto 1 y el Compuesto 2 a 40-45 °C en ausencia de agua, el análisis del producto demostró entre 0,26 % y 0,31 % de Compuesto 1 residual, por área.

10 En una segunda serie de experimentos, se hicieron reaccionar el Compuesto 1 y el Compuesto 2 a temperatura ambiente durante 12 h, y posteriormente se calentaron a 40-45 °C durante 3-5 h. En estos experimentos, se añadió agua al comienzo de la reacción. El análisis del producto demostró entre 0,01 % y 0,08 % de Compuesto 1 residual, por área.

En una tercera serie de experimentos, se hizo reaccionar el Compuesto 1 y el Compuesto 2 a temperatura ambiente durante 12 h, y posteriormente se calentaron a 45 °C durante 3 h. En estos experimentos, se añadió agua al final de la reacción. El análisis del producto demostró de 0,03 % a 0,09 % de Compuesto 1 residual, por área.

Los experimentos anteriores se resumen en la siguiente tabla

Tabla 3: Efecto del agua en la síntesis de SNS-595				
Condiciones de la reacción	Agua (volumen)	Escala	Compuesto 1 residual (% en área)*	Comentarios
DIPEA, 40-45 °C	0	50 g	0,26 0,31	Sin agua
DIPEA, temp. amb., 12 h calentada después a 40-45 °C, 3-5 h	0,5	1 g	0,05	Agua añadida al comienzo
		10 g	0,08	
		50 g	0,08	
		100 g	0,05	
		1 kg	0,01	
DIPEA, temp. amb., 12 h calentada después a 40-45 °C, 3 h	0,5	10 g	0,03	Agua añadida después de 12 h a temp. amb.
		10 g	0,05	
		50 g	0,09	
		100 g	0,07	

\*Analizado a 275 nm

- 15 Lo que sigue es un ejemplo de procedimiento para los experimentos descritos en la Tabla 3 anterior.

A una suspensión de Compuesto 2 (1,55 kg) en acetonitrilo (ACN; 10 L), se añadieron DIPEA (4 L) y agua (0,5 L). Se añadieron a la solución, Compuesto 1 (1 kg) y ACN (1 L) y se agitó la reacción durante aproximadamente 12 h a temperatura ambiente. Se calentó entonces la mezcla de reacción a aproximadamente 45 °C durante aproximadamente 2-6 h. Después de enfriar, se filtró el producto, se lavó con ACN (4 L) y se secó a vacío para dar el Compuesto 3 (1,1 kg). El análisis por HPLC demostró que este material contenía < 0,1 % de Compuesto 1.

20 Se llevaron a cabo experimentos para determinar el impacto de los niveles de Compuesto 1 residual sobre los niveles del Compuesto 4 que resultan durante la fabricación de SNS-595. Estos experimentos demostraron una correlación entre los niveles de Compuesto 1 en el Compuesto 3 y los niveles de Compuesto 4 en la sustancia SNS-595 resultante. Los experimentos a escala de laboratorio demostraron también que utilizando la sustancia  
25 Compuesto 3 que tiene < 0,1 % de Compuesto 1 se conseguía una sustancia SNS-595 con < 0,01 % de Compuesto 4. Los resultados de estos experimentos se resumen a continuación en la Tabla 4 y en la Figura 2.

Tabla 4. Impacto del Compuesto 1 residual en Compuesto 3 sobre los niveles de Compuesto 4 en SNS-595			
Entrada	Escala	Compuesto 1 (% en área)	Compuesto 4 (% en peso)
1	0,15 kg	0,50	0,04
2	0,75 kg	0,60	0,05

Entrada	Escala	Compuesto 1 (% en área)	Compuesto 4 (% en peso)
3	2,1 kg	0,64	0.04
4	5 kg	0,24	0,02
5	10 g	0,08	0,007
6	50 g	0,09	0,008
7	1 kg	0,01	< 0,005

Lo que sigue es un ejemplo de procedimiento para los experimentos descritos en la Tabla 4 anterior.

Se añadió Compuesto 3 (0,9 kg) (que tiene < 0,1 % de Compuesto 1) a una solución de hidróxido de sodio (0,14 kg) en agua (3,3 kg) y EtOH (0,16 L). Se agitó la mezcla durante aproximadamente 12 h y se filtró para separar los materiales insolubles. Se ajustó el pH del filtrado a 7,3-7,7 con ácido acético acuoso. Se calentó la mezcla resultante a aproximadamente 60 °C durante 2-4 h, se enfrió y se filtró. Se lavó la torta del filtro con agua, EtOH y se secó a vacío. El hidrato de SNS-595 resultante se suspendió en EtOH (20 L) a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 4 h, se enfrió y se filtró. Se lavó la torta del filtro con EtOH y se secó a 55-75 °C a vacío para dar la sustancia SNS-595 (0,66 kg) que tiene menos de 0,005 % de Compuesto 4 (Tabla 4, entrada 7).

De una manera similar, se llevaron a cabo experimentos para determinar el impacto de los niveles de Compuesto 1 residual sobre los niveles del Compuesto 5 en SNS-595. Estos experimentos demostraron una correlación entre los niveles de Compuesto 1 en el Compuesto 3 y los niveles de Compuesto 5 en SNS-595. Los resultados de estos experimentos se resumen a continuación en la Tabla 5 y Figura 3.

