

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 093**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 207/14** (2006.01)

**A61K 31/4375** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.12.2009 PCT/US2009/069645**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.07.2010 WO10078294**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.12.2009 E 09796587 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017 EP 2382214**

54 Título: **Método de preparación del ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico**

30 Prioridad:

**31.12.2008 US 141856 P**

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

**12.12.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SUDHAKAR, ANANTHA;  
SUBRAMANI, TAMILARASAN;  
RAHUMAN, MOHAMED SHEIK MOHAMED  
MUJEEBUR y  
SUBBIAH, RAMAR**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 646 093 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

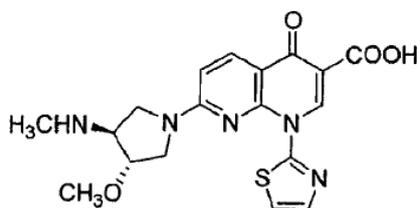
Método de preparación del ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico

## 2. Campo de la invención

- 5 Se proporcionan en este documento métodos para preparar el ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico, métodos para preparar productos intermedios útiles en la preparación del compuesto, y métodos para usar los productos intermedios en la preparación de SNS-595.

## 3. Antecedentes de la invención

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



también se conoce como SNS-595 o AG-7352. El Consejo de Nombres Adoptados de los Estados Unidos (USANC) ha asignado el nombre "Voreloxin" a este compuesto.

- 15 El SNS-595 es conocido por su actividad antitumoral (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 varios tipos de cáncer con SNS-595 se ha propuesto en la literatura y ha mostrado actividad preclínica contra varias líneas celulares de cáncer y xenoinjertos. Se han publicado diversos regímenes de dosificación para el uso de este compuesto. Por ejemplo, véanse las publicaciones de solicitud de patente de EE.UU. Nos. 2005-0203120 A1; 2005-0215583 A1 y 2006-0025437 A1. El SNS-595 se está probando actualmente en ensayos clínicos para evaluar la seguridad y la eficacia en pacientes humanos con cáncer y ha demostrado actividad clínica contra la leucemia mieloide aguda y el cáncer de ovario.

- 20 El SNS-595 se puede preparar usando técnicas conocidas por los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos. No. 5.817.669, emitida el oct. 6, 1998, Solicitud de Patente Japonesa No. Hei 10-173986, publicada el 26 Jun., 1998, el documento WO 2007/146335, Tsuzuki et al., J. Med. Chem., 47: 2097-2106, 2004 y Tomita et al., J. Med. Chem., 45: 5564-5575, 2002.

Los métodos convencionales para preparar SNS-595 pueden producir composiciones que comprendan otros compuestos que resulten de reacciones secundarias que ocurren durante el proceso de síntesis del SNS-595 o son reactivos que permanecen sin reaccionar.

- 30 La solicitud de patente internacional WO 2007/146335, publicada el 21 de diciembre de 2007, describe la preparación de una composición que comprende SNS-595 y el ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-amino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico, que se describe en la misma como un compuesto "N-desmetilo". Los datos se presentan indicando que el compuesto de N-desmetilo se muestra activo en un ensayo de citotoxicidad. El compuesto de N-desmetilo es un producto secundario importante del enfoque convencional para sintetizar SNS-595.

- 35 Tsuzuki et al., Tetrahedron Asymmetry, 2001, vol. 12, no 21, pp. 2989-2997 describen tres métodos sintéticos para la preparación de (3S,4S)-3-metoxi-4-metilaminopirrolidina, que se usa como un intermedio en la síntesis del ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico. Uno de los métodos sintéticos incluye una separación diastereomérica de (±)-trans-1-terc-butoxicarbonil-3-hidroxi-4-metilaminopirrolidina (compuesto (±)-4) mediante N-acilación con un aminoácido, ya que, como se anuncia por los autores, los intentos de resolver (±)-4 con los agentes de resolución no tuvieron éxito.

Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de métodos mejorados para preparar SNS-595 sustancialmente libre de contaminantes, para proporcionar el compuesto en una forma sustancialmente pura, adecuada para la formulación en composiciones farmacéuticas para el tratamiento del cáncer sin necesidad de pasos de purificación laboriosos.

## 4. Sumario

- 45 Aunque se sabe que existen ciertos subproductos en la preparación del SNS-595, es importante reducir la cantidad de estos en el producto farmacéutico final. Dado que los pacientes con cáncer se someten a quimioterapia y

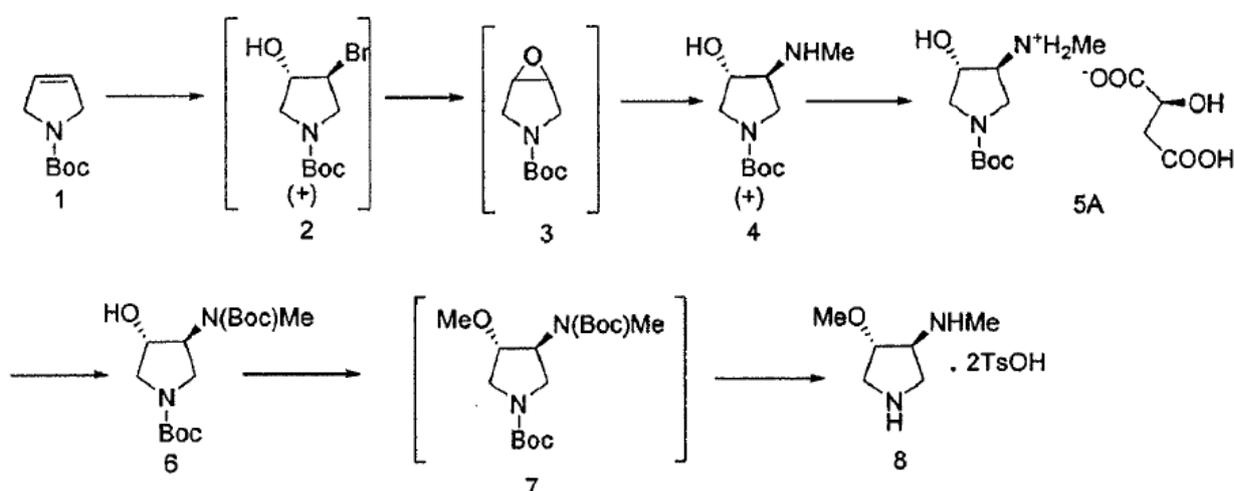
radiación importantes y pueden a menudo tener sistemas inmunológicos comprometidos, es beneficioso administrar medicamentos altamente puros a los pacientes con cáncer. Además, para la administración parenteral, la pureza y el porcentaje del fármaco administrado son extremadamente importantes porque el fármaco ingresa directamente en el torrente sanguíneo. Como resultado, se describen en este documento procesos que pueden producir SNS-595 sustancialmente puro. Además, los procesos proporcionados pueden ampliarse a la fabricación comercial del SNS-595 sustancialmente puro.

En una realización, se proporciona en este documento un proceso para preparar intermediarios requeridos en la preparación de SNS-595.

En ciertas realizaciones, se proporcionan en este documento procesos para la preparación de SNS-595. En ciertas realizaciones, los procesos proporcionados en la presente proporcionan composiciones que comprenden SNS-595 y N-desmetil-SNS-595. En una realización, se proporciona en este documento un proceso para preparar productos intermediarios útiles en la preparación de SNS-595.

En una realización, se proporciona en este documento un proceso para preparar SNS-595 como se ilustra en los Esquemas 1 y 2.

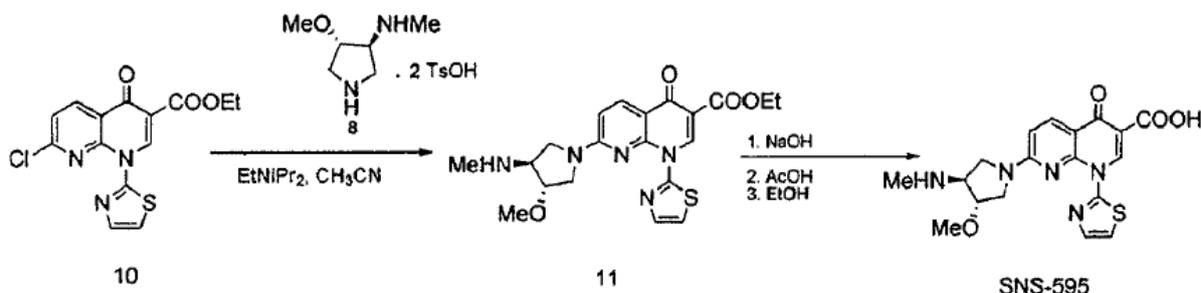
Esquema 1



En esta ruta, el Compuesto 4 se obtiene mediante apertura nucleofílica de epóxido (Compuesto 3) mediante metilamina, eliminando de este modo las impurezas resultantes de la metilación incompleta. En ciertas realizaciones, el Compuesto 2 se convierte directamente en el Compuesto 4 por tratamiento con metilamina y una base, tal como bicarbonato de sodio. El compuesto 4 se resuelve por reacción con un ácido quiral, tal como ácido L-(-)-málico o ácido L-(-)-piroglutámico para formar una sal quiral.

El compuesto 8, preparado de acuerdo con el Esquema 1 o de otro modo, se hace reaccionar luego con éster etílico del ácido 7-cloro-4-oxo-1-tiazol-2-il-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico para obtener SNS-595 como se ilustra en el Esquema 2.

Esquema 2



En ciertas realizaciones, los procedimientos proporcionados en este documento producen composiciones que comprenden al menos aproximadamente el 99,5% de SNS-595 y menos de aproximadamente el 0,5% de impurezas en peso total de la composición, en donde el porcentaje se basa en el peso total de la composición. En ciertas realizaciones, las composiciones comprenden al menos aproximadamente el 99,5% de SNS-595 y menos de

aproximadamente el 0,5% de N-desmetil-SNS-595 en peso total de la composición, en donde cada uno de los porcentajes se basa en el peso total de la composición. En ciertas realizaciones, las composiciones comprenden al menos aproximadamente el 99,5% de SNS-595 y menos de aproximadamente el 0,5% de O-desmetil-SNS-595 en peso total de la composición, en donde cada uno de los porcentajes se basa en el peso total de la composición. En ciertas realizaciones, las composiciones comprenden al menos aproximadamente el 99,5% de SNS-595 y menos de aproximadamente el 0,5% de O-desmetil-SNS-595 total y N-desmetil-SNS-595 en peso total de la composición, en donde cada uno de los porcentajes está basado en el peso total de la composición. En ciertas realizaciones, las composiciones comprenden al menos aproximadamente el 99,5% de SNS-595 y menos de aproximadamente el 0,5% de N,O-bisdesmetil-SNS-595 por el peso total de la composición, en donde cada uno de los porcentajes se basa en el peso total de la composición. En ciertas realizaciones, las composiciones comprenden al menos aproximadamente el 99,5% de SNS-595 y menos de aproximadamente el 0,5% de O-desmetil-SNS-595 total, N-desmetil-SNS-595 y N,O-bisdesmetil-SNS-595 por el peso total de la composición, en donde cada uno de los porcentajes se basa en el peso total de la composición.

En ciertas realizaciones, se proporciona en este documento un procedimiento de ampliación para preparar SNS-595 sustancialmente puro.

Las composiciones son útiles para el tratamiento, la prevención o el control de uno o más cánceres en un ser humano u otro sujeto.

También se describen en este documento composiciones farmacéuticas que comprenden SNS-595 sustancialmente puro para el tratamiento del cáncer. Los tipos de cánceres que pueden tratarse, prevenirse o controlarse usando los métodos proporcionados en este documento incluyen, pero no se limitan a, tumores sólidos y tumores transmitidos por la sangre.

También se proporcionan métodos de preparación de las composiciones y compuestos descritos en este documento. En ciertas realizaciones proporcionadas en el presente documento, son intermedios útiles para preparar el SNS-595.

## 5. Descripción detallada

### 5.1. Definiciones

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende cualquier experto en la técnica. En el caso de que exista una pluralidad de definiciones para un término en este documento, prevalecerán aquellos en esta sección a menos que se indique lo contrario.

Como se usa en este documento, "grupo protector" es cualquiera de los grupos protectores bien reconocidos para grupos activos en una molécula. En los procesos descritos en este documento, los grupos libres incluyen, hidroxilo, amino y carboxi. Los grupos protectores ejemplares incluyen, pero no se limitan a, benciloxycarbonilo, t-butoxicarbonilo, y similares. Como se usa en este documento, "reacción de protección" se refiere a una reacción en la que un grupo activo se bloquea con un grupo protector para evitar reacciones no deseadas con el grupo activo. Como se usa en este documento, "proteger" se refiere al bloqueo de un grupo activo en un compuesto con grupo protector para evitar reacciones no deseadas con el grupo activo. Como se usa en este documento, "reacción de desprotección" se refiere a una reacción en la que el grupo protector se elimina para regenerar el grupo activo. Como se usa en este documento, "desproteger" se refiere a la eliminación de un grupo protector en un compuesto para regenerar el grupo activo. Por ejemplo, el grupo protector de t-butoxicarbonilo puede eliminarse de un grupo amino mediante reacción con reactivos desprotectores tales como HCl/MeOH, trimetilsilano o ácido p-toluensulfónico monohidrato.

Como se usa en este documento, la "apertura de epóxido" se refiere a una reacción en la que se abre un anillo de epóxido con un nucleófilo, tal como una amina primaria, por ejemplo metilamina, para producir un compuesto que contiene un grupo hidroxilo libre.

Como se usa en el presente documento, "metilación" se refiere a una reacción en la que un grupo hidroxilo o amina libre experimenta una reacción con un agente metilante en el que un hidrógeno se reemplaza por un grupo metilo. La reacción de metilación se puede lograr con, por ejemplo, sulfato de dimetilo.

Como se usa en el presente documento, "metilación" se refiere a la sustitución de un hidrógeno en un grupo hidroxilo o amina por un grupo metilo a través de una reacción con un agente metilante. La reacción de metilación se puede lograr con, por ejemplo, sulfato de dimetilo.

Como se usa en este documento, la "resolución" o la "resolución quiral" se refiere a un proceso para la separación de compuestos racémicos en sus enantiómeros.

Como se usa en este documento, "resolver" se refiere a la separación de un compuesto racémico en sus enantiómeros.

Como se usa en este documento, "escala comercial" o "escala de proceso" se refiere a un proceso para SNS-595 que produce más de 1 kilogramo de SNS-595.

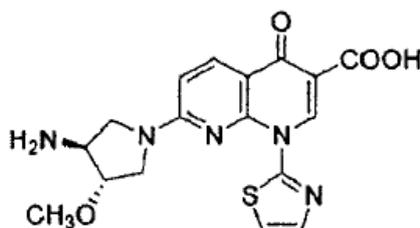
Como se usa en este documento, "impureza" se refiere a especies químicas distintas del ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico.

5 Tal como se usa en este documento, "SNS-595" significa el ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico, así como cualquier forma iónica, sales, solvatos, por ejemplo, hidrato u otras formas de ese compuesto, incluidas sus mezclas. Por lo tanto, las composiciones que comprenden SNS-595 pueden incluir el ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico o una forma iónica de la misma, sal, solvato, por ejemplo, hidrato u otra forma del compuesto. En algunas realizaciones, SNS-595 se proporciona como una sal farmacéuticamente aceptable.

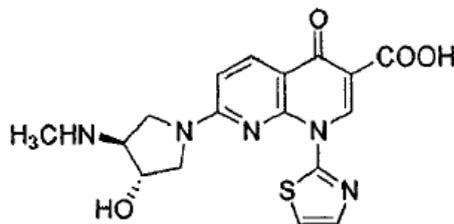
15 Tal como se usa en este documento, "sustancia SNS-595" significa una composición que consiste esencialmente en el ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico, que incluye menos del 0,5% (en masa) de cualquier otro compuesto individual o impureza basado en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, el procedimiento químico proporcionado en este documento permite la síntesis a escala kilogramo de la sustancia SNS-595 que incluye menos del 0,3%, menos del 0,2%, menos del 0,1% o menos del 0,05% del ácido 1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-amino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico, en donde cada uno de los porcentajes se basa en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, el procedimiento químico proporcionado en este documento permite la síntesis a escala kilogramo de la sustancia SNS-595 que incluye menos del 0,3%, menos del 0,2%, menos del 0,1% o menos del 0,05% del ácido 1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-oxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico, en donde cada uno de los porcentajes se basa en el peso total de la composición. En algunas realizaciones, el procedimiento químico proporcionado en este documento permite la síntesis a escala kilogramo de la sustancia SNS-595 que incluye menos del 0,3%, menos del 0,2%, menos del 0,1% o menos del 0,05% del ácido 1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-amino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico y del ácido 1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-oxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico, en donde cada uno de los porcentajes se basa en el peso total de la composición.

20 Tal como se usa en este documento, "Ingrediente Activo SNS-595" o "SNS-595 API (Ingrediente Farmacéutico Activo)" significa una composición que comprende el ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico y menos de 0,1% del ácido 1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-amino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico y/o el ácido 1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-oxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico, donde el porcentaje se basa en el peso total de la composición.