Entrada	Escala	Compuesto 1 (% en área)	Compuesto 5 (% en peso)
1	0,75 kg	0,60	0,106
2	2,1 kg	0,64	0,077
3	5 kg	0,24	0,028
4	50 g	0,3	0.019
5	50 g	0,2	0,016
6	50 g	0,1	0,011
7	50 g	0,1	0,011
8	1 kg	0,01	< 0,01

Ejemplo 4: Composición farmacéutica adecuada para inyección o perfusión intravenosa y determinación de impurezas de partículas

Un ejemplo ilustrativo de una composición farmacéutica de SNS-595 adecuada comprende: 10 mg de sustancia SNS-595 sustancialmente pura por mL de solución acuosa de sorbitol al 4,5 % que se ajusta a pH a 2,5 con ácido metanosulfónico. Un protocolo para preparar dicha solución incluye lo siguiente para preparar una presentación de 100 mg/10 mL: se añaden a agua destilada 100 mg de sustancia SNS-595 (preparada siguiendo los métodos descritos en esta memoria) y 450 mg de D-sorbitol; se completa el volumen hasta un volumen de 10 mL; y se ajusta el pH de la solución resultante a 2,5 con ácido metanosulfónico.

La composición de SNS-595 resultante estará esencialmente libre de partículas visibles y será estable.

Como se ha indicado antes, la presencia de partículas se puede determinar utilizando cualquier técnica conveniente. Por ejemplo, la presencia de partículas visibles se puede determinar según el método descrito en la Farmacopea Europea 5.0, Sección 2.9.20. Específicamente, se utiliza un aparato que tiene una estación de visualización que comprende (1) un panel negro mate de un tamaño apropiado mantenido en posición vertical; (2) un panel blanco no reflectante de un tamaño apropiado mantenido en posición vertical al lado del panel negro; y (3) un portalámparas ajustable provisto de una fuente de luz blanca protegida, adecuada, y de un difusor de luz adecuado (p.ej., un iluminador para visualización que contiene dos tubos fluorescentes de 13 W, cada uno de 525 mm de longitud). La intensidad de iluminación en el punto de visualización se mantiene entre 2000 lux y 3750 lux. Se separan las etiquetas adherentes del envase. Se lava y se seca la parte exterior del envase. Se agita suavemente el envase con movimientos circulares o se invierte asegurándose de que no se introducen burbujas de aire, y se observa el envase

durante aproximadamente 5 segundos en frente del panel blanco para determinar la presencia de partículas visibles. Se observa después el envase durante aproximadamente 5 segundos en frente del panel negro para determinar la presencia de partículas visibles. Si se detectan partículas visibles, por visualización enfrente de cualquier panel, se rechaza el correspondiente envase.

- 5 Además, se puede utilizar el ensayo de recuento de partículas por oscurecimiento de la luz descrito en la USP-NF Capítulo general 788. Específicamente, se utiliza un aparato adecuado basado en el principio de bloqueo de la luz que permite la determinación automática del tamaño de partículas y el número de partículas según su tamaño. Se calibra el aparato utilizando dispersiones de partículas esféricas de tamaños conocidos entre 10  $\mu\text{m}$  y 25  $\mu\text{m}$ , patrones de referencia para recuento de partículas según la USP. Estas partículas patrones se dispersan en agua libre de partículas. Se debe tener cuidado para evitar la agregación de partículas durante la dispersión.

10 El ensayo se realiza en condiciones que limitan las partículas, por ejemplo en una cabina de flujo laminar. El material de vidrio y el equipo de filtración usados se lavan muy cuidadosamente, excepto los filtros de membrana, con una solución detergente templada y se enjuagan con abundantes cantidades de agua para eliminar todas las trazas de detergente. Inmediatamente antes de su uso, se enjuaga el equipo de arriba a abajo, por fuera y después por dentro, con agua libre de partículas.

15 Se debe tener cuidado para no introducir burbujas de aire en la preparación a examinar, especialmente cuando se estén transfiriendo fracciones de la preparación al envase en el que se va a realizar la determinación. Para comprobar que el entorno es adecuado para el ensayo, que el material de vidrio se ha limpiado apropiadamente y que el agua a utilizar está libre de partículas, se debe realizar la siguiente prueba: determinar las partículas en 5 muestras de agua libre de partículas, cada una de 5 mL, según el método descrito a continuación. Si el número de partículas de 10  $\mu\text{m}$  o de mayor tamaño excede de 25 para los 25 mL reunidos, las precauciones tomadas para el ensayo no son suficientes. Se repiten las etapas preparatorias hasta que el entorno, el material de vidrio y el agua sean adecuados para el ensayo.

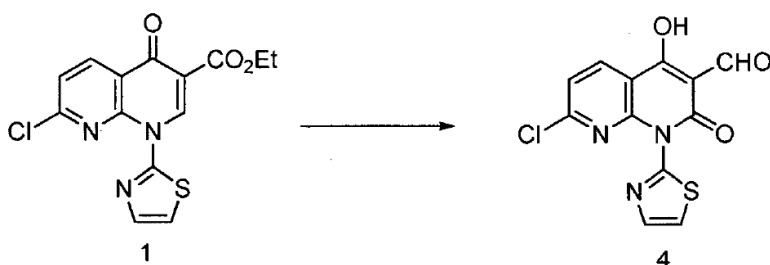
20 Se mezclan los contenidos de la muestra invirtiendo lentamente el envase 20 veces sucesivamente. Si es necesario, se separa cuidadosamente la tapa sellante. Las superficies exteriores de la abertura del recipiente se limpian utilizando un chorro de agua libre de partículas y se separa el cierre, evitando cualquier contaminación de los contenidos. Se eliminan las burbujas de gas por medios apropiados tal como dejando en reposo la muestra durante 2 min o mediante sonicación.

25 Para los productos parenterales de pequeño volumen, con menos de 25 mL en volumen, se reúnen los contenidos de 10 o más unidades en un recipiente limpio para obtener un volumen no inferior a 25 mL; la solución de ensayo se puede preparar mezclando los contenidos de un número adecuado de viales y diluyendo a 25 mL con agua libre de partículas o con un disolvente apropiado libre de partículas cuando el agua libre de partículas no es adecuada. Los productos parenterales que tienen un volumen de 25 mL o más se pueden analizar individualmente.

30 El número de muestras a ensayar es tal que permita realizar una evaluación estadística válida. Para preparaciones parenterales de gran volumen o para preparaciones parenterales de pequeño volumen que tienen un volumen de 25 mL o más, se pueden analizar menos de 10 unidades, basándose en un plan de muestreo apropiado.

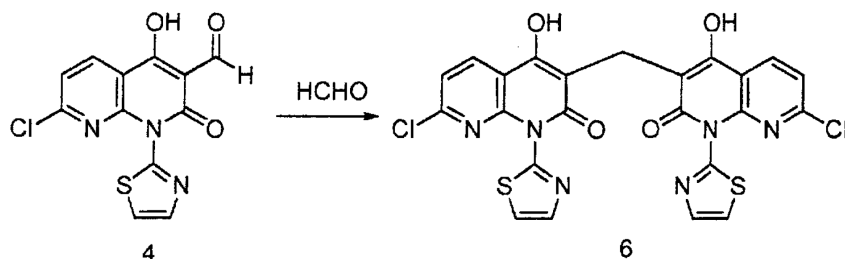
35 Se toman cuatro muestras del envase, cada una de no menos de 5 mL, y se cuentan las partículas que tienen cada una diámetros iguales o mayores de 10  $\mu\text{m}$  y 25  $\mu\text{m}$ . El resultado obtenido para la primera muestra se desprecia, y se calcula el número medio de partículas para la muestra.

40 Ejemplo 5: Síntesis del Compuesto 4



45 Se añadió Compuesto 1 (100 g; 1,0 eq.) a una solución de 25 g de LiOH-H<sub>2</sub>O (0,25 eq.) en 625 mL de agua y 125 mL de EtOH. Se mezcló la suspensión resultante y se agitó a 25-30 °C durante la noche. Se filtró después la mezcla de reacción y se lavó con 500 mL de agua y 500 mL de EtOH. Se secaron entonces los sólidos a 50 °C durante la noche con vacío para obtener el Compuesto 4. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9,95 (s, 1H), 8,5 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J= 4 Hz, 1H), 7,88 (d, J= 3,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 8,8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 193,0, 171,2, 162,0, 155,6, 153,7, 152,0, 140,9, 137,9, 124,4, 119,9, 110,9, 106,4; MS: m/z 310, 308 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 6: Síntesis del Compuesto 6



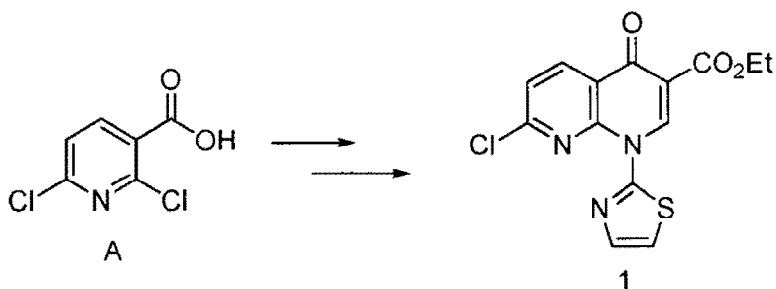
Se recogió el Compuesto 4 (10 g) en 500 mL de ácido acético. Se agitó la suspensión resultante durante 15 minutos (min) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la suspensión y se añadió después a un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 10 L que contenía 4,5 L de solución de formaldehído acuoso al 37 %. La suspensión resultante se agitó entonces a 60-62 °C durante la noche y se enfrió a 25-30 °C. Se filtró después la mezcla de reacción, y el polvo blanco resultante se secó a vacío a 25-30 °C durante la noche. Se resuspendió el sólido en 150 mL de ácido acético y se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Se filtró después la suspensión resultante, y se secaron los sólidos a vacío durante la noche para obtener el Compuesto 6. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,38 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H); MS: m/z 571, 573, 575 (M+H)<sup>+</sup>.

Se analizó el Compuesto 6 por microscopía de luz polarizada para evaluar su cristalinidad y hábito cristalino. El Compuesto 6 aparece como un polvo cristalino al microscopio de luz polarizada ya que presenta una fuerte birrefringencia. El hábito cristalino es el de placas de 50-100 μm, aisladas de ácido acético.