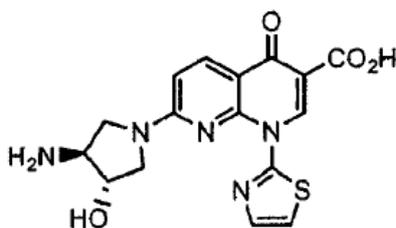
25 Tal como se usa en este documento, "N-desmetil-SNS-595" se refiere al ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-amino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico y tiene la siguiente estructura química:



35 "O-desmetil-SNS-595" se refiere al ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-hidroxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico y tiene la siguiente estructura química:



40 "N,O-bisdesmetil-SNS-595" se refiere al ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-hidroxi-4-amino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico y tiene la siguiente estructura química:



Tal como se usa en este documento, "producto SNS-595" significa una composición acuosa de SNS-595 que comprende aproximadamente 10 mg/ml de API SNS-595, aproximadamente 45 mg/ml de D-sorbitol, y un ácido orgánico, preparado en agua, en el cual el pH de la composición es aproximadamente 2,3-2,7. En algunas realizaciones, el ácido orgánico es el ácido metanosulfónico. En algunas realizaciones, el pH del Producto SNS-595 es de aproximadamente 2,5. En algunas realizaciones, el producto SNS-595 es estéril.

Como se usa en este documento, "composición" se refiere a una composición de SNS-595 e impurezas que tienen una estructura de ácido tiazolil-oxo-naftiridina-3-carboxílico. Tales impurezas incluyen N-desmetil-SNS-595, O-desmetil-SNS-595 y N,O-bisdesmetil-SNS-595.

Según se usa en este documento, la expresión "sustancialmente puro" con respecto al SNS-595 se refiere a una composición que incluye al menos aproximadamente 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% o hasta aproximadamente 100% en peso de SNS-595, el resto que comprende otras especies químicas. La pureza de SNS-595 proporcionada en este documento puede determinarse mediante métodos estándar de análisis, tales como cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC), utilizados por los expertos en la técnica para evaluar dicha pureza. En ciertas realizaciones, SNS-595 es lo suficientemente puro como para que una purificación adicional no altere de forma detectable las propiedades físicas y químicas, tales como la actividad biológica, del compuesto.

Tal como se usa en la presente memoria, "SNS-595 enantioméricamente puro" se refiere a SNS-595 que está sustancialmente libre del ácido (-)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico (es decir, en exceso enantiomérico). En otras palabras, SNS-595 está sustancialmente libre del ácido (-)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico y, por lo tanto, en exceso enantiomérico de la forma "-". La expresión "enantioméricamente puro" o "enantiómero puro" denota que el compuesto comprende más de aproximadamente 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5, 99,6%, 99,7%, 99,8% o 99,9% en peso del ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico.

Tal como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a aliviar o reducir la gravedad de una enfermedad o un síntoma asociado con la enfermedad o afección que se está tratando.

Tal como se usa en este documento, "prevenir", "prevención" y otras formas de la palabra incluyen la inhibición de la aparición o progresión de una enfermedad o trastorno o un síntoma de la enfermedad o trastorno particular. Los pacientes con antecedentes familiares de cáncer son candidatos para regímenes preventivos. Generalmente, en el contexto del cáncer, el término "prevenir" se refiere a la administración del fármaco antes de la aparición de los signos o síntomas del cáncer, particularmente en pacientes con riesgo de cáncer.

Tal como se usa en este documento, y a menos que se indique lo contrario, el término "control" abarca la prevención de la recurrencia de la enfermedad o trastorno particular en un paciente que lo ha sufrido, alargando el tiempo que un paciente que sufrió la enfermedad o trastorno permanece en remisión, reduciendo las tasas de mortalidad de los pacientes, y/o manteniendo una reducción en la severidad o evitación de un síntoma asociado con la enfermedad o condición que se está controlando.

Según se usa en este documento, "sujeto" significa un animal, típicamente un mamífero, incluido un ser humano. Como se usa en este documento, "paciente" significa un sujeto humano.

Como se usa en este documento, el término "cáncer" incluye, pero no se limita a, tumores sólidos y tumores transmitidos por la sangre. El cáncer puede ser un carcinoma o un sarcoma. El cáncer puede ser un tumor maligno hematológico, tal como una leucemia, un linfoma (por ejemplo, un linfoma no Hodgkin, un linfoma de Hodgkin) o un mieloma. La leucemia puede ser la leucemia linfocítica crónica, la leucemia mieloide crónica, la leucemia linfocítica aguda, la leucemia mielógena aguda y la leucemia mieloblástica aguda. El cáncer puede comprender un tumor sólido. El cáncer puede ser un cáncer de vejiga, cáncer cerebral (p. ej., astrocitoma, glioma, meningioma, neuroblastoma u otros), cáncer de hueso (p. ej., osteosarcoma), cáncer de mama, cáncer cervical, colangiocarcinoma, cáncer del tracto digestivo (por ejemplo, cáncer oral, esofágico, de estómago, de colon o de recto), cáncer de cabeza y cuello, leiomiomasarcoma, liposarcoma, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (células pequeñas o no pequeñas), melanoma, mesotelioma, mieloma, cáncer nasofaríngeo, cáncer neuroendocrino, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer renal, rabdomiosarcoma, cáncer de glándulas salivales, cáncer de piel, carcinoma de células fusiformes, cáncer testicular, cáncer de tiroides o cáncer de útero (p. ej., cáncer

de endometrio). El cáncer puede recaer después de una terapia previa, o refractaria a la terapia convencional. El cáncer puede diseminarse o ser metastásico.

5 Tal como se usa en este documento, la expresión "condición precancerosa" significa una afección, crecimiento de tejido anormal o lesión que tiende o es probable que se vuelva cancerosa. Las condiciones precancerosas incluyen, por ejemplo, queratosis actínica, pólipos adenomatosos del colon, displasia cervical y trastornos hematológicos antecedentes tales como mielofibrosis, anemia aplásica, hemoglobinuria paroxística nocturna, policitemia vera y síndrome mielodisplásico.

Tal como se usa en este documento, el término "recaída" significa un retorno de los signos o síntomas del cáncer en un sujeto que ha tenido una mejoría previa o remisión del cáncer como resultado de una terapia contra el cáncer.

10 Como se usa en este documento, el término "refractario" significa que el cáncer es o se vuelve resistente a una terapia contra el cáncer.

15 Según se usa en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, las expresiones "cantidad terapéuticamente efectiva" y "cantidad efectiva" de un compuesto se refieren a una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento, prevención y/o tratamiento de una enfermedad, para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o el trastorno a tratar. Las expresiones "cantidad terapéuticamente efectiva" y "cantidad efectiva" pueden abarcar una cantidad que mejora la terapia general, reduce o evita los síntomas o causas de la enfermedad o trastorno o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

20 Tal como se usa en este documento y a menos que se indique lo contrario, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" incluye, pero no se limita a, una sal de un grupo ácido o básico que puede estar presente en los compuestos proporcionados en este documento. Bajo ciertas condiciones ácidas, el compuesto puede formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos son aquellos que forman sales que comprenden aniones farmacológicamente aceptables que incluyen, pero no se limitan a, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, bromuro, yoduro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estelato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidroxinaftoato, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, metanosulfonato (mesilato), metilsulfato, muscato, napsilato, nitrato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, trietioduro y pamoato. Bajo ciertas condiciones básicas, el compuesto puede formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos no limitantes de tales sales incluyen sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y, particularmente, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, zinc, potasio y hierro.

35 Como se usa en la presente memoria y a menos que se indique lo contrario, el término "hidrato" significa SNS-595 o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes. Los hidratos de SNS-595 pueden ser cristalinos o no cristalinos.

Tal como se usa en este documento y a menos que se indique lo contrario, el término "solvato" significa un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de disolvente con un compuesto proporcionado en este documento. El término "solvato" incluye hidratos (por ejemplo, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, y similares). Los solvatos de SNS-595 pueden ser cristalinos o no cristalinos.

40 Tal como se usa en este documento, la frase transicional "que consiste esencialmente en" limita el alcance de una reivindicación a los materiales especificados y aquellos que no afectan materialmente las características básicas y nuevas de la materia reivindicada.

45 Los términos "co-administración" y "en combinación con" incluyen la administración de dos agentes terapéuticos (por ejemplo, SNS-595 o una composición provista en este documento y otro agente o segundo agente anticáncer) ya sea simultáneamente, concurrentemente o secuencialmente sin límites de tiempo específicos. Ambos agentes pueden estar presentes en la célula o en el cuerpo del paciente al mismo tiempo o ejercer su efecto biológico o terapéutico al mismo tiempo. Los dos agentes terapéuticos pueden estar en la misma composición o forma de dosificación unitaria. Los dos agentes terapéuticos pueden estar en composiciones separadas o formas de dosificación unitaria.

50 La expresión "agente de cuidado de apoyo" se refiere a cualquier sustancia que trata, previene, controla, reduce o evita un efecto adverso o no deseado del tratamiento SNS-595.

## 5.2 Compuestos y composiciones

55 En ciertas realizaciones, se proporcionan en este documento procesos para la preparación de SNS-595. En ciertas realizaciones, los procedimientos proporcionados en este documento producen la sustancia SNS-595. En ciertas realizaciones, los procedimientos proporcionados en este documento producen composiciones que comprenden SNS-595, N-desmetil-SNS-595 y O-desmetil-SNS-595. En ciertas realizaciones, los procesos proporcionados en la

- presente proporcionan composiciones que comprenden SNS-595 sustancialmente puro. En ciertas realizaciones, los procedimientos proporcionados en este documento producen composiciones que consisten esencialmente en SNS-595, N-desmetil-SNS-595 y O-desmetil-SNS-595. En ciertas realizaciones, los procesos proporcionados en la presente proporcionan composiciones que comprenden SNS-595 y N-desmetil-SNS-595. En ciertas realizaciones, los procedimientos proporcionados en el presente documento producen composiciones que consisten esencialmente en SNS-595 y N-desmetil-SNS-595. En ciertas realizaciones, los procesos proporcionados en este documento producen composiciones que comprenden SNS-595 y O-desmetil-SNS-595. En ciertas realizaciones, los procesos proporcionados en el presente documento producen composiciones que consisten esencialmente en SNS-595 y O-desmetil-SNS-595. En ciertas realizaciones, los procedimientos proporcionados en este documento producen composiciones que comprenden SNS-595 y N,O-bisdesmetil-SNS-595. En ciertas realizaciones, los procesos proporcionados en este documento producen composiciones que consisten esencialmente en SNS-595 y N,O-bisdesmetil-SNS-595. En ciertas realizaciones, los procedimientos proporcionados en el presente documento producen composiciones que consisten esencialmente en SNS-595, N-desmetil-SNS-595, O-desmetil-SNS-595 y N,O-bisdesmetil-SNS-595.
- En ciertas realizaciones, las composiciones proporcionadas en este documento consisten esencialmente en al menos aproximadamente el 99,5% de SNS-595 y menos de aproximadamente el 0,5% de impurezas en peso total de la composición, en donde cada uno de los porcentajes se basa en el peso total de la composición. En ciertas realizaciones, las composiciones proporcionadas en este documento consisten esencialmente en al menos aproximadamente el 99,5% de SNS-595 y menos de aproximadamente el 0,5% de N-desmetil-SNS-595 en peso total de la composición, en donde cada uno de los porcentajes se basa en el peso total de la composición. En una realización, se proporciona en este documento una composición que consiste esencialmente en al menos un 99,9% de SNS-595 y menos de aproximadamente un 0,1% de N-desmetil-SNS-595. En una realización, se proporciona en este documento una composición que consiste esencialmente en al menos un 99,95% de SNS-595 y menos de aproximadamente un 0,05% de N-desmetil-SNS-595. En una realización, la composición consiste esencialmente en al menos aproximadamente el 99,96%, al menos aproximadamente el 99,97%, al menos aproximadamente el 99,98%, al menos aproximadamente el 99,99% de SNS-595 en peso de la composición. En ciertas realizaciones, los porcentajes de SNS-595 y N-desmetil-SNS-595 en la composición se basan en el peso total de los dos componentes.
- En ciertas realizaciones, se proporciona en este documento una composición que consiste esencialmente en SNS-595 y menos de aproximadamente 0,05% en peso de N-desmetil-SNS-595. En una realización, la composición consiste esencialmente en SNS-595 y menos de aproximadamente 0,01%, 0,02%, 0,03%, 0,04% o 0,05% de N-desmetil-SNS-595 basado en el peso total de la composición.
- En ciertas realizaciones, las composiciones proporcionadas en este documento consisten esencialmente en al menos aproximadamente el 99,5% de SNS-595 y menos de aproximadamente el 0,5% de O-desmetil-SNS-595 en peso total de la composición, en donde cada uno de los porcentajes se basa en el peso total de la composición. En una realización, se proporciona en este documento una composición que consiste esencialmente en al menos aproximadamente el 99,9% de SNS-595 y menos de aproximadamente el 0,1% de O-desmetil-SNS-595. En una realización, se proporciona en este documento una composición que consiste esencialmente en al menos aproximadamente el 99,95% de SNS-595 y menos de aproximadamente el 0,05% de O-desmetil-SNS-595. En una realización, la composición consiste esencialmente en al menos aproximadamente el 99,96%, al menos aproximadamente el 99,97%, al menos aproximadamente el 99,98%, al menos aproximadamente el 99,99% de SNS-595 en peso de la composición. En ciertas realizaciones, los porcentajes de SNS-595 y O-desmetil-SNS-595 en la composición se basan en el peso total de los dos componentes.
- En ciertas realizaciones, se proporciona en este documento una composición que consiste esencialmente en SNS-595 y menos de aproximadamente 0,05% en peso de O-desmetil-SNS-595. En una realización, la composición consiste esencialmente en SNS-595 y menos de aproximadamente 0,01%, 0,02%, 0,03%, 0,04% o 0,05% de O-desmetil-SNS-595 basado en el peso total de la composición.
- En ciertas realizaciones, las composiciones proporcionadas en este documento consisten esencialmente en SNS-595 y en menos de aproximadamente el 0,5%, 0,3%, 0,1%, 0,05%, 0,03% o 0,01% de N-desmetil-SNS-595 total y O-desmetil-SNS-595 por peso total de la composición, en donde cada uno de los porcentajes se basa en el peso total de la composición.
- En ciertas realizaciones, las composiciones consisten esencialmente en al menos aproximadamente el 99,5% de SNS-595 y menos de aproximadamente el 0,5%, 0,3%, 0,1%, 0,05%, 0,03% o 0,01% de N,O-bisdesmetil-SNS-595 en peso total de la composición, en donde cada uno de los porcentajes se basa en el peso total de la composición. En ciertas realizaciones, los porcentajes de SNS-595 y N,O-bisdesmetil-SNS-595 en la composición se basan en el peso total de los dos componentes.
- En ciertas realizaciones, las composiciones proporcionadas en este documento consisten esencialmente en SNS-595 y menos de aproximadamente 0,5%, 0,3%, 0,1%, 0,05%, 0,03% o 0,01% total de N-desmetil-SNS-595, O-desmetil-SNS-595 y N,O-bisdesmetil-SNS-595 en peso total de la composición, en donde cada uno de los porcentajes se basa en el peso total de la composición. En ciertas realizaciones, los porcentajes de SNS-595, N-

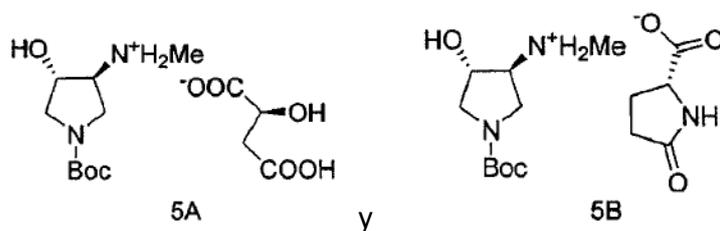
desmetil-SNS-595, O-desmetil-SNS-595 y N,O-bisdesmetil-SNS-595 en la composición se basan en el peso total de los cuatro componentes.

En ciertas realizaciones, la sustancia SNS-595 provista en este documento puede sintetizarse en una escala de proceso.

- 5 La sustancia SNS-595 proporcionada en este documento es útil para tratar, prevenir o controlar uno o más cánceres en un sujeto.

Se describen en este documento métodos de tratamiento, prevención o mejora de uno o más cánceres que comprenden administrar la sustancia SNS-595.

- 10 También se proporcionan en este documento los compuestos de fórmula 5A y 5B y los métodos de preparación de los compuestos.



En ciertas realizaciones, el Compuesto 5A y el Compuesto 5B son útiles como intermedios en la síntesis de SNS-595.

### 5.3 Métodos de preparación

- 15 El SNS-595 se puede preparar a partir de (3S,4S)-4-metoxi-N-metilpirrolidin-3-amina.2TsOH y 7-cloro-4-oxo-1-tiazol-2-il-1,4-dihidro- [ 1,8] naftiridin-3-carboxílico como se describe en el Ejemplo 3.

En una realización, el proceso químico para la preparación del SNS-595 proporcionado en este documento proporciona la sustancia SNS-595 que consiste esencialmente en al menos aproximadamente el 99,5% de SNS-595, que incluye menos de aproximadamente el 0,5% de impurezas. En otra realización, el proceso químico produce la sustancia SNS-595 que consiste esencialmente en al menos aproximadamente el 99,7% de SNS-595, que incluye aproximadamente el 0,3% de impurezas, al menos aproximadamente el 99,9% de SNS-595 y menos de aproximadamente el 0,1% de impurezas, al menos aproximadamente 99,95% de SNS-595 y menos de aproximadamente 0,05% de impurezas, al menos aproximadamente 99,97% de SNS-595 y menos de aproximadamente 0,03% de impurezas, al menos aproximadamente 99,98% de SNS-595 y menos de aproximadamente 0,02% de impurezas o en menos del 99,99% de SNS-595 y menos de aproximadamente el 0,01% de impurezas.