## Ejemplo 7: Preparación de la sustancia SNS-595 a partir de ácido 2,6-dicloronicotínico y N-Boc-3-pirrolina

## Preparación del Compuesto 1 a partir de ácido 2,6-dicloronicotínico

Se añadió una solución de carbonildiimidazol (CDI) (16,4 kg) en tetrahidrofurano (THF) a una suspensión de ácido 2,6-dicloronicotínico (Compuesto A) (16 kg) en THF. Después de aproximadamente 2 h, se añadieron malonato de etilo y potasio (EtO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>K) (19,4 kg), trietilamina (25,9 kg) y cloruro de magnesio (11,9 kg) y se agitó la reacción durante aproximadamente 24 h. Se sofocó la mezcla de reacción con HCl diluido y se extrajo con acetato de etilo. Se concentró la capa orgánica, se lavó con una mezcla de NaCl acuoso y NaHCO<sub>3</sub>. Se diluyó la capa orgánica con metilciclohexano y se secó por destilación a vacío. Se trató la solución con ortoformiato de trietilo (17,1 kg) y anhídrido acético (59 kg) a aproximadamente de 90 a 110 °C. Una vez que se consideró completa la reacción, se separó el exceso de anhídrido acético por destilaciones con metilciclohexano. Se trató el producto crudo con una solución de 2-aminotiazol (8,2 kg) en THF. Después de aproximadamente 2 h, se trató la mezcla de reacción con carbonato de potasio (13,6 kg) y se agitó la mezcla durante aproximadamente 6 h. Se precipitó el producto mediante la adición de agua, se aisló por filtración, se lavó con ACN-agua, ACN, y se secó para dar el Compuesto 1 (13,1 kg).



## Preparación de Compuesto 2 N-Boc-3-pirrolina

Éster terc-butílico del ácido (±)-3-bromo-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (2). (Tetrahedron Asymmetry, 12 (2002) 2989-2997)

Se añadió N-Boc-3-pirrolina B (296 g, 1,75 moles) a una suspensión de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (270 g, 0,94 moles) en acetonitrilo (ACN, 1800 mL) y agua (296 mL), a la vez que se mantenía la temperatura del recipiente de 0 a 10 °C. Después de la adición, se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó hasta que se comprobó que la reacción era completa (TLC o HPLC). Se sofocó la reacción por la adición de solución acuosa de tiosulfato de sodio al 5 % (600 mL) y se extrajo el producto con diclorometano (2 x 750 mL). La capa orgánica reunida se lavó con agua (300 mL) y salmuera (200 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro (75 g) y se concentró a presión reducida para dar el Compuesto B (450 g) que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