En ciertas realizaciones, el procedimiento proporcionado en este documento produce la sustancia SNS-595 que consiste esencialmente en SNS-595, que incluye menos de aproximadamente el 0,1% de N-desmetil-SNS-595. En una realización, el procedimiento proporcionado en la presente proporciona la sustancia SNS-595 que consiste esencialmente en SNS-595, que incluye menos de aproximadamente 0,01%, 0,02%, 0,03%, 0,04% o 0,05% de N-desmetil-SNS-595 basado en el peso total de la composición.

En ciertas realizaciones, el procedimiento proporcionado en este documento proporciona la sustancia SNS-595 que consiste esencialmente en SNS-595, que incluye menos de aproximadamente 0,1% de O-desmetil-SNS-595. En una realización, el procedimiento proporcionado en este documento produce la sustancia SNS-595 que consiste esencialmente en SNS-595, que incluye menos de aproximadamente 0,01%, 0,02%, 0,03%, 0,04% o 0,05% de O-desmetil-SNS-595 basado en el peso total de la composición.

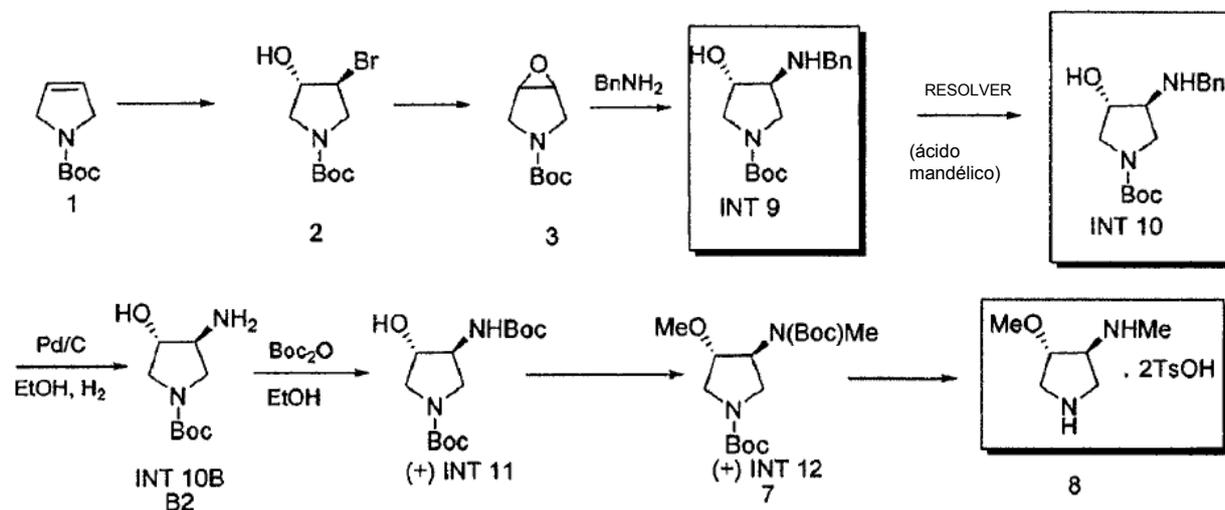
En ciertas realizaciones, el procedimiento proporcionado en este documento proporciona la sustancia SNS-595 que consiste esencialmente en SNS-595, que incluye menos de aproximadamente el 0,1% del total de N-desmetil-SNS-595 y O-desmetil-SNS-595. En una realización, el procedimiento proporcionado en este documento proporciona la sustancia SNS-595 que consiste esencialmente en SNS-595, que incluye menos de aproximadamente 0,01%, 0,02%, 0,03%, 0,04% o 0,05% de N-desmetil-SNS-595 total y O-desmetil-SNS-595 basado en el peso total de la composición.

En ciertas realizaciones, el procedimiento proporcionado en este documento produce la sustancia SNS-595 que consiste esencialmente en SNS-595, que incluye menos de aproximadamente 0,1% de N, O-bisdesmetil-SNS-595. En una realización, el procedimiento proporcionado en este documento produce la sustancia SNS-595 que consiste esencialmente en SNS-595, que incluye menos de aproximadamente 0,01%, 0,02%, 0,03%, 0,04% o 0,05% de N,O-bisdesmetil-SNS-595 basado en peso total de la composición.

Varios métodos para la preparación de (3S,4S)-4-metoxi-N-metilpirrolidin-3-amina.2TsOH se publican en la literatura (véase, la Patente de Estados Unidos N° 5.817.669, el documento WO 2007/146335, Tsuzuki et al., J. Med. Chem., 47: 2097-2106, 2004 y Tomita et al., J. Med. Chem., 45: 5564-5575, 2002). Estos procesos pueden proporcionar productos contaminados por niveles significativos de impurezas, incluidos los análogos de N-desmetil- y O-desmetil- del Compuesto 8 y otros. Uno de tales métodos se ilustra en el Esquema 3.

5

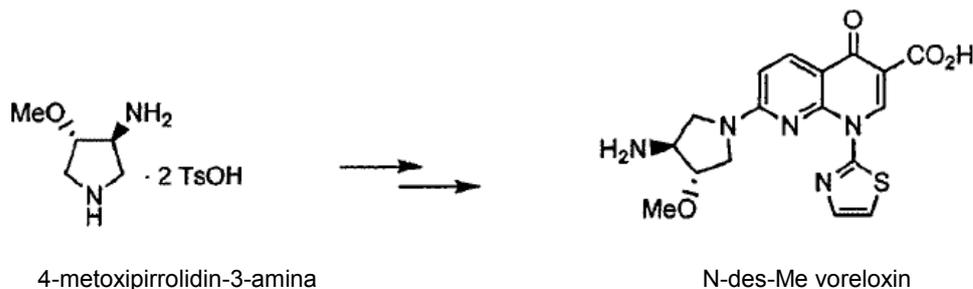
Esquema 3



Como se ha publicado previamente, por ejemplo, véase el documento WO 2007/146335, Tsuzuki et al., J. Med. Chem., 47: 2097-2106, 2004 y Tomita et al., J. Med. Chem., 45: 5564-5575, 2002, durante la ampliación de este proceso, hasta 1,5% de 4-metoxipirrolidin-3-amina, es decir, N-desmetil-compuesto 8, se observó la impureza, presumiblemente como resultado de la metilación incompleta de INT11 en el paso INT12. Esta impureza se convierte durante la síntesis de SNS-595 a la impureza conocida, N-desmetil-SNS-595 como se muestra en el Esquema 4.

10

Esquema 4



15

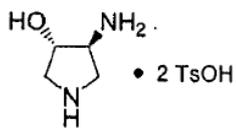
Además, el proceso no fue reproducible y el rendimiento y la cantidad de impurezas se vieron afectados por pequeñas variaciones en la temperatura y los tiempos de reacción. Las impurezas diméricas y triméricas (que eran difíciles de eliminar) se formaron a temperaturas ligeramente elevadas y tiempos de mantenimiento más prolongados. En muchos casos, los niveles de impurezas eran tan altos y el rendimiento tan bajo que el producto era difícil de cristalizar.

20

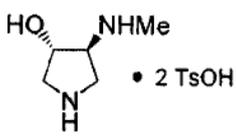
La Tabla 1 proporciona el perfil de impurezas para la ruta sintética ilustrada en el Esquema 3.

Tabla 1. Perfil de impurezas del Compuesto 8 preparado según al Esquema 3					
Tamaño de Lote (rendimiento)	N,O- (%)	O- (%)	N- (%)	Compuesto 8 (%)	Otras impurezas (%)
~0,1 kg	0,0	0,06	0,31	96,6	0,48, 0,66
~1,28 kg	0,09	0,99	0,83	94,7	0,57 1,16
~14 kg	0,10	0,28	1,46	96,1	0,41 0,25

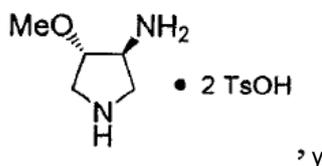
En la Tabla 1, "N, O-" se refiere a N,O-bis-desmetil-Compuesto 8, que tiene la fórmula:



"O-" se refiere a O-desmetil-Compuesto 8, que tiene la fórmula:



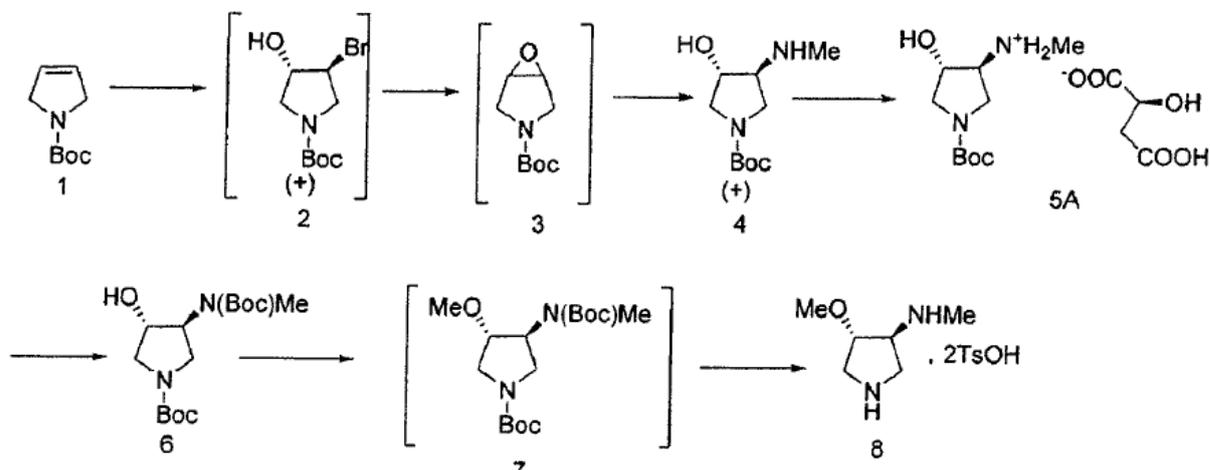
5 "N-" se refiere a N-desmetil-Compuesto 8, que tiene la fórmula:



"NR" significa que no se dieron los datos.

10 En ciertas realizaciones, se proporcionan en este documento procedimientos para la preparación de SNS-595 diseñados para reducir o eliminar la metilación incompleta que da como resultado la impureza de N-desmetil-Compuesto 8. Un proceso ejemplar se describe en el Esquema 1.

Esquema 1



En el Esquema 1, el grupo N-metilo se introduce no por metilación, sino por apertura nucleofílica del epóxido mediante metilamina, eliminando de este modo las impurezas resultantes de la metilación incompleta.

15 En ciertas realizaciones, la metilamina no contiene una cantidad detectable de amoníaco. En tales realizaciones, el Compuesto 4 no contiene la impureza de N-des-metilo correspondiente. En ciertas realizaciones, la metilamina contiene menos de aproximadamente 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% o 0,1% o menos de amoníaco.

20 Cualquier impureza presente puede purgarse mediante cristalizaciones en los pasos del Compuesto 4, Compuesto 5A y/o Compuesto 6.

Como se ilustra en el Esquema 1, el Compuesto intermedio 4 se puede preparar mediante un proceso a partir de Boc-3-pirrolina disponible en el mercado (Compuesto 1), véase, por ejemplo, Tetrahedron Asymmetry, 12 (2002) 2989-2997.

El compuesto intermedio 4 se puede resolver formando un complejo con un ácido quirál. Se puede usar cualquier ácido quirál considerado adecuado por los expertos en la técnica. Los ácidos quirales ejemplares incluyen, pero no se limitan a, ácido málico, ácido piroglutámico (PGA), ácido tartárico, ácido di-p-toluitartárico (DTTA), ácido alcanforsulfónico (CSA) y ácido mandélico.

- 5 En una realización, el ácido quirál es ácido L-(-)- málico o ácido L-(-)- piroglutámico. En una realización, el ácido L-(-)-málico reacciona con el Compuesto 4 para formar el Compuesto 5A. En una realización, el ácido L-(-)-piroglutámico reacciona con el Compuesto 4 para formar el Compuesto 5B. En ciertas realizaciones, se usan aproximadamente de 0,25 a 2 equivalentes del ácido quirál. En una realización, se usan aproximadamente de 0,5 a 1,5 equivalentes del ácido quirál. En una realización, se usan aproximadamente de 0,9 a 1,1 equivalentes del ácido quirál. En ciertas realizaciones, se usan aproximadamente de 0,25 a 2 equivalentes de ácido L-(-)-málico. En una realización, se usan aproximadamente de 0,5 a 1,5 equivalentes del ácido L-(-)-málico. En una realización, se usan aproximadamente de 0,9 a 1,1 equivalentes del ácido L-(-)-málico.

- 15 En una realización, el ácido L-(-)-málico produce la sal de L-(-)-malato, Compuesto 5A, en más de aproximadamente 98%, 99%, 99,3%, 99,5%, 99,7%, 99,8% o 99,9% de exceso enantiomérico. En una realización, el ácido L-(-)-málico produce la sal de L-(-)-malato, Compuesto 5A, en un exceso enantiomérico de hasta aproximadamente el 100%.

- 20 La amina secundaria en el Compuesto 5A está protegida por un grupo protector. Se puede usar cualquier grupo protector adecuado, que incluye bencilo, benciloxicarbonilo, acetilo, fenilcarbonilo y t-butoxicarbonilo. La metilación del grupo hidroxilo libre se lleva a cabo con un agente de metilación, tal como sulfato de dimetilo, p-toluenosulfonato de metilo o metanosulfonato. El compuesto 8 se obtiene mediante la eliminación de los grupos protectores en condiciones ácidas. Los agentes desprotectores adecuados incluyen el ácido p-toluenosulfónico monohidrato. En el Esquema 1, la amina secundaria en el Compuesto 5A está protegida con el grupo t-butiloxicarbonilo, para obtener el Compuesto 6, mediante tratamiento con Boc<sub>2</sub>O. El compuesto 6 se metila luego usando condiciones de metilación, tales como hexametildisilazano de potasio (KHMDs) y Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para dar el Compuesto 7. El producto en bruto se desprotege bajo condiciones previamente conocidas (véase, Esquema 2) para dar el Compuesto 8 en una pureza y un rendimiento consistentemente altos.

- 30 Tal como se describe en los Ejemplos 1 y 3, esta ruta se puede escalar exitosamente para producir lotes de escala de laboratorio (escala de 100 g a 1 kg) y lotes cGMP del Compuesto 8 en una escala de ~16 kg a partir de Boc-3-pirrolina disponible comercialmente (Compuesto 1). Todos los lotes en los ejemplos tenían poca impureza de N-desmetilo (Tabla 2). Otras sustancias relacionadas también estuvieron por debajo de los límites de cuantificación de aproximadamente 0,1%. La pureza enantiomérica (determinada por HPLC) del Compuesto 8 también fue alta (>99,8% ee). No se identificaron nuevas impurezas en los lotes de desarrollo o escalado.

Tamaño del lote (rendimiento)	Área de HPLC %				
	N,O-	O-	N-	Compuesto 8%	% (R,R)
66 g	ND	ND	ND	100,0	0,0
65 g	ND	ND	ND	100,0	0,0
68 g	ND	ND	ND	100,0	0,0
0,75 kg	ND	ND	ND	99,8	0,0
10,2 kg	ND	0,03	0,03	99,7	0,08
12,2 kg	ND	ND	ND	99,7	0,03
12,1 kg	ND	ND	0,01	99,7	0,09

ND se refiere a No detectado.

En ciertas realizaciones, el enriquecimiento enantiomérico ocurre durante la cristalización del Compuesto 8. En ciertas realizaciones, la pureza quirál del Compuesto 8 puede mejorarse mediante cristalización adicional.

- 35 En ciertas realizaciones, el Compuesto 5A con tan poco como el 90% de ee se lleva para producir el Compuesto 8 con > 99,5% de ee.

La metilación incompleta del Compuesto 6 da como resultado el O-desmetil-Compuesto 6 como una impureza del proceso. El nivel de esta impureza estuvo por debajo de los límites de cuantificación (<0,1%) en los lotes que se muestran en la Tabla 2. Se evaluaron dos enfoques exitosos para controlar esta impureza en el proceso:

a. Control en proceso en la etapa de metilación (conversión del Compuesto 6 al Compuesto 7). Los límites actuales de control en el proceso son <2% del Compuesto 6 por HPLC. Cuando los lotes del Compuesto 7 que contenían hasta el 2% del Compuesto 6 se llevaron a través del Compuesto 8 y el aislamiento, los niveles de O-desmetil-Compuesto 6 fueron inferiores al 0,1%.

5 b. Se demostró que se producía purga de O-desmetil-Compuesto 8 durante la cristalización del Compuesto 8. Por lo tanto, el O-desmetil-Compuesto 8, si se forma, se puede reducir mediante cristalización adicional.

10 En base a los métodos descritos, la ruta sintética ilustrada en el Esquema 1 y descrita en el Ejemplo 1 es robusta para la ampliación y puede producir el Compuesto 8 de pureza química y enantiómera consistentemente alta. Específicamente, esta ruta produce el Compuesto 8 con pocas, en su caso, impurezas previamente conocidas (N-desmetil-Compuesto 8 y O-desmetil-Compuesto 8) y no produce nuevas impurezas.

El compuesto 8 producido en el Esquema 1 se puede hacer reaccionar adicionalmente con éster etílico del ácido 7-cloro-4-oxo-1-tiazol-2-il-1,4-dihidro-[1,8]naftiridina-3-carboxílico para obtener SNS-595 como se describe en el ejemplo 3. Las pruebas analíticas completas de SNS-595 obtenidas mediante el proceso descrito en este documento mostraron que no se formaron nuevas impurezas detectables.

15 En ciertas realizaciones, el SNS-595 producido por los métodos proporcionados en este documento contiene menos de aproximadamente el 0,1% de N-desmetil-SNS-595 y O-desmetil-SNS-595. En ciertas realizaciones, el SNS-595 producido por los métodos proporcionados en este documento contiene menos de aproximadamente el 0,1% de N-desmetil-SNS-595. En ciertas realizaciones, el SNS-595 producido por los métodos proporcionados en el presente documento contiene menos de aproximadamente 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02 o 0,01% de N-desmetil-SNS-595. En ciertas realizaciones, el SNS-595 producido por los métodos proporcionados en este documento contiene menos de aproximadamente 0,1% de O-desmetil-SNS-595. En ciertas realizaciones, el SNS-595 producido por los métodos proporcionados en este documento contiene menos de aproximadamente 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02 o 0,01% de O-desmetil-SNS-595. En ciertas realizaciones, el SNS-595 producido por los métodos proporcionados en el presente documento contiene menos de aproximadamente el 0,1% de N-desmetil-SNS-595 total y O-desmetil-SNS-595. En ciertas realizaciones, el SNS-595 producido por los métodos proporcionados en el presente documento contiene menos de aproximadamente 0,09%, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02 o 0,01% total de N-desmetil-SNS-595 y O-desmetil-SNS-595.

20 En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en este documento son útiles para preparar la sustancia SNS-595 en una escala de proceso. En ciertas realizaciones, los métodos proporcionados en este documento son útiles para preparar 0,1, 0,3, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 15, 20, 25, 50 y 100 kg o más sustancia SNS-595.

#### 5.4 Métodos de uso

35 Se describen en este documento métodos de tratamiento, prevención y/o control de diversos tipos de cáncer, que comprenden administrar la sustancia SNS-595 preparada de acuerdo con los procesos descritos en este documento. Los métodos pueden abarcar la administración de SNS-595 sustancialmente puro. Los ejemplos de cánceres incluyen tumores sólidos y cánceres hematológicos. Los métodos en este documento también se pueden usar para el tratamiento o la prevención de afecciones precancerosas.

40 Se describen en este documento métodos para tratar, controlar o prevenir cánceres o condiciones precancerosas, que comprende administrar una dosis de aproximadamente 10-100 mg/m<sup>2</sup> de sustancia SNS-595 a un sujeto que necesita dicho tratamiento, control o prevención. Los tipos de cáncer incluyen, entre otros, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas. El cáncer puede recaer. El cáncer es refractario. El cáncer puede ser resistente a la terapia convencional. El cáncer puede ser un cáncer de ovario resistente a la terapia convencional. El cáncer puede ser un cáncer de ovario epitelial resistente al platino.

45 Los métodos descritos en este documento abarcan tratar, prevenir o controlar varios tipos de leucemia en un sujeto, tales como leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielocítica crónica (LMC), leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia mieloide aguda (AML), o leucemia mieloblástica aguda (AML).

Se describen en este documento métodos para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda. Los métodos para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda refractaria o recidivante.

50 Los métodos descritos en este documento pueden abarcar tratar a pacientes que han sido tratados previamente por cáncer, pero que no responden a las terapias estándar, así como a aquellos que no han sido tratados previamente. También se describen métodos de tratamiento de pacientes independientemente de la edad del paciente, aunque algunas enfermedades o trastornos son más comunes en ciertos grupos de edad. Además, se describen métodos para tratar a pacientes que se han sometido a cirugía en un intento de tratar la enfermedad o afección en cuestión, así como a aquellos que no lo han hecho. Debido a que los pacientes con cáncer tienen manifestaciones clínicas heterogéneas y resultados clínicos variables, el tratamiento que se le da a un paciente puede variar, según su pronóstico. El clínico experto podrá determinar fácilmente, sin experimentación indebida, agentes secundarios

específicos, tipos de cirugía y tipos de terapia estándar no farmacológica que se pueden usar eficazmente para tratar a un paciente individual con cáncer.

#### 4.5 Dosis

5 El método para tratar, prevenir o controlar los cánceres descritos en el presente documento pueden comprender administrar a un paciente sobre la base del área superficial corporal, una dosis de aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup> - 100 mg/m<sup>2</sup> de sustancia SNS -595. El método para tratar, prevenir o controlar los cánceres descritos en el presente documento pueden comprender administrar a un paciente sobre la base del área superficial corporal, una dosis de aproximadamente 10 mg/m<sup>2</sup> -110 mg/m<sup>2</sup> de sustancia SNS-595. Los métodos pueden abarcar la administración de SNS-595 sustancialmente puro. El método puede comprender administrar una dosis de aproximadamente 20 mg/m<sup>2</sup> - 90 mg/m<sup>2</sup> de sustancia SNS-595. El método puede comprender administrar una dosis de aproximadamente 40 mg/m<sup>2</sup> - 80 mg/m<sup>2</sup> de sustancia SNS-595. El método puede comprender administrar una dosis de aproximadamente 30 mg/m<sup>2</sup> - 50 mg/m<sup>2</sup> de sustancia SNS-595. El método puede comprender administrar una dosis de aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup> - 110 mg/m<sup>2</sup> de sustancia SNS-595.

15 El médico experto en el tratamiento del cáncer emplea típicamente una unidad de dosificación que permite la aproximación de la exposición del sujeto al ingrediente activo que se está administrando. Por ejemplo, la unidad de dosificación utilizada puede aproximar la exposición basándose en un cálculo del área de la superficie corporal. Los cálculos del área de superficie corporal (BSA) para un sujeto humano se pueden calcular, por ejemplo, usando la fórmula Mosteller:

$$BSA (m^2) = [(altura (cm) \times masa corporal (kg))/3600]^{1/2}.$$

20 La unidad de dosificación más común es miligramos de compuesto activo por metro cuadrado de superficie corporal (mg/m<sup>2</sup>).

25 La dosis administrada del SNS-595 puede expresarse en unidades distintas a mg/m<sup>2</sup>. Por ejemplo, las dosis pueden expresarse en miligramos de compuesto activo por kilogramo de masa corporal (mg/kg). Cualquier experto en la materia sabría fácilmente cómo convertir una dosis de paciente de mg/m<sup>2</sup> a mg/kg, dada la altura y/o la masa corporal del paciente (véase, <http://www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm>). Por ejemplo, una dosis de 1 mg/m<sup>2</sup> - 30 mg/m<sup>2</sup> para un humano de 65 kg es aproximadamente igual a 0,026 mg/kg - 0,79 mg/kg. También se pueden emplear otras unidades de dosificación.

30 La dosis administrada de sustancia SNS-595 en el presente documento se puede administrar como un único bolo (por ejemplo, inyección intravenosa) o durante un período más largo (por ejemplo, infusión continua o dosis periódicas en bolo). La administración de la sustancia SNS-595 puede repetirse hasta que el sujeto experimente una enfermedad o regresión estable o hasta que el sujeto experimente la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La enfermedad estable o la ausencia de la misma se determina mediante métodos conocidos en la técnica, tales como la evaluación de los síntomas, el examen físico y otros parámetros comúnmente aceptados.

35 La cantidad de sustancia SNS-595 administrada de acuerdo con los métodos en este documento dependerá de diversos factores, tales como la salud general del paciente que se está tratando, la gravedad del trastorno o síntoma del trastorno, el ingrediente activo que se administra, la forma de la administración, la frecuencia de administración, otros medicamentos presentes, y el juicio del médico que prescribe. La cantidad a administrar puede ser determinada empíricamente por el médico.

40 La frecuencia de administración puede estar en el intervalo de aproximadamente una dosis diaria a aproximadamente una dosis mensual. La administración puede ser una vez al día, una vez cada dos días, una vez por semana, dos veces por semana, tres veces por semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas o una vez cada cuatro semanas. La composición farmacéutica descrita en este documento se puede administrar una vez a la semana durante tres semanas. La composición farmacéutica descrita en este documento se puede administrar una vez a la semana durante tres semanas. La composición farmacéutica descrita en este documento se puede administrar una vez cada tres semanas. La composición farmacéutica descrita en este documento se puede administrar una vez cada cuatro semanas.

50 La sustancia SNS-595 descrita en este documento se puede administrar a un paciente en uno o más ciclos de administración. La terapia de ciclos implica la administración de una o más dosis de la sustancia SNS-595, seguida de un período de descanso y la repetición de esta administración/ciclo de descanso. La terapia de ciclos puede reducir el desarrollo de la resistencia a una o más de las terapias, evitar o reducir los efectos secundarios de una o más de las terapias y/o mejorar la eficacia o la duración del tratamiento.

55 La sustancia SNS-595 descrita en este documento se puede administrar una vez por semana, en una sola dosis o en dosis divididas, en un ciclo de tres a seis semanas con un período de descanso de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 días entre dosis. El período de espera puede ser de 14 días, con la primera dosis administrada el día 1 y la siguiente dosis administrada el día 15. Se puede decir que el tratamiento en tales casos está utilizando un "ciclo de 14 días". En algunas realizaciones, las dosis pueden administrarse con 28 días de diferencia, es decir, un ciclo de 28 días.

El método de dosificación puede comprender un ciclo en el que el ciclo comprende administrar una dosis de la sustancia SNS-595 a un paciente una vez a la semana durante tres semanas, seguido de un período de al menos 14 días en el que no se administra ningún compuesto o composición al paciente y en el que el ciclo se repite una pluralidad de veces. El período en el que no se administra ningún compuesto o composición puede ser de 18 días.

5 El período en el que no se administra ningún compuesto o composición puede ser de 21 días. El período en el que no se administra ningún compuesto o composición puede ser de 28 días. La frecuencia, el número y la duración de los ciclos de dosificación se pueden aumentar o disminuir.

10 El método descrito en este documento puede comprender: i) administrar una dosis de aproximadamente 40-80 mg/m<sup>2</sup> de sustancia SNS-595 proporcionada en este documento a un paciente; ii) esperar un período de al menos seis días en el que el paciente no recibe ninguna sustancia SNS-595; y iii) administrar otra dosis de aproximadamente 40-80 mg/m<sup>2</sup> de sustancia SNS-595 al paciente. Las etapas ii)-iii) se pueden repetir una pluralidad de veces.

15 El método descrito en este documento puede comprender: i) administrar una dosis de aproximadamente 30-50 mg/m<sup>2</sup> de la sustancia SNS-595 proporcionada en este documento a un paciente; ii) esperar un período de al menos seis días en los que el paciente no recibe ninguna sustancia SNS-595; y iii) administrar otra dosis de aproximadamente 30-50 mg/m<sup>2</sup> de sustancia SNS-595 al paciente. Las etapas ii)-iii) se pueden repetir una pluralidad de veces.

20 El método descrito en este documento puede comprender: i) administrar una dosis de aproximadamente 50-110 mg/m<sup>2</sup> de la sustancia SNS-595 proporcionada en este documento a un paciente; ii) esperar un período de al menos seis días en los que el paciente no recibe ninguna sustancia SNS-595; y iii) administrar otra dosis de aproximadamente 50-110 mg/m<sup>2</sup> de la sustancia SNS-595 al paciente. Las etapas ii)-iii) se pueden repetir una pluralidad de veces.

25 El método puede comprender administrar una dosis de aproximadamente 40 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 45 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 48 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 60 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 72 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 75 mg/m<sup>2</sup>, aproximadamente 80 mg/m<sup>2</sup>, o aproximadamente 90 mg/m<sup>2</sup> de la sustancia SNS-595 proporcionada en este documento, en cada uno de los pasos i) y iii) anteriores.

30 También se describe en este documento un método para el tratamiento de tumores sólidos que comprende administrar una dosis de aproximadamente 48 mg/m<sup>2</sup> de la sustancia SNS-595 proporcionada en este documento a un paciente una vez cada tres semanas. También se describe en este documento un método para el tratamiento de dichos tumores sólidos que comprende administrar una dosis de aproximadamente 60 mg/m<sup>2</sup> de la sustancia SNS-595 proporcionada en este documento a un paciente una vez cada cuatro semanas. También se describe en este documento un método para el tratamiento de dichos tumores sólidos que comprende administrar una dosis de aproximadamente 75 mg/m<sup>2</sup> de la sustancia SNS-595 proporcionada en este documento a un paciente una vez cada cuatro semanas. El método se puede usar para el tratamiento del cáncer de ovario, tal como el cáncer de ovario epitelial resistente al platino.

35 También se describe en este documento un método para el tratamiento de la leucemia, que comprende administrar una dosis de aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup> de la sustancia SNS-595 proporcionada en este documento a un paciente una vez por semana. También se describe en este documento un método para el tratamiento de la leucemia, que comprende administrar una dosis de aproximadamente 60 mg/m<sup>2</sup> de la sustancia SNS-595 proporcionada en este documento a un paciente una vez por semana. También se describe en este documento un método para el tratamiento de la leucemia que comprende administrar una dosis de aproximadamente 72 mg/m<sup>2</sup> de la sustancia SNS-595 proporcionada en este documento a un paciente una vez por semana. También se describe en este documento un método para el tratamiento de la leucemia que comprende administrar una dosis de aproximadamente 72 mg/m<sup>2</sup> de la sustancia SNS-595 proporcionada en este documento a un paciente una vez por semana durante dos semanas. También se describe en este documento un método para el tratamiento de la leucemia que comprende administrar una dosis de aproximadamente 72 mg/m<sup>2</sup> de la sustancia SNS-595 proporcionada en este documento a un paciente una vez a la semana durante tres semanas. También se describe en este documento un método para el tratamiento de la leucemia que comprende administrar una dosis de aproximadamente 90 mg/m<sup>2</sup> de la sustancia SNS-595 proporcionada en este documento a un paciente una vez a la semana durante tres semanas. También se describe en este documento un método para el tratamiento de la leucemia, que comprende administrar una dosis de aproximadamente 40 mg/m<sup>2</sup> de la sustancia SNS-595 proporcionada en este documento a un paciente dos veces por semana. El método puede ser para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda.

55 El método de dosificación puede comprender administrar a un sujeto una dosis de la sustancia SNS-595 dos veces por semana durante dos semanas (dosificación en los días 1, 4, 8 y 11). El método de dosificación puede comprender administrar una dosis una vez por semana de la sustancia SNS-595 a un sujeto. El método de dosificación puede comprender administrar una dosis de la sustancia SNS-595 a un sujeto una vez cada dos semanas. El método de dosificación puede comprender administrar una dosis de la sustancia SNS-595 a un sujeto una vez cada tres semanas. El método de dosificación puede comprender administrar una dosis de la sustancia SNS-595 a un sujeto una vez cada cuatro semanas.

60

Se puede administrar una dosis de aproximadamente 40-80 mg/m<sup>2</sup> de la sustancia SNS-595 a un paciente una vez cada tres semanas, en donde el período de tres semanas comprende un ciclo de tratamiento y el ciclo de tratamiento se repite al menos una vez. El método puede comprender administrar una dosis de aproximadamente 40-80 mg/m<sup>2</sup> de la sustancia SNS-595 a un paciente una vez cada cuatro semanas, en donde el período de cuatro semanas comprende un ciclo de tratamiento y el ciclo de tratamiento se repite en menos una vez. El método puede comprender administrar una dosis de aproximadamente 48 mg/m<sup>2</sup> de la sustancia SNS-595 a un paciente una vez cada tres semanas, en donde el período de tres semanas comprende un ciclo de tratamiento y el ciclo de tratamiento se repite al menos una vez. El método puede comprender administrar una dosis de aproximadamente 60 mg/m<sup>2</sup> de la sustancia SNS-595 a un paciente una vez cada cuatro semanas, en donde el período de cuatro semanas comprende un ciclo de tratamiento y el ciclo de tratamiento se repite al menos una vez.

El método puede comprender administrar una dosis de aproximadamente 75 mg/m<sup>2</sup> de la sustancia SNS-595 a un paciente una vez cada cuatro semanas, en donde el período de cuatro semanas comprende un ciclo de tratamiento y el ciclo de tratamiento se repite al menos una vez.