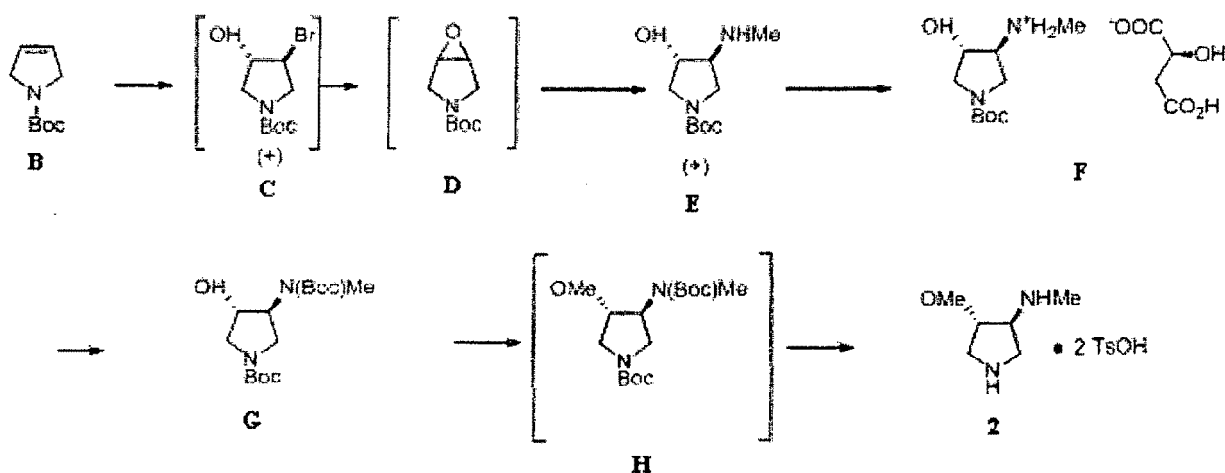


- 5 Éster terc-butílico del ácido 6-oxa-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (Compuesto D). Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (NaOH, 1,55 L, 2 N) al Compuesto C (450 g, 1,69 moles) y se agitó la reacción durante 2 h a aproximadamente temperatura ambiente. Se extrajo el producto con diclorometano (2 x 1,25 L) y la capa orgánica reunida se lavó con agua (2 x 750 mL) hasta pH neutro y después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Por evaporación a presión reducida se obtuvo el epóxido D (291,0 g).
- 10 Éster terc-butílico del ácido (±)-3-hidroxi-4-metilamino-pirrolidin-1-carboxílico (Compuesto E). Se añadió solución acuosa de metilamina (solución al 40 %, 812 mL, 3,8 mol) al epóxido D (140 g, 0,65 mol) a temperatura ambiente y se agitó la reacción hasta que fue completa. Se separó el exceso de metilamina por destilación a presión reducida. Se añadió éter diisopropílico (800 mL) al residuo obtenido, y se agitó la mezcla durante aproximadamente 30 min. Se filtró el sólido, se lavó con éter diisopropílico (200 mL) y después se secó para dar el Compuesto E (135 g).
- Éster terc-butílico del ácido (±)-3-hidroxi-4-metilamino-pirrolidin-1-carboxílico (Compuesto E), a partir del Compuesto C.
- Se trataron diez gramos (10 g) de bromhidrina (Compuesto C) con metilamina acuosa al 40 % (50 mL) y bicarbonato de sodio (3,1 g) a temperatura ambiente para dar el Compuesto E (8,5 g).
- 15 Resolución del éster terc-butílico del ácido (±)-3-hidroxi-4-metilamino-pirrolidin-1-carboxílico, utilizando ácido L-(-)-málico. Se disolvió el aminoalcohol (Compuesto E) (100 g, 0,46 moles) en una mezcla de acetona (600 mL) y agua (13 mL) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción a aproximadamente 40 °C y se añadió ácido L-(-)-málico (62 g, 0,48 moles). Se calentó la mezcla a aproximadamente 50 a 55 °C para formar una solución límpida y después se enfrió gradualmente a temperatura ambiente y después de 5 a 10 °C. Se filtraron los cristales formados, se lavaron con acetona (2 x 70 mL), y se secaron a presión reducida para dar la sal malato F (60 g, 37 %), con una relación de pureza, por HPLC quiral, de los enantiómeros S a R (S:R) = 100:0.
- 20 Se analizó una pequeña muestra en cuanto a pureza enantiomérica mediante la conversión a Compuesto G y analizando el Compuesto G resultante por HPLC quiral (Chiracel OD-H SC\522; fase móvil: hexanoTPA 95:5; 1 mL/min). El tiempo de retención para el enantiómero S es 7,725 min.
- 25 Resolución del éster terc-butílico del ácido (±)-3-hidroxi-4-metilamino-pirrolidin-1-carboxílico utilizando ácido (L)-(-)-piroglutámico. La resolución del Compuesto E (10 g) con ácido (L)-(-)-piroglutámico (3,58 g) en acetona (120 mL) y agua (4 mL) dio la sal piroglutamato (5,7 g). Por cristalización en acetona-agua se obtuvieron 4,2 g de la sal PGA con una relación 94:6 de diastereoisómeros. Por cristalización adicional en acetona-agua se obtuvo la sal PGA diastereoisoméricamente pura (2,3 g, > 99 % de).
- 30 Preparación del éster terc-butílico del ácido 3-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (Compuesto G) a partir de la sal de ácido L-(-)-málico (Compuesto F).
- A una mezcla de Compuesto F (57 g, 0,16 moles) en metanol (MeOH, 220 mL), se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (68,0 g, 0,49 moles) a temperatura ambiente. Se añadió Boc anhídrido (40 g, 0,18 moles) gota a gota a la mezcla de reacción durante aproximadamente 1 h y se agitó la mezcla de reacción hasta que la reacción fue completa (aproximadamente 2 h). Se separó el metanol por destilación a presión reducida a aproximadamente 55 a 60 °C, se añadió agua (150 mL) a la mezcla de reacción y se extrajo el producto con metil terc-butil éter (MTBE, 2 x 150 mL). Se lavó la capa orgánica reunida con agua (200 mL) y salmuera (100 mL), y después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Por concentración a presión reducida se obtuvo el Compuesto G como un sólido blanco (52 g).
- 35 Éster terc-butílico del ácido 3-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-4-metoxi-pirrolidin-1-carboxílico (Compuesto H).
- 40 Se agitó una suspensión de Compuesto G (52 g, 0,16 mol) en THF (150 mL) a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min y se enfrió de -10 a -15 °C. Se añadió lentamente una solución de hexametildisililamido de potasio (KHMDS, solución al 40 en THF, 144 mL, 0,256 mol) mientras se controlaba la temperatura entre -5 y -15 °C. Después de 15 min, se añadió sulfato de dimetilo (18,7 mL, 1,20 mol) gota a gota a la mezcla de reacción mientras se mantenía una temperatura entre -10 y 0 °C, y después se agitó la mezcla de reacción resultante a esta temperatura durante aproximadamente 30 min. Se sofocó la mezcla de reacción por adición de agua (100 mL), seguida por ácido acético (50 mL). Se extrajo el producto con metil terc-butil éter (2 x 150 mL). Se lavó la capa orgánica reunida con agua (100 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Por evaporación a presión reducida se obtuvo el Compuesto H como un aceite (54 g).
- 45 (+)-(4-Metoxi-pirrolidin-3-il)-metilamina (Compuesto 2), preparada utilizando ácido tolueno-4-sulfónico (2:1). A una solución de Compuesto H (54,0 g, 0,163 moles) en THF (180 mL) y MeOH (90 mL), se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (84 g, 0,442 moles) y se calentó la mezcla de reacción a 55-60 °C durante aproximadamente 5 h, a cuyo tiempo la desprotección fue completa. Después de enfriar a aproximadamente 40-45 °C, se añadieron 0,2 g de cristales de siembra de Compuesto 2 a la mezcla de reacción que dieron lugar a la cristalización inmediata. Se mantuvo la suspensión a 40-45 °C durante aproximadamente 30 minutos y después se enfrió gradualmente a 0-5 °C. después de agitación durante 2 h a 0-5 °C, se filtraron los sólidos, se lavaron con THF
- 50
- 55

(2 x 50 mL), y se secaron para dar la sal tosionato Compuesto 2 como un sólido blanco (66 g) con una pureza por HPLC = 98,9 %.