El método puede comprender administrar una dosis de aproximadamente 40-80 mg/m<sup>2</sup> de la sustancia SNS-595 a un paciente una vez por semana, en el que el período de una semana comprende un ciclo de tratamiento y el ciclo de tratamiento se repite al menos tres veces. El método puede comprender administrar una dosis de aproximadamente 50-110 mg/m<sup>2</sup> de la sustancia SNS-595 a un paciente una vez por semana, en el que el período de una semana comprende un ciclo de tratamiento y el ciclo de tratamiento se repite al menos tres veces. El método puede comprender administrar una dosis de aproximadamente 30-50 mg/m<sup>2</sup> de la sustancia SNS-595 a un paciente dos veces por semana, en el que el período de una semana comprende un ciclo de tratamiento y el ciclo de tratamiento se repite al menos dos veces. La dosis puede ser de aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup> de la sustancia SNS-595 una vez por semana, en el que el período de una semana comprende un ciclo de tratamiento y el ciclo de tratamiento se repite al menos tres veces. La dosis puede ser de aproximadamente 60 mg/m<sup>2</sup> de la sustancia SNS-595 una vez por semana, en el que el período de una semana comprende un ciclo de tratamiento y el ciclo de tratamiento se repite al menos tres veces. La dosis puede ser de aproximadamente 72 mg/m<sup>2</sup> de la sustancia SNS-595 una vez por semana, en el que el período de una semana comprende un ciclo de tratamiento y el ciclo de tratamiento se repite al menos tres veces. La dosis puede ser de aproximadamente 90 mg/m<sup>2</sup> de la sustancia SNS-595 una vez por semana, en el que el período de una semana comprende un ciclo de tratamiento y el ciclo de tratamiento se repite al menos tres veces. El método puede comprender administrar una dosis de 40 mg/m<sup>2</sup> de la sustancia SNS-595 a un paciente dos veces por semana, en donde el período de una semana comprende un ciclo de tratamiento y el ciclo de tratamiento se repite al menos dos veces. El método puede abarcar la administración de SNS-595 sustancialmente puro.

Todos los métodos y dosis descritos en este documento se aplican al tratamiento o la prevención del cáncer o la condición precancerosa.

#### 4.6 Agentes activos segundos

También se apreciará que la sustancia SNS-595 y las composiciones farmacéuticas que comprenden la sustancia SNS-595 preparada de acuerdo con el método descrito en este documento pueden emplearse en terapias de combinación complementarias con otros agentes activos o procedimientos médicos. En ciertas realizaciones, el SNS-595 sustancialmente puro se usa en terapias de combinación.

La sustancia SNS-595 y sus composiciones farmacéuticas se pueden administrar simultáneamente con, antes o después de uno o más de otros agentes activos o procedimientos médicos deseados. La combinación particular de terapias (agentes o procedimientos) para emplear en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los tratamientos y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado que se logrará. También se apreciará que las terapias empleadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, la sustancia SNS-595 puede administrarse simultáneamente con otro agente activo usado para tratar el mismo trastorno), o pueden lograr diferentes efectos (p. ej., el control de los efectos adversos). Los ejemplos no limitantes de tales agentes y procedimientos incluyen cirugía, radioterapia (por ejemplo, radioterapia gamma, radioterapia con haz de neutrones, radioterapia con haz de electrones, terapia de protones, braquiterapia y radioisótopos sistémicos), terapia endocrina, modificadores de respuesta biológica (interferones, interleucinas y factor de necrosis tumoral (TNF) por nombrar algunos ejemplos), hipertermia y crioterapia, agentes para atenuar cualquier efecto adverso (por ejemplo, agentes antieméticos) y otros agentes anticancerígenos quimioterapéuticos aprobados.

Ejemplos de agentes anticancerígenos quimioterapéuticos que pueden usarse como segundos agentes activos en combinación con la sustancia SNS-595 incluyen, pero no se limitan a, agentes alquilantes (por ejemplo, mecloretamina, clorambucil, ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida), antimetabolitos (por ejemplo, metotrexato), inhibidores de aurora quinasa (p. ej., SNS-314), antagonistas de purina y antagonistas de pirimidina (por ejemplo, 6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo (5-FU), citarabina (Ara-C), gemcitabina), venenos de huso (por ejemplo vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel), podofilotoxinas (por ejemplo, etopósido, irinotecán, topotecán), antibióticos (por ejemplo, doxorubicina, daunorrubicina, bleomicina, mitomicina), nitrosoureas (p. ej., carmustina, lomustina), iones inorgánicos (p. ej., complejos de platino tales como cisplatino, carboplatino), enzimas (por ejemplo, asparaginasa), hormonas (por ejemplo, tamoxifeno, leuprolida, flutamida y megestrol), inhibidores o venenos de la topoisomerasa II,

inhibidores de EGFR (Her1, ErbB-1) (p. ej., gefitinib), anticuerpos (por ej., bevacizuma b, rituximab), IMiD (por ej., talidomida, lenalidomida), diversos agentes específicos (por ejemplo, inhibidores de HDAC tales como vorinostat), inhibidores de Bcl-2, inhibidores de VEGF, inhibidores de proteasoma (p. ej., bortezomib), inhibidores de quinasa dependiente de ciclina (cdk) (p. ej., SNS-032, seliciclib) y dexametasona.

- 5 Ejemplos de agentes anticancerígenos quimioterapéuticos que pueden usarse como segundos agentes activos en combinación con la sustancia SNS-595 incluyen, docetaxel, vinorelbina, capecitabina, doxorubicina, gosereli, ácido zoledrónico, paclitaxel, pamidronato, anastrozol, exemestano, ciclofosfamida, epirubicina, fulvestrant, letrozol, gemcitabina, leuprolida, filgrastim (G-CSF o factor estimulante de colonias de granulocitos), toremifeno, tamoxifeno, pegfilgrastim, epoetina alfa y darbepoetin alfa. El SNS-595, en combinación con estos segundos agentes, se puede  
10 usar para el tratamiento del cáncer de mama.

Algunos agentes anticáncer específicos que se pueden usar en combinación con la sustancia SNS-595 incluyen, pero no se limitan a: citarabina, carboplatino, cisplatino, gemcitabina y combinaciones de dos o más de los mismos.

#### 4.7 Terapia combinada con un segundo agente activo

- 15 El método descrito en este documento puede comprender administrar la sustancia SNS-595 o composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento en combinación con uno o más segundos agentes activos, y/o en combinación con radioterapia o cirugía. Los métodos pueden abarcar la administración de SNS-595 sustancialmente puro en combinación con uno o más segundos agentes activos, y/o en combinación con radioterapia o cirugía.

- 20 La administración de la sustancia SNS-595 y los segundos agentes activos a un paciente puede ocurrir simultáneamente o secuencialmente por la misma o diferentes vías de administración. La idoneidad de una ruta particular de administración empleada para un agente activo particular dependerá del agente activo mismo (por ejemplo, si se puede administrar oralmente sin descomponerse antes de ingresar a la corriente sanguínea) y la enfermedad que se esté tratando. Las vías de administración recomendadas para los segundos agentes activos son conocidas por los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, Physicians' Desk Reference, 1755-1760 (56ª ed., 2002) (en lo sucesivo en este documento, "Physicians' Desk Reference").

- 25 El segundo agente activo se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea y una o dos veces al día en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 375 mg o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg.

- 30 También se describen en este documento métodos de tratamiento, prevención y/o control de neoplasias hematológicas, que comprenden administrar la sustancia SNS-595 proporcionada en este documento junto con (por ejemplo, antes, durante o después) una terapia convencional que incluye, pero no se limita a, cirugía, inmunoterapia, terapia biológica, radioterapia u otra terapia no basada en medicamentos que se usa actualmente para tratar, prevenir o controlar el cáncer.

- 35 La sustancia SNS-595 se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 10-100 mg/m<sup>2</sup>, 20-90 mg/m<sup>2</sup>, 40-80 mg/m<sup>2</sup> o 30-50 mg/m<sup>2</sup>, sola o en combinación con un segundo agente activo descrito en este documento (véase, por ejemplo, la sección 4.6), antes, durante o después del uso de la terapia convencional.

El segundo agente se puede seleccionar del grupo que consiste en citarabina, carboplatino, cisplatino, gemcitabina y combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos.

- 40 La sustancia SNS-595 se puede administrar en combinación con aproximadamente 5 a 1500 mg/m<sup>2</sup> de citarabina. Por ejemplo, una realización incluye la administración diaria continua de citarabina a una dosis de aproximadamente 200 a 400 mg/m<sup>2</sup>. La administración de citarabina puede realizarse mediante infusión intravenosa, inyección intravenosa, inyección de bolo o inyección subcutánea. La administración de citarabina puede ser diaria, por ejemplo, durante 5 días, mientras que la administración de SNS-595 ocurre una o dos veces por semana. Como se analiza en este documento, la administración de SNS-595 y citarabina como se establece anteriormente en una semana se considera un ciclo semanal. Los métodos abarcan realizar un ciclo semanal, esperar un período de una  
45 semana a varias semanas en el que ni la citarabina ni el SNS-595 se administran y luego se repite un ciclo semanal. Los métodos también contemplan la repetición de los ciclos semanales de forma continua, por ejemplo, durante 4 semanas o 28 días. Además, los métodos contemplan la repetición del ciclo durante varios ciclos, esperando un período de una semana a varias semanas donde ni la citarabina ni la sustancia SNS-595 se administran y luego se repiten uno o más ciclos. Finalmente, los métodos proporcionan la administración de un ciclo semanal de sustancia  
50 SNS-595/citarabina, seguido de un ciclo de solo citarabina o SNS-595.

También se describen métodos en los que la administración diaria de citarabina es a una dosis de aproximadamente 5-50 mg/m<sup>2</sup> y donde la sustancia SNS-595 se administra una vez por semana o dos veces por semana. Por ejemplo, la citarabina puede administrarse diariamente durante 10 días, y la sustancia SNS-595 se puede administrar en un programa de una vez por semana durante tres semanas, o dos veces por semana durante dos semanas.

- 55 El uso de la sustancia SNS-595 con citarabina puede emplearse, por ejemplo, en el tratamiento de leucemias, tales como la leucemia mieloide aguda. Por ejemplo, se puede usar un ciclo de tratamiento que comprende administrar a

un paciente aproximadamente 20-90 mg/m<sup>2</sup> o aproximadamente 40 - 80 mg/m<sup>2</sup> de la sustancia SNS-595 en los días 1 y 4 de un ciclo de 28 días y la administración al paciente de aproximadamente 400 mg/m<sup>2</sup> de citarabina en los días 1-5 del ciclo. En dicho método, las dosis de la sustancia SNS-595 pueden administrarse mediante inyección intravenosa (IV) y las dosis de citarabina mediante infusión intravenosa continua (CIV). Un paciente que tiene LMA puede tratarse usando un ciclo de tratamiento que comprende administrar al paciente aproximadamente 20-90 mg/m<sup>2</sup> o aproximadamente 40 - 80 mg/m<sup>2</sup> de la sustancia SNS-595 en los días 1 y 4, y administrar al paciente aproximadamente 1000 mg/m<sup>2</sup>/día en los días 1-5. En dicho método, las dosis de la sustancia SNS-595 pueden administrarse mediante la inyección IV y las dosis de citarabina mediante la infusión IV durante dos horas.

La terapia de combinación puede comprender administrar la sustancia SNS-595 y carboplatino. La terapia de combinación puede comprender administrar la sustancia SNS-595 y cisplatino. La terapia de combinación puede comprender administrar la sustancia SNS-595 y gemcitabina.

Los métodos descritos pueden incluir la administración de la sustancia SNS-595 en combinación con aproximadamente 5 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 200 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino. Por ejemplo, el método puede incluir la administración de cisplatino a una dosis de aproximadamente 50 ó 70 mg/m<sup>2</sup> una vez cada 3 a 4 semanas. El método puede incluir la administración de cisplatino a una dosis de aproximadamente 50 ó 70 mg/m<sup>2</sup> una vez cada 3 semanas. El método puede incluir la administración de cisplatino a una dosis de aproximadamente 75 o 100 mg/m<sup>2</sup> una vez cada 3 semanas. La administración de cisplatino puede estar a una dosis de aproximadamente 20 mg/m<sup>2</sup> diariamente durante hasta 5 días. La administración de cisplatino puede realizarse mediante infusión intravenosa, inyección intravenosa, inyección de bolo o inyección subcutánea. La administración de cisplatino puede ser una vez cada 3 a 4 semanas, mientras que la administración de la sustancia SNS-595 ocurre una vez por semana durante tres semanas o una vez cada tres semanas. La administración de cisplatino puede ser diaria durante 5 días, mientras que la administración de la sustancia SNS-595 ocurre una vez a la semana durante tres semanas o una vez cada tres semanas. La administración de cisplatino puede ser una vez a la semana durante 3 semanas, mientras que la administración de la sustancia SNS-595 ocurre una vez por semana durante tres semanas o una vez cada tres semanas.

Los métodos descritos pueden incluir la administración de la sustancia SNS-595 en combinación con aproximadamente 50 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 400 mg/m<sup>2</sup> de carboplatino. Por ejemplo, el método puede incluir la administración de carboplatino a una dosis de aproximadamente 300 o aproximadamente 360 mg/m<sup>2</sup> una vez cada 3 semanas. El método puede incluir la administración de carboplatino a una dosis de aproximadamente 300 ó 360 mg/m<sup>2</sup> una vez cada 4 semanas. La administración de carboplatino puede realizarse mediante infusión intravenosa, inyección intravenosa, inyección de bolo o inyección subcutánea. La administración de carboplatino puede ser una vez cada 3 semanas, mientras que la administración de la sustancia SNS-595 ocurre una vez por semana durante tres semanas o una vez cada tres semanas. La administración de carboplatino puede ser una vez a la semana durante 3 semanas, mientras que la administración de la sustancia SNS-595 ocurre una vez a la semana durante tres semanas o una vez cada tres semanas.

Los métodos descritos pueden incluir la administración de la sustancia SNS-595 en combinación con aproximadamente 100 mg/m<sup>2</sup> a aproximadamente 1500 mg/m<sup>2</sup> de gemcitabina. Por ejemplo, el método puede incluir la administración de gemcitabina a una dosis de aproximadamente 1000 ó 1250 mg/m<sup>2</sup> una vez por semana durante al menos 4 semanas. La administración de gemcitabina puede realizarse mediante infusión intravenosa, inyección intravenosa, inyección de bolo o inyección subcutánea. La administración de gemcitabina puede ser una vez a la semana durante hasta 4 semanas, mientras que la administración de la sustancia SNS-595 ocurre una vez a la semana durante tres semanas o una vez cada tres semanas. La administración de gemcitabina puede ser dos veces a la semana durante 2 semanas, mientras que la administración de la sustancia SNS-595 ocurre una vez por semana durante tres semanas.

El segundo agente activo se puede coadministrar con la sustancia SNS-595 provista en este documento o se puede administrar con una demora de 1-50 horas. La sustancia SNS-595 descrita en este documento puede administrarse primero, seguido de la administración con el segundo agente activo con una demora de 1 a 50 horas. El segundo agente activo se puede administrar primero seguido de la administración de la sustancia SNS-595 provista en este documento con una demora de 1-50 horas. El retraso puede ser de 24 horas.

El método descrito en este documento puede comprender: a) administrar a un paciente que lo necesite, una dosis de aproximadamente 10-100 mg/m<sup>2</sup> de la sustancia SNS-595 provista en este documento y b) administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente de cuidado de apoyo.

El agente de cuidado de apoyo es cualquier sustancia que trata, previene, controla, evita o reduce un efecto adverso o no deseado del tratamiento con la sustancia SNS-595 proporcionada en este documento y se administra de acuerdo con el régimen de dosificación apropiado para esa sustancia. Por ejemplo, diferentes agentes de cuidado de apoyo para tratar náuseas tienen un régimen de dosificación diferente. Si bien algunos de tales agentes se administran profilácticamente, otros se coadministran con un compuesto o una composición provista en este documento, mientras que otros se administran después de la administración de SNS-595. Ejemplos ilustrativos de agentes de cuidado de apoyo: sus dosis y los regímenes de dosificación se encuentran en Physicians' Desk

Reference. Algunos agentes de cuidado de apoyo ejemplares se describen en la Pub. de solicitud de los Estados Unidos No. 2006-0025437.

#### 4.8 Composiciones farmacéuticas y formas de dosificación

5 Los métodos descritos en este documento pueden usar composiciones farmacéuticas que contienen la sustancia SNS-595 proporcionada en este documento y vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes o adyuvantes, o en combinación con otro ingrediente activo, tal como otro agente anticáncer. Los métodos pueden abarcar el uso de composiciones farmacéuticas que contienen el SNS-595 sustancialmente puro. En la práctica clínica, la sustancia SNS-595 puede administrarse por cualquier vía convencional, que incluye pero no se limita a vía oral, parenteral, rectal o por inhalación (por ejemplo, en forma de aerosoles). La dosificación parenteral se puede administrar a los pacientes por diversas vías que incluyen, pero no se limitan a, subcutánea, intravenosa (incluida la inyección en bolo), intramuscular e intraarterial. Debido a que su administración típicamente evita las defensas naturales de los pacientes contra los contaminantes, las formas de dosificación parenteral son estériles o pueden esterilizarse antes de la administración a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación parenterales incluyen, pero no se limitan a, soluciones listas para inyección, productos secos listos para ser disueltos o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección y emulsiones. La sustancia SNS-595 se puede administrar mediante una inyección intravenosa.

20 Las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral pueden ser emulsiones o soluciones homogéneas. Los vehículos adecuados que se pueden usar para proporcionar formas de dosificación parenteral son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a: Agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero no limitados a, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, dextrosa y cloruro de sodio, e inyección de Ringer lactato; vehículos miscibles en agua tales como, pero sin limitación, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitación, aceite de petróleo, aceite de origen animal, vegetal o sintético, tal como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

25 Estas composiciones farmacéuticas también pueden contener adyuvantes, en particular agentes humectantes, isotonzantes, emulsionantes, dispersantes y estabilizantes. La esterilización puede llevarse a cabo de varias maneras, por ejemplo usando un filtro de 0,2 micras, por radiación o por calentamiento (véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 21ª edición, Mack Publishing, Easton, Pa. (2005) (en lo sucesivo en este documento, "Remington's Pharmaceutical Sciences"). También se pueden preparar en forma de composiciones farmacéuticas sólidas estériles que se pueden disolver en el momento del uso en agua estéril o cualquier otro medio estéril inyectable.

30 Las composiciones farmacéuticas se pueden usar en la preparación de formas de dosis de una sola unidad individuales. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación comprenden el compuesto y uno o más excipientes.

35 Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación también pueden comprender uno o más ingredientes activos adicionales. Ejemplos de ingredientes activos opcionales, segundos o adicionales, se describen en este documento.

40 La composición farmacéutica descrita en este documento puede ser una forma de dosificación unitaria única. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitarias provistas en este documento comprenden una cantidad de compuesto o composición profiláctica o terapéuticamente efectiva, y típicamente uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante (por ejemplo, adyuvante de Freund (completo e incompleto)), excipiente o vehículo con el que se administra el agente terapéutico. Ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences.

45 Las composiciones farmacéuticas típicas y las formas de dosificación comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en las técnicas de farmacia, y los ejemplos no limitantes de excipientes adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada seca, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. Si un excipiente particular es adecuado para su incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una variedad de factores bien conocidos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, la forma en que la forma de dosificación se administrará a un sujeto y los ingredientes activos específicos en la forma de dosificación. La composición farmacéutica o la forma de dosificación unitaria, si se desea, también puede contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tamponadores de pH.

55 Los compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos descritos en este documento también pueden incorporarse a las formas de dosificación parenteral. Por ejemplo, la ciclodextrina y sus derivados pueden usarse para aumentar la solubilidad de los ingredientes activos. Véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos. No. 5.134.127.

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación también se puede ajustar para mejorar la administración de uno o más ingredientes activos. De manera similar, la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica o tonicidad se puede ajustar para mejorar la entrega. También pueden agregarse compuestos tales como estearatos a composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofilia o lipofilia de uno o más ingredientes activos para mejorar la liberación. A este respecto, los estearatos pueden servir como vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o tensioactivo, y como un agente potenciador del suministro o mejorador de la penetración. Se pueden usar diferentes sales, hidratos o solvatos de los ingredientes activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición farmacéutica resultante.

Además, se describen en este documento composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad con la que se descompondrá el ingrediente activo. Dichos compuestos, a los que se hace referencia en este documento como "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH o tampones de sal.

Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de unidad únicas pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsión, polvos y similares. Dichas composiciones y formas de dosificación contendrán una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de un agente profiláctico o terapéutico, en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de vehículo para proporcionar la forma para la administración adecuada al sujeto. La formulación debe adaptarse al modo de administración. Las composiciones farmacéuticas o las formas de dosificación unitaria individuales pueden ser estériles y en la forma adecuada para su administración a un ser humano u otro sujeto.

Una composición farmacéutica se formula para ser compatible con su ruta de administración prevista. Los ejemplos de rutas de administración incluyen, pero no se limitan a, rutas parenterales (es decir, que no sean a través del tracto digestivo), por ejemplo, administración intravenosa, intradérmica, subcutánea, intramuscular, inhalación, intranasal, transdérmica, tópica, transmucosa, intra-tumoral, e intra-sinovial. La composición puede ser formulada de acuerdo con procedimientos de rutina como una composición farmacéutica adaptada para la administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, intranasal o tópica a seres humanos. Se puede formular una composición farmacéutica de acuerdo con procedimientos de rutina para la administración subcutánea a seres humanos. Las composiciones farmacéuticas para la administración intravenosa son soluciones en tampón acuoso isotónico estéril. Cuando sea necesario, la composición farmacéutica también puede incluir un agente solubilizante y un anestésico local tal como lignocaína para aliviar el dolor en el sitio de la inyección.

Los ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a: formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un sujeto; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un sujeto. Una forma sólida ejemplar es un sólido liofilizado.

La composición farmacéutica, la forma y el tipo de formas de dosificación en este documento variarán típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación utilizada en el tratamiento inicial de la enfermedad puede contener cantidades mayores de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación usada en el tratamiento de mantenimiento de la misma infección. De forma similar, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades más pequeñas de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación oral usada para tratar la misma enfermedad o trastorno. Estas y otras formas en las cuales las formas de dosificación específicas abarcadas en este documento variarán unas de otras serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences.

Generalmente, los ingredientes de las composiciones farmacéuticas en este documento se suministran por separado o se mezclan juntos en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como un polvo liofilizado seco o concentrado sin agua en un recipiente herméticamente sellado tal como una ampolla o bolsita que indica la cantidad de agente activo. Cuando la composición farmacéutica se administre mediante infusión, se puede prescindir de una botella de infusión que contenga agua o solución salina estéril de calidad farmacéutica. Cuando la composición farmacéutica se administra mediante inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para inyección o solución salina de modo que los ingredientes puedan mezclarse antes de la administración. Las formas de dosificación descritas en este documento pueden comprender suficiente sustancia SNS-595 para permitir la administración de la dosis de la sustancia SNS-595 dentro del intervalo de aproximadamente 10-100 mg/m<sup>2</sup> por día, o por semana, dado como una única vez a dosis diaria o dividida a lo largo del día, opcionalmente tomada con alimentos.

Las formas de dosificación farmacéuticas descritas en este documento pueden comprender un recipiente primario que comprende la sustancia SNS-595. El recipiente primario puede estar dentro de un recipiente secundario opaco. El recipiente primario puede ser un vial de vidrio, tal como un vial de vidrio transparente y el recipiente secundario es una bolsa opaca forrada con papel de aluminio, que incluye una bolsa revestida de metal metálico opaco, tal como una bolsa de aluminio opaca forrada con papel de aluminio. Las formas de dosificación farmacéuticas descritas en este documento pueden comprender un vial de vidrio transparente que comprende la sustancia SNS-595, en el que el vial de vidrio transparente está dentro de una bolsa revestida de aluminio opaco. Además, las formas de dosificación farmacéuticas ejemplares incluyen las descritas en el documento WO 2008/016668. Las formas de

dosificación descritas en este documento pueden comprender aproximadamente 1-2000, 1-1000, 1-500, 1-300, 1-100 o 1-50 mg de sustancia SNS-595. Las formas de dosificación particulares proporcionadas en este documento comprenden aproximadamente 10, 15, 18, 20, 24, 25, 30, 40, 48, 50, 60, 70, 72, 75, 80, 90, 100, 150, 200, 300 o 500 mg de sustancia SNS-595.

## 5 Ejemplos

Ciertas realizaciones de la materia reivindicada se ilustran mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Las siguientes abreviaturas se usan en los ejemplos:

Boc<sub>2</sub>O = di-terc-butil-dicarbonato

KHMDS = potasio hexametildisilazano

10 DBDMH = 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína

TsOH = ácido p-toluensulfónico monohidrato

CDI = carbonildiimidazol

PGA = ácido piroglutámico

DTTA = ácido di-p-toluitartárico

15 CSA = ácido alcanfor sulfónico,

DBTA = ácido dibenzoiltartárico,

ACN = acetonitrilo,

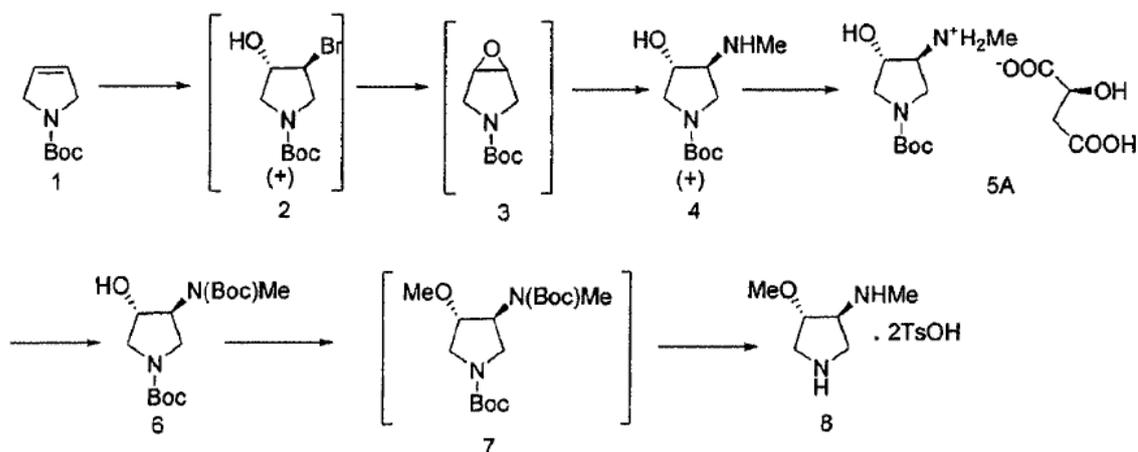
IPA = alcohol isopropílico,

MeOH = metanol,

20 THF = tetrahidrofurano y

MTBE = metil terc-butil éter.

Ejemplo 1: Preparación de (+)-(4-metoxi-pirrolidina-3-il)-metilamina



25 Ácido (±)-3-bromo-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico, éster de terc-butilo (2). (Tetrahedron Asymmetry, 12 (2002) 2989-2997)

30 Se añadió N-Boc-3-pirrolidina 1 (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), mientras se mantenía la temperatura del recipiente de 0 a 10°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó hasta que se juzgó que la reacción era completa (TLC o HPLC). La reacción se extinguió mediante la adición de una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 5% (600 ml) y el producto se extrajo con diclorometano (2 x 750 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (300 ml) y salmuera (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro (75 g) y se concentró bajo presión reducida para dar 2 (450 g), que se usó directamente en la siguiente etapa.

5 Ácido 6-oxa-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico, éster de terc-butilo (3). Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (NaOH, 1,55 L, 2N) al compuesto 2 (450 g, 1,69 moles) y la reacción se agitó entre 2 horas a aproximadamente la temperatura ambiente. El producto se extrajo con diclorometano (2 x 1,25 L) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 750 ml) a pH neutro y luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La evaporación a presión reducida dio el epóxido 3 (291,0 g).

10 Ácido (±)-3-hidroxi-4-metilamino-pirrolidina-1-carboxílico, éster de terc-butilo (4). Se añadió una solución de metilamina acuosa (solución al 40%, 812 ml, 3,8 mol) al epóxido 3 (140 g, 0,65 mol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó hasta que se completó. El exceso de metilamina se eliminó por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido, se añadió éter diisopropílico (800 ml) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 30 minutos. El sólido se filtró, se lavó con éter diisopropílico (200 ml), luego se secó para dar el compuesto 4 (135 g).

Ácido (±)-3-hidroxi-4-metilamino-pirrolidina-1-carboxílico, éster de terc-butilo (4), de 2

Se trataron diez gramos (10 g) de bromohidrina 2 con 40% de metilamina acuosa (50 ml) y bicarbonato de sodio (3,1 g) a temperatura ambiente para dar el Compuesto 4 (8,5 g).

15 Resolución del ácido (±)-3-hidroxi-4-metilamino-pirrolidin-1-carboxílico, éster de terc-butilo, usando el ácido L-(-)-málico. El aminoalcohol 4 (100 g, 0,46 moles) se disolvió en una mezcla de acetona (600 ml) y agua (13 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 40°C y se añadió ácido L-(-)-málico (62 g, 0,48 moles). La mezcla se calentó a aproximadamente 50 a 55°C para formar una solución clara y luego se enfrió gradualmente a temperatura ambiente y luego a 5 a 10°C. Los cristales formados se filtraron, se lavaron con acetona (2 x 70 ml) y se secó a presión reducida para dar la sal de malato 5A (60 g, 37%), con una relación de pureza por HPLC quiral de enantiómeros S a R (S:R) = 100:0.

20

Se analizó una pequeña muestra para determinar la pureza enantiomérica mediante la conversión en el compuesto 6 y se llevó a cabo el análisis del resultante 6 mediante HPLC quiral (Chiracel OD-H SC<sub>5</sub>22; fase móvil: hexano:IPA 95:5; 1 ml/min). El tiempo de retención para el enantiómero S es 7,725 min.

25 Resolución del ácido (±)-3-hidroxi-4-metilamino-pirrolidina-1-carboxílico, éster de terc-butilo, usando el ácido (L)-(-)-piroglutámico. La resolución de 4 (10 g) con el ácido (L)-(-)-piroglutámico (3,58 g) en acetona (120 ml) y agua (4 ml) dio la sal de piroglutamato (5,7 g). La cristalización en acetona-agua dio 4,2 g de sal PGA con una relación 94:6 de diastereómeros. Una recristalización adicional en acetona-agua dio la sal PGA diastereoméricamente pura (2,3 g, > 99% de).

30 Preparación del ácido 3-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico, éster de terc-butilo (6) de la sal del ácido L-(-)-málico (5A).

35 A una mezcla del compuesto 5A (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 anhídrido de Boc (40 g, 0,18 moles) gota a gota a la mezcla de reacción durante aproximadamente 1 hora y la mezcla de reacción se agitó hasta que se completó la reacción (aproximadamente 2 horas). El metanol se separó por destilación a presión reducida a aproximadamente 55 a 60°C, se añadió agua (150 ml) a la mezcla de reacción y el producto se extrajo con metil terc-butil éter (MTBE, 2 x 150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (200 ml) y salmuera (100 ml), y luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La concentración a presión reducida dio el compuesto 6 como un sólido blanco (52 g).

Ácido 3-(terc-butoxicarbonil-metil-amino)-4-metoxi-pirrolidina-1-carboxílico, éster terc-butílico (7)

40 Se agitó una suspensión de 6 (52 g, 0,16 mol) en tetrahidrofurano (THF, 150 ml) a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos y se enfrió de -10 a -15°C. Una solución de hexametildisilamida de potasio (KHMDs, solución al 40% en THF, 144 mL, 0,256 mol) se añadió lentamente mientras se controlaba la temperatura entre -5 y -15°C. Después de 15 min, se añadió gota a gota sulfato de dimetilo (18,7 mL, 1,20 mol) a la mezcla de reacción mientras se mantenía una temperatura entre -10 y 0°C, y la mezcla de reacción resultante se agitó entonces a esta temperatura durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml), seguido de ácido acético (50 ml). El producto se extrajo con metil terc-butil éter (2 x 150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml), salmuera (50 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La evaporación a presión reducida dio el compuesto 7 como un aceite (54 g).

45

50 (+)-(4-Metoxi-pirrolidin-3-il)-metilamina, preparada usando ácido tolueno-4-sulfónico (2:1). A una solución del compuesto 7 (54,0 g, 0,163 moles) en THF (180 ml) y MeOH (90 ml), se añadió ácido p-toluensulfónico monohidrato (84 g, 0,442 moles) y la mezcla de reacción se calentó de 55 hasta 60°C durante aproximadamente 5 horas, en cuyo momento se completó la desprotección. Después de enfriar a aproximadamente 40 a 45°C, se agregaron 0,2 g de cristales de semillas de 8 a la mezcla de reacción dando como resultado una cristalización inmediata. La suspensión se mantuvo de 40 a 45°C durante aproximadamente 30 minutos y luego se enfrió gradualmente de 0 a 5°C. Después de agitar durante 2 horas de 0°C a 5°C, los sólidos se filtraron, se lavaron con THF (2x50 ml) y se secó para dar la sal de tosilato 8 en forma de un sólido blanco (66 g) con una pureza de HPLC = 98,9%.

55

Las condiciones de HPLC fueron las siguientes: Columna: Chiralcel AD H, SC\523; Fase móvil: Heptano: IPA (TFA al 0,5%) = 85:15; Caudal: 1,0 ml/min, y tiempo de ejecución: 20 min.

El compuesto 8 tiene el tiempo de retención de 12,66 min. El exceso enantiomérico de este material fue superior al 99% ee.

5 Ejemplo 2

Resolución del ácido ( $\pm$ )-3-hidroxi-4-metilamino-pirrolidina-1-carboxílico, éster de terc-butilo, usando ácidos quirales

10 Se intentó la resolución del ácido ( $\pm$ )-3-hidroxi-4-metilamino-pirrolidina-1-carboxílico, éster de terc-butilo, formando sales con diversos ácidos quirales. La Tabla 3 proporciona un resumen de las reacciones. En la tabla, "Compuesto 4" se refiere al éster terc-butílico del ácido ( $\pm$ )-3-hidroxi-4-metilamino-pirrolidina-1-carboxílico. En la Tabla 3, la relación enantiomérica por HPLC quiral se representa como S:R. En los experimento nos. 72, 74 y 75 en adelante, el análisis de HPLC se realizó en la etapa del compuesto 6.