Las condiciones de HPLC fueron como sigue: Columna: Chiralcel AD - H, SC\523; fase móvil: Heptano: IPA (TFA al 0,5 %) = 85: 15; caudal: 1,0 mL/min, y tiempo de recorrido: 20 min.

- 5 El Compuesto 2 tiene un tiempo de retención de 12,66 min. El exceso enantiomérico de este material fue mayor que 99 % ee.



Preparación de la sustancia SNS-595 mediante reprocesado.

- 10 Se añade DIPEA (8,7 kg) a una suspensión de Compuesto 2 (8,0 kg) en ACN a aproximadamente 5 °C. Después de aproximadamente 15 min, se añade Compuesto 1 (5,0 kg) a la mezcla de reacción. Se calienta la mezcla de reacción a aproximadamente 45 °C durante aproximadamente 3 h, se enfría y se filtra el producto. Se lava la torta del filtro con ACN y se seca para dar el Compuesto 3.

- 15 A una solución de NaOH (0,8 kg) en agua (19,5 kg), se añaden Compuesto 3 (5,5 kg) y EtOH (0,5 kg). Se filtra la mezcla de reacción y se acidifica el filtrado a pH 7,3-7,7 mediante adición de ácido acético. Se calienta entonces la mezcla a aproximadamente 55-65 °C durante aproximadamente 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtra la mezcla de reacción y se lava con agua y después con EtOH. Se seca la torta del filtro a vacío. Se suspende el producto crudo en EtOH a aproximadamente 80 °C. Después de enfriar, se filtra el producto, se lava con EtOH y se seca para dar una mezcla de SNS-595.

- 20 A continuación, a una solución de NaOH (0,2 kg) en agua (4,8 kg), se añaden la mezcla de SNS-595 obtenida antes (1,49 kg) y EtOH (0,13 kg). Se filtra la mezcla de reacción y se acidifica el filtrado a pH 7,3-7,7 mediante la adición de ácido acético acuoso (preparado a partir de 0,9 kg de ácido acético y 2,9 kg de agua). Se calienta entonces la mezcla a aproximadamente 55-65 °C durante aproximadamente 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtra la mezcla de reacción y se lava con agua y después con EtOH. Se seca la torta del filtro a vacío. Se suspende el producto crudo en EtOH a aproximadamente 80 °C. Después de enfriar, se filtra el producto, se lava con EtOH y se seca para dar la sustancia SNS-595.

Preparación de sustancia SNS-595 mediante N,N-diisopropiletilamina húmeda

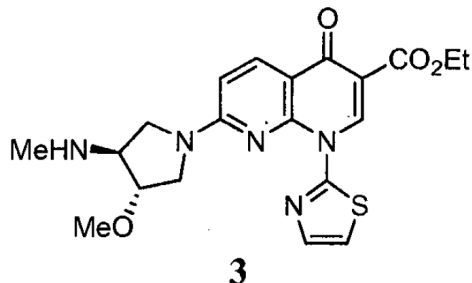
- 30 A una suspensión de Compuesto 2 (1,55 kg) en acetonitrilo (ACN; 10 L), se añadieron diisopropiletilamina (DIPEA; 4 L) y agua (0,5 L). Se añadieron a la solución, Compuesto 1 (1 kg) y acetonitrilo (1 L) y se agitó la reacción durante aproximadamente 12 h a temperatura ambiente. Se calentó entonces la mezcla de reacción a aproximadamente 45 °C durante aproximadamente 2-6 h. Después de enfriar, se filtró el producto, se lavó con ACN (4 L) y se secó a vacío para dar el Compuesto 3 (1,1 kg). El análisis por HPLC demostró que este material contenía < 0,1 % de Compuesto 1.

- 35 A una solución de NaOH (0,135 kg) en agua (3,3 L), se añadieron Compuesto 3 sustancialmente puro (0,9 kg) y EtOH. Una vez que la hidrólisis fue completa, se filtró la mezcla de reacción y se acidificó el filtrado a pH 7,3-7,7 mediante adición de ácido acético acuoso. Se calentó entonces la mezcla de reacción a aproximadamente 55-65 °C durante aproximadamente 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción y se lavó con agua y después con EtOH. Se secó la torta del filtro a vacío. Se suspendió el producto crudo en EtOH a aproximadamente 80 °C. Después de enfriar, se filtró el producto, se lavó con EtOH y se secó para dar la sustancia SNS-595 (0,66 kg).

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento para preparar una sustancia SNS-595, que comprende:

(a) hacer reaccionar el Compuesto 3



5 con una primera base acuosa seguido por neutralización para obtener un hidrato primario de SNS-595;

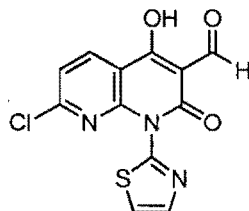
(b) deshidratar el hidrato primario de SNS-595 de la etapa (a) y hacer reaccionar el producto deshidratado con una segunda base acuosa seguido por neutralización para obtener un hidrato secundario de SNS-595; y

(c) deshidratar el hidrato secundario de SNS-595 obtenido en la etapa (c) para obtener la sustancia SNS-595.