Tabla 3: Estudio de resolución con varios agentes de resolución:

	Entrada del Comp. 4 (g)/Eq	Ácido quiral (g)/Eq	Temp. de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Procedimiento/resultados
Resolución usando ácido L-(+)-tartárico					
1	0,5 g	0,174 g	25-30		Compuesto 4:ácido L-(+)-tartárico en una proporción de 2:1. La cristalización se realizó en alcohol isopropílico (IPA). Rotación óptica específica (SOR) del complejo de tartrato = +11,024.
2	1,0 g	0,3472 g	25-30	4	Se usaron Compuesto 4:ácido L-(+)-tartárico en una proporción de 2:1. La cristalización se realizó en IPA. Rendimiento = 0,4 g, 40,0%; SOR del complejo de tartrato = +12,8. El complejo se rompió para dar la amina libre, lo que dio una relación de SOR de +1,5 y HPLC quiral = 48,73: 44,57 (S:R).
3	1,0 g	0,1736 g	55-60	1	Se usaron el compuesto 4 y ácido L-(+)-tartárico en una relación 1:0,25. Se usó ácido acético glacial como solvente. No se observó ninguna formación de cristales
4	1,0 g	0,1736 g	55-60	1	Se usaron el compuesto 4 y ácido L-(+)-tartárico en una relación 1:0,25. Se usó MeOH seco para la formación del complejo, y se llevó a cabo la cristalización en IPA. Sólido blanco (428,0 mg) con SOR = +12,754.
5	1,0 g	0,520 g	55-60	1	Se usaron el Compuesto 4 y ácido L-(+)-tartárico en una relación 1,0:0,75. Se usó MeOH para la formación del complejo y se intentó la cristalización en una mezcla MeOH:IPA (2:4 ml), mezcla de MeOH:agua (4:1 ml), acetona:agua (8:2 ml). Ninguno de estos métodos dio cristales
6	1,0 g	0,6944 g	55-60	1	Se usaron el compuesto 4 y ácido L-(+)-tartárico en una relación 1:1. Sin formación de cristales.
7	0,5 g	0,174 g de ácido L-(+)-tartárico; AcOH 0,069 g	60-65	30,0 min	Se usó una familia de agentes de resolución. Estequiometría del Compuesto 4:ácido L-(+)-tartárico: Ácido acético = 1:0,5:0,5. Se realizó la cristalización en EtOH + MIBK + acetona (2:10:5 ml). Complejo = 0,34 g. (SOR = + 11,8) y se rompió el complejo, que tenía una relación enantiomérica de 51,82:48,17 (S:R) mediante HPLC quiral.
8	0,5 g	0,347 g	55-60	30,0 min	Se usaron el Compuesto 4 y ácido L-(+)-tartárico en una relación 1:1. Se intentó la formación del complejo con CuSO <sub>4</sub> en MeOH y se intentó cristalizar en solución de NaOH. Sin formación de cristales.

	Entrada del Comp. 4 (g)/Eq	Ácido quiral (g)/Eq	Temp. de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Procedimiento/resultados
Resolución usando ácido D-(-)-tartárico					
9	1,0 g	0,347 g	25-30	4	Se usaron el Compuesto 4 y ácido L-(+)-tartárico en una relación 1:0,5. Se usó MeOH para la formación del complejo e IPA para la cristalización. Complejo aislado, 850,0 mg. SOR = -11,598. Se intentó la recristalización en ACN + H <sub>2</sub> O, acetona + H <sub>2</sub> O, ACN + MeOH. Sin formación de cristales. 400,0 mg de complejo bruto (SOR = 11,598) después de la cristalización a partir de la mezcla de ACN:IPA dio 130,0 mg de cristales con SOR = -10,59
10	1,0 g	0,1735 g	25-30	4	Se usaron el Compuesto 4 y ácido D-(-)-tartárico en una proporción 1:0,25. Se usó MeOH para la formación del complejo e IPA para cristalización. Complejo aislado = 420 mg. La recristalización en IPA dio 180,0 mg de complejo con SOR = -12,351. La ruptura de este complejo dio 120,0 mg de sólido con SOR = +0,218.
Resolución usando ácido (+)-mandélico					
11	0,5 g	0,350 g	60-65	2	Se usaron Compuesto 4:ácido (+)-mandélico en la relación 1:1. Se intentó la formación del complejo en MeOH, y se intentó la cristalización en MeOH, IPA, y CH <sub>3</sub> CN. Sin formación de cristales.
12	0,5 g	0,264 g	55-60	30,0 min	Estequiometría del compuesto 4:Ácido (+)-mandélico = 1:0,75. La formación del complejo se realizó en MeOH, y se realizó la cristalización en MIBK. La formación de cristales no se observó.
Resolución usando (+)- DTTA					
13	1,0 g	0,4472 g	55-60	1	Compuesto 4:(+)-DTTA = 1:0,25. EtOH utilizado para la formación del complejo, e IPA para la cristalización. La cristalización en EtOH, mezcla de EtOH:IPA no produjo cristales.
14	0,5 g	0,8944 g	55-60	1	Compuesto 4:(+)-DTTA = 1:1. Complejo aislado = 0,665 g. Cristalizado en THF:MTBE = 3,0 mL:12 mL. Rendimiento = 0,03586 g; SOR (complejo) = +86,40. Proporción enantiomérica (S:R) = 46,107:49,715.
15	0,5 g	0,4472 g	55-60	1	Compuesto 4:(+)-DTTA = 1:0,5. Formación de complejo en MeOH y cristalización en acetona, IPA, EtOH + MTBE, THF, Mezcla de THF + MTBE. Sin formación de cristales.
16	0,5 g	0,67 g	55-60	1	Estequiometría del compuesto 4:(+)-DTTA = 1:0,75. La formación de complejo se realizó en THF, y se cristalizó con THF:MTBE = 1:4 dio un sólido pegajoso con SOR = +70,057.

	Entrada del Comp. 4 (g)/Eq	Ácido quiral (g)/Eq	Temp. de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Procedimiento/resultados
Resolución usando S-(+)-CSA y R-(-)-CSA					
17	0,5 g	S-(+)-CSA, 0,5377 g	55-60	2	Compuesto 4:S-(+)-CSA = 1:1. Formación de complejos en acetona y cristalización en varios disolventes, incl. acetona, EtOH + MTBE, acetona + MTBE, ACN. Sin formación de cristales. Masa pegajosa
18	0,2 g	S-(+)-CSA, 0,1075 g	55-60	1	Compuesto 4:S-(+)-CSA = 1:0,5. La formación de complejo en MeOH y la cristalización en diferentes sistemas de disolventes no produjeron ningunos cristales/sólido.
19	0,2 g	S-(+)-CSA 0,1613 g	55-60	1	Compuesto 4:S-(+)-CSA = 1:0,75. La formación del complejo fue realizada en MeOH. La cristalización no proporcionó ningún cristal/sólido.
20	0,5 g	R-(-)-CSA 0,1613 g	55-60	15 min	Compuesto 4:R-(-)-CSA = 1:0,5. Formación del complejo en acetona. Sin formación de cristales.
Resolución usando ácido piroglutámico y ácido dibenzoiltartárico (DBTA)					
21	0,5 g	(+)-DBTA 0,6539 g	55-60	30,0 min	Estequiometría del Compuesto 4:(+)-DBTA = 1:0,75. Se realizó una formación compleja en THF y se intentó la cristalización en varios disolventes, incluyendo acetona, IPA, EtOH + MTBE, THF, mezcla de THF + MTBE. Formación de cristales no observada.
22	0,5 g	(+)-DTTA 0,445 g; (+)-DBTA 0,435 g	55-60	30,0 min	Se usó una familia de agentes de resolución. Estequiometría del compuesto 4:DTTA:DBTA = 1:0,5:0,5. La cristalización se realizó en ACN + MTBE (2:12 mL). Rendimiento = 0,5 g con SOR = +78,126.
23	0,5 g	L-(-)-PGA 0,298 g	55-60	30,0 min	Estequiometría del Compuesto 4:L-(-)-PGA = 1:1. La formación del Complejo y la cristalización se realizó en acetona. Sólido blanco cristalizado = 0,22 g con SOR = +4,377. El complejo se rompió para dar el isómero con SOR = -1,12. Proporción de enantiómeros de HPLC (S:R) = 84,037:15,963.
24	0,5 g	L-(-)-PGA 0,224 g	55-60	30,0 min	Estequiometría Compuesto 4:L-(-)-PGA = 1:0,75. La formación del complejo y la cristalización se realizó en acetona. Sólido blanco cristalizado = 0,200 g con SOR = +3,613. El complejo se rompió para dar isómero con SOR = -1,175. Relación HPLC enantiomérica (S:R) = 81,15:16,34.
25	0,5 g	L-(-)-PGA 0,149 g	55-60	30,0 min	Estequiometría del Compuesto 4:L-(-)-PGA = 1:0,5. La formación del complejo y cristalización se realizaron en acetona. Rendimiento (Complejo) = 0,200 g; SOR = +5,560. Isómero roto SOR = -0,856.

	Entrada del Comp. 4 (g)/Eq	Ácido quiral (g)/Eq	Temp. de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Procedimiento/resultados
26	1,0 g	L-(-)-PGA 0,597 g	55-60	30,0 min	Estequiometría del Compuesto 4:L-(-)-PGA = 1:1. La formación de complejo se realizó en acetona + MeOH (10 ml + 5 ml) y se preparó en acetona + MeOH (10 ml + 5 ml) y cristalización en acetona. Complejo = 0,600 g; SOR = +3,675. El complejo se rompió para dar el enantiómero con SOR = +0,210; relación enantiómeros por HPLC quiral como 75:25 (S:R).
27	1,0 g	L-(-)-PGA 0,597 g	55-60	30,0 min	Estequiometría del Compuesto 4:L-(-)-PGA = 1:1. Se formó el complejo en ACN + H <sub>2</sub> O y cristalización en ACN. Complejo = 0,460 g; SOR = +5,560. El complejo se rompió para dar el isómero con SOR = -1,191. Enantiómeros HPLC = 77,202:22,798 (S:R).
28	0,5 g	L-(-)-PGA, 0,299 g	80-90	30,0 min	Estequiometría del Compuesto 4:L-(-)-PGA = 1:1. La formación del complejo se realizó en t-BuOH. Sin formación de cristales.
29	1,0 g	L-(-)-PGA, 0,597 g	80-90	30,0 min	Estequiometría del Compuesto 4:L-(-)-PGA = 1:1. La formación de complejo en n-Pentanol dio 0,6 g con SOR = 2,98; el complejo se rompió para proporcionar 0,45 g de enantiómero, SOR = -1,93 y relación enantiométrica por HPLC = 70,795:29,20 (S:R).
30	3,0 g	L-(-)-PGA 1,79 g	55-60	30,0 min	Estequiometría del compuesto 4:L-(-)-PGA = 1:1. Se realizó una recristalización en mezcla de acetona:MeOH. Se obtuvieron tres cultivos. 1er. cultivo 920,0 mg con una relación enantiométrica 78,8:20,96 (S:R) y SOR = -0,297; 2° cultivo = 1100 mg con una relación enantiométrica 95,49:4,5 (S:R) y SOR = -1,874; 3er. cultivo = 700 mg con una relación enantiométrica 0:100 (S:R) y SOR = +0,900.
31	1,0 g	L-(-)-PGA 0,597 g	55-60	30 minutos	Estequiometría del Compuesto 4:L-(-)-PGA = 1:1. La recristalización se realizó en THF. Se rompió el complejo (0,5 g) para dar el enantiómero con la relación de HPLC 63,2:36,8 (S:R) y SOR = +0,218.
32	1,0 g	L-(-)-PGA 0,597 g	55-60	1,0	Estequiometría del Compuesto 4:L-(-)-PGA = 1:1. La recristalización en IPA:MIBK (10:5 ml) dio 0,4 g del complejo. El complejo se rompió para dar el enantiómero con la proporción de HPLC 74,71:25,29 (S:R) y SOR = -0,307.
33	0,5 g	L-(-)-PGA 0,2986 g	55-60	1,0	Estequiometría del Compuesto 4:L-(-)-PGA = 1:1. La recristalización en IPA:MEK (4:8 ml) dio lugar a un complejo de 0,26 g. Se rompió el complejo para proporcionar el enantiómero con una relación de HPLC 80,71:19,28 (S:R); SOR = -2,198.
34	0,5 g	L-(-)-PGA 0,1495 g; L-Prolina, 0,13 g	60-65	1,0	Compuesto 4:L-(-)-PGA:L-Prolina = 1:0,5:0,5. Se intentó la recristalización en MeOH, pero no se observó la formación de cristales.

	Entrada del Comp. 4 (g)/Eq	Ácido quiral (g)/Eq	Temp. de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Procedimiento/resultados
35	1,0 g	L(-)-PGA 0,298 g; Ácido propiónico 0,171 g	40-45	1,0	Compuesto 4:L(-)-PGA:Ácido propiónico = 1:0,5:0,5. La formación del Complejo y la cristalización se realizó en acetona. Complejo = 0,43 g y el complejo se trató con K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ac. para dar el enantiómero (0,258 g) con SOR = -1,274. Relación de HPLC 81,36:18,63 (S:R).
36	1,0 g	L(-)-PGA 0,298 g; Ácido propiónico 0,171 g	40-45	1,0	Estequiometría del compuesto 4:L(-)-PGA:ácido propiónico = 1:0,5:0,5. La formación del complejo y la cristalización se realizaron en acetona. El sólido blanco se precipitó = 0,401 g y el complejo se rompió usando K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> para dar el isómero (0,238 g) con SOR = +0,098. HPLC, relación 82,16:17,84 (S:R).
37	1,0 g	L(-)-PGA 0,2986 g	85-90	1,0	n-Pentanol utilizado como disolvente para la formación del complejo y recristalización. Compuesto 4:L(-)-PGA = 1:0,5. Se consiguió la cristalización con una mezcla de n-Pentanol y MIBK. El pentanol solo no produce cristalización. SOR = +1,022. Proporción de HPLC 75,36:24,63 (S:R).
38	1,0 g	L(-)-PGA 0,2986 g	85-90	1,0	2-Propanol usado como disolvente para la formación del complejo y la recristalización. No se observó la formación de cristales.
39	1,0 g	L(-)-PGA 0,358 g	40-50	1,0	Estequiometría del Compuesto 4:L(-)-PGA = 1:0,6. La mezcla acetona:agua (12:0,4 ml) se utilizó para la formación del complejo y la recristalización con acetona:agua (10:0,4 ml). SOR del enantiómero = -0,89. Pureza por HPLC = 98,70%.
40	10,0 g	L(-)-PGA 5,37 g	85-90	1,0	Estequiometría del compuesto 4:L(-)-PGA = 1:0,9. Mezcla de metilacetona:IPA (100:40 ml) utilizada para la formación del complejo (6,7 g) y la mezcla de IPA:MEK (30:45 ml) utilizada para la recristalización:complejo = 4,3 g, HPLC quiral S:R = 91,74:8,26. El complejo fue 2º recristalizado y dio 3,0 g del complejo. HPLC quiral S:R = 95,4:4,6.
41	10,0 g	L(-)-PGA 3,58 g	40-50	1,0	Estequiometría del Compuesto 4:L(-)-PGA = 1:0,6. Se usó la mezcla acetona:agua (120:4 ml) para la formación del complejo y cristalización (5,7 g). La recristalización con acetona:agua dio 4,2 g (HPLC quiral S:R = 93,6:6,4). 2º tiempo de recristalización con mezcla de acetona:agua dio 2,3 g de complejo (HPLC quiral S:R = 100:0).
42	1,0 g	L(-)-PGA 0,2986 g	85-90	1,0	Se utilizó una mezcla de n-pentanol:acetona (15:5 ml) para la formación del complejo. Estequiometría del compuesto 4:L(-)-PGA = 1:0,5. Sin cristalización.
43	1,0 g	L(-)-PGA 0,2986 g	50-55	1,0	Compuesto 4:L(-)-PGA = 1:0,5. Se usó una mezcla de IPA:acetona (2:13 ml) para la formación del complejo (0,411 g) mediante agitación a TA durante 2 h y se enfrió a 0-10°C y el complejo se rompió para dar un enantiómero (0,1886 g, HPLC quiral S:R = 79:18) con SOR = -1,0.