10 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde la primera y la segunda base acuosa se seleccionan de hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, e hidróxido de litio; las neutralizaciones de las etapas (a) y (b) se llevan a cabo con ácido acético; y la deshidratación de las etapas (b) y (c) se lleva a cabo con etanol.

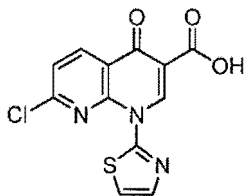
3. El procedimiento de la reivindicación 2, en donde la primera y la segunda base acuosa son hidróxido de sodio.

4. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la sustancia SNS-595 obtenida en la etapa (c) comprende 0 a 0,01 % de Compuesto 4



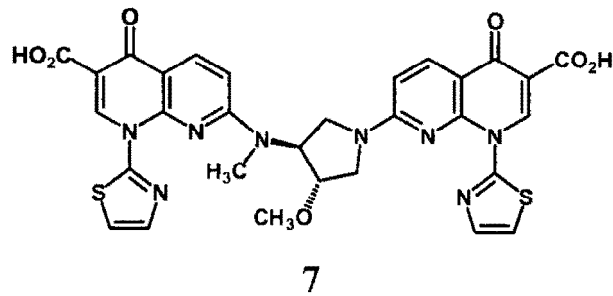
15 basado en el peso total de la sustancia SNS-595.

5. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la sustancia SNS-595 obtenida en la etapa (c) comprende 0 a 0,02 % de Compuesto 5



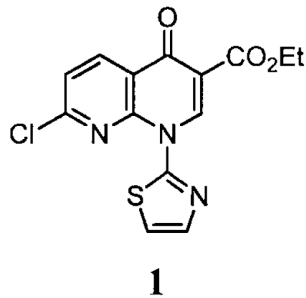
20 basado en el peso total de la sustancia SNS-595.

6. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la sustancia SNS-595 obtenida en la etapa (c) comprende 0 a 0,01 % de Compuesto 7

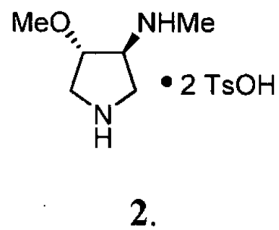


basado en el peso total de la sustancia SNS-595.

7. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el Compuesto 3 se obtiene por la reacción del Compuesto 1

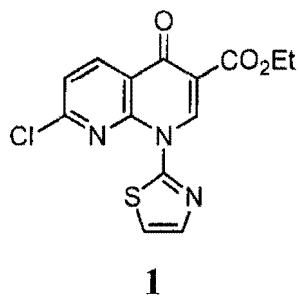


5 con el Compuesto 2

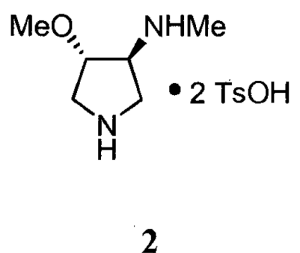


8. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende:

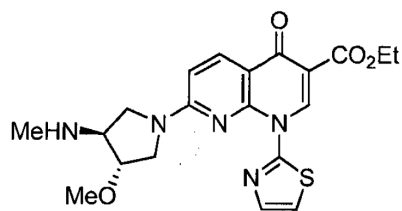
(a) hacer reaccionar el Compuesto 1



10 con el Compuesto 2



en presencia de DIPEA y agua para obtener el Compuesto 3



**3;**

- (b) hacer reaccionar el Compuesto 3 con una primera base acuosa seguido por neutralización para obtener un hidrato primario de SNS-595;
- (c) deshidratar el hidrato primario de SNS-595 obtenido en la etapa (a) para obtener la sustancia SNS-595;
- 5 (d) hacer reaccionar la sustancia SNS-595 de la etapa (c) con una segunda base acuosa seguido por neutralización para obtener un hidrato secundario de SNS-595; y
- (e) deshidratar el hidrato secundario de SNS-595 obtenido en la etapa (d) para obtener la sustancia SNS-595.

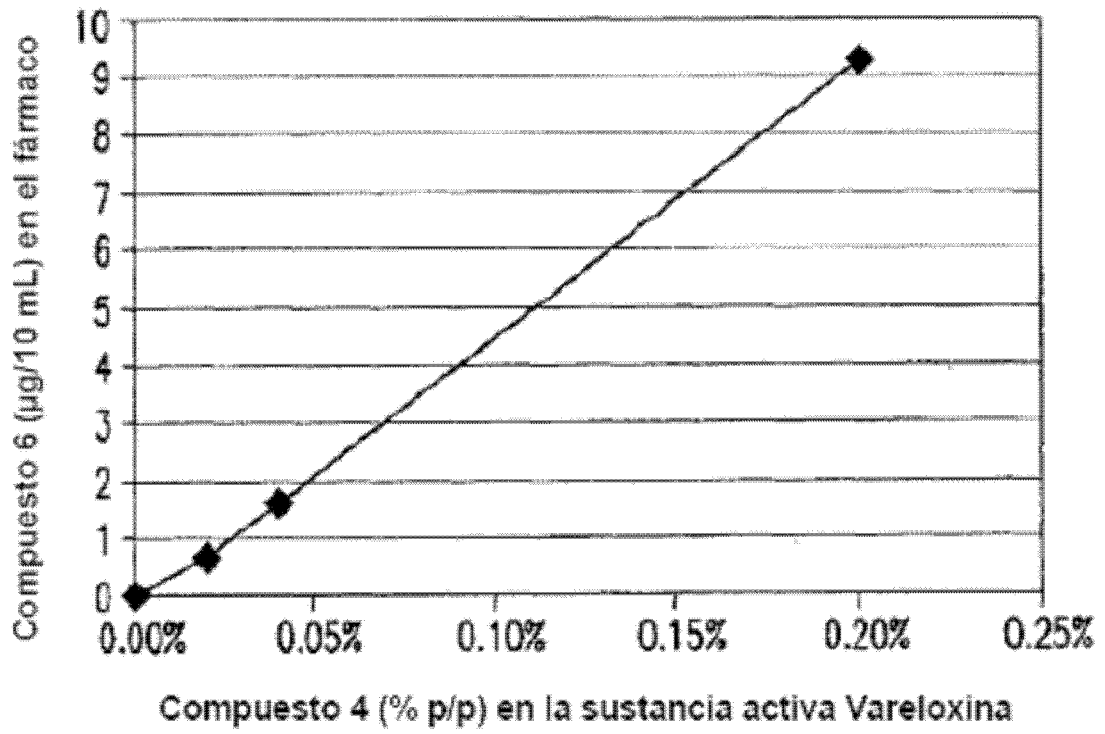


FIG.1

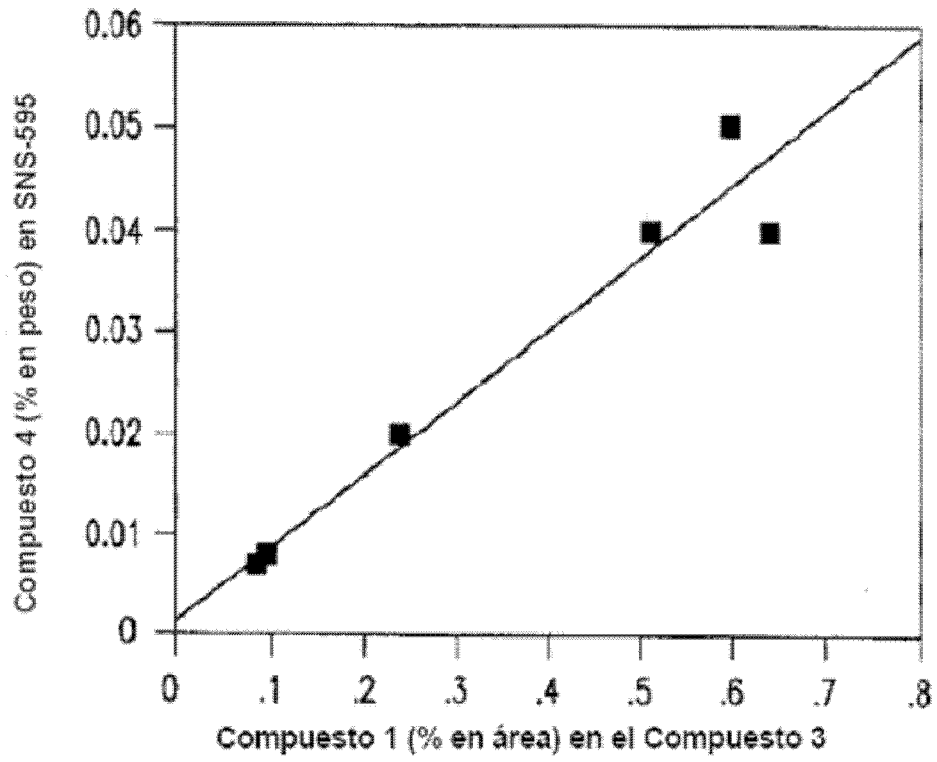


FIG.2

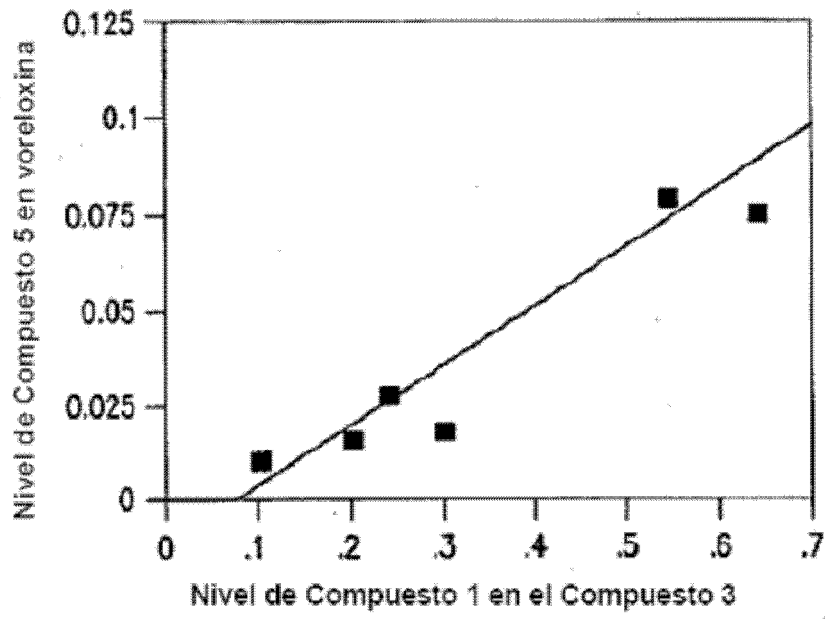


FIG.3