	Entrada del Comp. 4 (g)/Eq	Ácido quiral (g)/Eq	Temp. de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Procedimiento/resultados
44	1,0 g	L-(-)-PGA 0,597 g	50-55	1,0	Compuesto 4:L-(-)-PGA = 1:1. Se usó una mezcla de IPA:acetona (2:13 ml) para la formación del complejo (0,7496 g) y el complejo (SOR = 3,968) se rompió para dar el enantiómero (0,386 g) con SOR = -0,959, HPLC quiral S:R = 80,58:19,29.
45	1,0 g	L-(-)-PGA 0,2986 g	50-55	1,0	Compuesto 4:L-(-)-PGA = 1:1. Se usó una mezcla del IPA:acetona (2:13 ml) para la formación del complejo (0,471 g) agitando a temperatura ambiente (TA) durante la noche y se enfrió a 0-10°C y el complejo se rompió para dar el enantiómero (0,2711 g, HPLC Quiral S:R = 89,98:10,02) con SOR = -0,689.
46	10,0 g	L-(-)-PGA 5,98 g	40-50	1,0	Compuesto 4:L-(-)-PGA = 1:1. Se utilizó la mezcla de acetona:MeOH (130:10 ml) para la formación del complejo y la cristalización dio 7,6 g. (HPLC quiral S:R = 83,3:16,7). Recristalizado con la mezcla de acetona:MeOH:agua dio 3,9 g (HPLC quiral S:R = 88,69:11,3).
47	10,0 g	L-(-)-PGA 3,0 g	40-50	1,0	Compuesto 4:L-(-)-PGA = 1:0,5. La mezcla de acetona:agua (80:2,5 ml) utilizada para la formación del complejo y la cristalización dio 4,8 g (S:R = 78,23:21,77). Luego se recristalizó con la mezcla de acetona:agua dio 3,4 g. HPLC quiral S:R = 86,98:13,02.
48	10,0 g	L-(-)-PGA 3,5 g	40-50	1,0	Estequiometría del compuesto 4:L-(-)-PGA = 1:0,59. Se usó una mezcla de acetona:MeOH (80:5 ml) para la formación del complejo y la cristalización dieron 6,0 g de HPLC quiral S:R = 79,78:20,21.
49	10,0 g	L-(-)-PGA 5,97 g	50-60	1,0	Compuesto 4:L-(-)-PGA = 1:1. IPA utilizado para formación del complejo y mezcla (IPA:acetona = 1:5) utilizada para la cristalización (11,0 g). Complejo roto (3,71 g); enantiómero (S:R = 68,2:31,7).
50	20,0 g	L-(-)-PGA 11,94 g	50-60	1,0	Compuesto 4:L-(-)-PGA = 1:1. Acetona utilizada para la formación del complejo y la cristalización (15,1 g) y el complejo se rompió para dar 8,65 g del enantiómero. Enantiómero quiral S:R = 76,77:23,23. MLR se concentró, Peso = 9,0 g, HPLC quiral Compuesto 6 S:R = 26,84:73,16.
51	2,0 g	L-(-)-PGA 0,6069 g	50-60	1,0	Compuesto 4:L-(-)-PGA:HCl Conc. = 1:0,5:0,5. Se usó acetona (20 ml) para la formación del complejo y la cristalización (44,0 mg).
52	2,0 g	L-(-)-PGA 0,717 g	50-60	1,0	Esta es una segunda resolución del enantiómero (S:R = 71,0:29,0) obtenido en el Experimento 70 a continuación. Compuesto 4:L-(-)-PGA = 1:0,6. Se usó acetona:agua (24:0,8 ml) para la formación del complejo y cristalización (2,56 g). El complejo se rompió para dar 1,7 g del enantiómero. Análisis por HPLC quiral (S:R = 96,5:3,2).
Resolución usando prolina y ácido láctico					

	Entrada del Comp. 4 (g)/Eq	Ácido quiral (g)/Eq	Temp. de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Procedimiento/resultados
53	0,5 g	L-Prolina 0,2665 g	60-65	1,0	Compuesto 4:L-Prolina = 1:1. La recristalización en MeOH dio 0,07 g de complejo con SOR = -86,046.
54	2,0 g	L-Prolina 1,066 g	60-65	1,0	Compuesto 4:L-Prolina = 1:1. La recristalización en MeOH dio 0,98 g; SOR = -84,93.
55	0,5 g	Boc-L-Prolina 0,5 g	45-50	1,0/O.N	Compuesto 4:Boc-L-Prolina = 1:1. La acetona se usó para la formación y la cristalización del complejo. Cristalización no observada.
56	0,5 g	Boc-L-Prolina 0,5 g	55-60	1,0 RT-O.N	Compuesto 4:Boc-L-Prolina = 1:1. MeOH utilizado para la formación y cristalización del complejo. Cristalización no observada.
57	0,5 g	Boc-L-Prolina 0,5 g	75-80	1,0 RT-O.N	Compuesto 4:Boc-L-Prolina = 1:1. IPA usado para la formación y cristalización del complejo. Cristalización no observada.
58	0,5 g,	Ácido L(+)-láctico 0,2 g	50-55	1	Compuesto 4:Ácido L-láctico 1:1. Varios disolventes incl. acetona, MeOH, MDC e IPA intentados. Cristalización no observada.
Resolución usando ácido málico					
59	0,5 g	Ácido D-(+)-málico 0,3103 g	50-55	1,0	Compuesto 4:Ácido D-(+)-málico = 1:1. Formación del complejo en acetona (10,0 ml) e isómero = 0,335 g con SOR = + 0,851 y la relación de HPLC quiral de S:R = 16,56:83,4.
60	1,0 g	Ácido D-(+)-málico 0,155 g	50-55	1,0	Compuesto 4:Ácido D-(+)-málico = 1:0,25. Mezcla acetona:agua (12:0,4) para la formación del complejo y la cristalización dieron 0,54 g y, la recristalización con acetona:agua dio 0,24 g con HPLC quiral S:R = 54,74:45,26.
61	1,0 g	Ácido D-(+)-málico 0,31 g	50-55	1,0	Estequiometría del compuesto 4:Ácido D-(+)-málico = 1:0,5. La mezcla de acetona:IPA utilizada para la formación del complejo y la cristalización dieron 0,75 g y HPLC quiral S:R = 53,0:47,0).
62	0,5 g	Ácido D-(+)-málico 0,774 g	45-50	1,0	Compuesto 4:Ácido D-(+)- málico = 1:0,25. La acetona utilizada para la formación del complejo y la cristalización dio 0,231 g y el complejo se rompió con K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ac. para dar 0,1886 g del enantiómero con SOR = +1,637 y HPLC quiral S:R = 51,66:48,3).
63	0,5 g	Ácido D-(+)-málico 0,155 g	45-50	1,0	Compuesto 4:Ácido D-(+)- málico = 1:0,5. La acetona utilizada para la formación del complejo y la cristalización dio 0,5365 g, y el complejo fue roto con K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ac. para dar 0,2986 g de enantiómero con SOR = -2,231; HPLC quiral S:R = 45,93:54,07.

	Entrada del Comp. 4 (g)/Eq	Ácido quiral (g)/Eq	Temp. de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Procedimiento/resultados
64	1,0 g	Ácido D-(+)-málico 0,155 g	45-50	1,0	Compuesto 4:Ácido D-(+)-málico = 1:0,25. IPA utilizado para la formación del complejo y cristalización dio 0,450 g y 50,0 mg del complejo se rompió con K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ac. para dar el enantiómero con HPLC quiral S:R = 52,49:47,5.
65	0,5 g	Ácido L-(-)-málico 0,31 g	50-55	1 h	Compuesto 4:L-(-)-Ácido málico = 1:1. Se usó acetona. Complejo = 0,312 g y el complejo se rompió con K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ac. para proporcionar el enantiómero (0,1825 g). HPLC quiral S:R = 83,6:13,7.
66	5,0 g	Ácido L-(-)-málico 3,103 g	50-55	1	Compuesto 4:Ácido L-(-)-málico = 1:1. Se usó acetona. Complejo = 3,51 g y el complejo se rompió con K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ac. para proporcionar el enantiómero (1,725 g). HPLC quiral S:R = 81,3:18,7
67	2,0 g	Ácido L-(-)-málico 1,24 g	60-70	1,0	Compuesto 4:Ácido L-(-)-málico = 1:1. Se usó IPA para la formación del complejo y la cristalización. Cristalización no observada.
68	2,0 g	Ácido L-(-)-málico 1,24 g	50-60	1,0	Compuesto 4:Ácido L-(-)- málico = 1:1. IPA utilizado para la formación del complejo y mezcla de IPA:acetona utilizada para la cristalización (1,188 g). Se rompió el complejo, dio 0,5639 g de enantiómero. HPLC quiral = 100,00%.
69	Complejo 2,0 g (S:R = 76,77:23,2)	Ácido L-(-)-málico 1,24 g	50-60	1,0	Esta es una segunda resolución del enantiómero (S:R = 26,84:73,16), obtenida en el Experimento 50 anterior. 2,0 g del complejo de ácido málico (S:R = = 76,77:23,2) se tomaron para una resolución adicional con ácido L-(-)-málico. Estequiometría del compuesto 4:Ácido L-(-)- málico = 1:1. 10 V (20,0 ml) de mezcla de acetona:IPA utilizada para la formación del complejo y cristalización (1,6 g). Enantiómero (1,15 g, S:R = 99,4:0,3) fue obtenido después de romper el complejo.
70	20 g	Ácido L-(-)-málico 11,95 g	50-60	1,0	Compuesto 4:Ácido L-(-)-málico = 1:1. 4 V (80,0 ml) de mezcla de acetona:IPA utilizada para la formación del complejo y la cristalización (15,5 g) y el complejo se rompió para dar 8,60 g de enantiómero. HPLC quiral S:R = 71,0:29,0.
71	3,3 g	Ácido D-(+)-málico 2,0 g	50-60	1,0	Esta es una segunda resolución del enantiómero (S:R = 26,84:73,16) obtenida en el Experimento 50 anterior. Compuesto 4:Ácido D-(+)-málico = 1:1. Acetona (50,0 ml) utilizada para la formación del complejo y cristalización (3,5 g). El complejo se rompió para dar 2,0 g de enantiómero. HPLC quiral S:R = 0,81:99,19.
72	3,0 g	Ácido L-(-)-málico 1,86 g	50-60	1,0	Compuesto 4:Ácido L-(-)-málico = 1:1. Se usó acetona:agua (30:1 ml) para la formación del complejo y la cristalización (1,6 g). HPLC Quiral (Compuesto 6) S:R = 97,0:3,0.

	Entrada del Comp. 4 (g)/Eq	Ácido quiral (g)/Eq	Temp. de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Procedimiento/resultados
73	10,0 g	Ácido L-(-)-málico 6,2 g	50-60	1,0	Compuesto 4:Ácido L-(-)-málico = 1:1. Se usó una mezcla de acetona:agua (70:2 ml) para la formación del complejo y la cristalización (5,6 g). Análisis de HPLC quiral Compuesto 6 (S:R = 100:0). MLR fue concentrado, Peso = 10,5 g. HPLC quiral S:R = 18,2:81,8).
74	10 g	Ácido L-(-)-málico 6,2 g	50-60	1,0	Compuesto 4:Ácido L-(-)-málico = 1:1. Se usó una mezcla de acetona:agua (60:2 ml) para la formación del complejo y la cristalización (5,5 g). Compuesto de HPLC Quiral 6 S:R = 100:0.
75	1,47 g	L-(-)-PGA 0,44 g; Ácido L-(-)-málico 0,45 g	50-55	1,0	Compuesto 4:L-(-)-PGA:Ácido L-(-)-málico = 1:0,5:0,5. Se utilizó acetona (10,0 ml) como disolvente. Complejo = 300 mg. HPLC quiral Compuesto 6 S:R = 87,17:12,83.
76	1,0 g	Ácido L-(-)-málico 0,31 g; AcOH, 0,14 g	40-45	1,0	Compuesto 4:Ácido L-(-)-málico:Ácido acético = 1:0,5:0,5. La formación del complejo y la cristalización se hicieron en acetona (7,0 ml). Precipitado sólido = 0,35 g. HPLC quiral S:R = 100,0:0,0.
77	5,0 g	Ácido L-(-)-málico 3,10 g	50-55	1	Estequiometría del Compuesto 4:Ácido L-(-)-málico = 1:1. Se usó acetona: agua (30:0,5 ml). Cantidad mínima de agua utilizada para verificar el cambio en el rendimiento y la pureza. Filtración de cristales a 20-25°C. Complejo = 3,1 g. HPLC quiral S:R = 100,0:0.
78	5,0 g	Ácido L-(-)-málico 3,10 g	50-55	1	Compuesto 4:Ácido L-(-)- málico = 1:1. Acetona:agua (30:0,5 ml). Cantidad de agua mínima utilizada para controlar el cambio en el rendimiento y la pureza. Filtración a 0-5°C. Complejo = 3,2 g. HPLC quiral S:R = 99,20:0,80.
79	2,0 g	Ácido L-(-)-málico 1,2416 g	50-55	1	Compuesto 4:Ácido L-(-)-málico = 1:1. Se usó Acetona:MeOH (10:3 ml) como disolvente. Complejo = 0,90 g. HPLC quiral S:R = 100,0:0.
80	3,0 g	Ácido L-(-)-málico 1,864 g	50-55	1	Compuesto 4:Ácido L-(-)- málico = 1:1. Se usó acetona:MeOH (10:3 ml). Complejo = 1,1437 g.
81	100 g	Ácido L-(-)-málico 62,0 g	50-55	1	Compuesto 4:Ácido L-(-)- málico = 1:1. Acetona:agua (600:18 ml) utilizada. Complejo = 57,0 g. HPLC quiral S:R = 100,0:0.
82	1,04 g	Ácido L-(-)-málico 0,64 g	50-55	1	Se usó el compuesto crudo 4. Estequiometría del Compuesto 4:Ácido L-(-)-málico = 1:1. Se usó una mezcla de acetona:agua (6:0,1 ml). Complejo = 0,5 g. HPLC quiral S:R = 99,2:0,8.

	Entrada del Comp. 4 (g)/Eq	Ácido quiral (g)/Eq	Temp. de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Procedimiento/resultados
83	1,8 g	Ácido L-(-)-málico 1,1 g	50-55	1	Compuesto 4:Ácido L-(-)-málico = 1:1. Acetona:agua (12:0,2 ml) utilizada. Complejo = 1,0 g. HPLC quiral S:R = 100,0:0,0. Nota: Se usaron el epóxido crudo y el Compuesto 4 en bruto.
84	1,2 g	Ácido L-(-)-málico 0,73 g	50-55	1	Compuesto 4:Ácido L-(-)-málico = 1:1. Acetona:agua (10:0,2 ml) utilizado. Complejo = 0,82 g. HPLC quiral S:R = 100,0:0,0. Nota: Se usaron epóxido en bruto y el Compuesto 4 cristalizado.
85	100 g	Ácido L-(-)-málico 62,0 g	50-55	1	Compuesto 4:Ácido L-(-)-málico = 1:1. Acetona:agua (600:13 ml) utilizada. Complejo = 60,0 g. HPLC quiral S:R = 100,0:0. Cantidad mín. de agua utilizada para la cristalización.
86	2,0 g	Ácido L-(-)-málico 1,2 g	50-55	1	Se usó el Compuesto bruto 4 obtenido a partir de la síntesis directa a través de bromohidrina. Estequiometría del Compuesto 4:Ácido L-(-)-málico = 1:1. Se usó una mezcla de acetona:agua (15:0,2 ml). No se observó cristalización
87	8,0 g 80,0% de pureza	Ácido L-(-)-málico 4,0 g	50-55	1	Se usó Compuesto 4:Ácido L-(-)-málico = 1:1. Acetona:agua (40:0,5 ml). Complejo = 3,6 g. HPLC quiral S:R = 98,04:1,96. Se usó el compuesto 4 preparado directamente a partir de bromohidrina. La cantidad de ácido málico utilizada se basó en la pureza del Compuesto 4 bruto.
88	58,0 g 84,3% de pureza	Ácido L-(-)-málico 36,0 g	50-55	1	Compuesto 4:Ácido L-(-)-málico = 1:1. Se usó acetona:agua (360:5 ml). Complejo = 32,0 g. HPLC quiral S:R = 99,4:0,6. Se usó el compuesto 4 preparado directamente a partir de epóxido en bruto.
89	40,0 g 79% de pureza	Ácido L-(-)-málico 24,8 g	50-55	1	Compuesto 4:Ácido L-(-)-málico = 1:1. Se usó acetona:agua (240:4 ml). Complejo = 20,0 g. HPLC quiral S:R = 94,9:5,1. Se usó el compuesto 4 preparado directamente a partir de bromohidrina. La cantidad de ácido málico se utilizó en base al peso del Compuesto 4 en bruto.
90	53,0 g	Ácido L-(-)-málico 32,8 g	50-55	1	Compuesto 4:Ácido L-(-)-málico = 1:1. Se usó acetona:agua (300:5 ml). Complejo = 30,2 g. HPLC quiral S:R = 95,1:4,9. La cantidad de ácido málico se utilizó en función del peso del Compuesto 4 en bruto. Contenido de humedad en Kf = 1,7%
91	10,0 g	Ácido L-(-)-málico 6,2 g	50-55	1	Compuesto 4:ácido L-(-)-málico = 1:1. Se usaron acetona:agua (60:1 ml). Complejo = 9,0 g. HPLC quiral S:R = 65,6:34,4. La solución acuosa del Compuesto 4 (40%, 0,25 ml) fue deliberadamente añadida a la masa de reacción para comprender el efecto del Compuesto 4 libre. Masa adhesiva amarilla (complejo). La RMN mostró un pico de impureza.

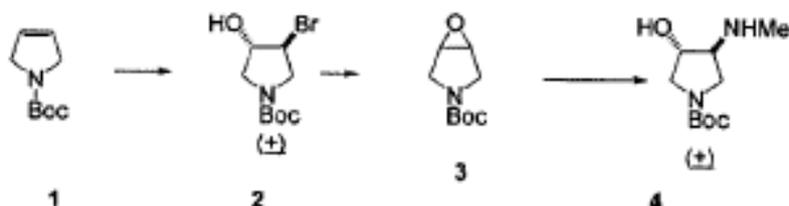
	Entrada del Comp. (g)/Eq	Ácido quiral (g)/Eq	Temp. de reacción (°C)	Tiempo de reacción (h)	Procedimiento/resultados
92	5,0 g	Ácido L-(-)-málico 3,1 g	50-55	1	Compuesto 4:Ácido L-(-)-málico = 1:1. Se usó acetona:agua (30:0,6 ml). Complejo = 4,0 g. HPLC quiral S:R = 70,7:29,3. Se añadió el compuesto libre 4 (0,06 ml de una solución acuosa al 40%) a la masa de reacción. El complejo se vuelve ligeramente pegajoso (amarillo).
93	10,0 g	Ácido L-(-)-málico 6,2 g	50-55	1	Compuesto 4:Ácido L-(-)-málico = 1:1. Se usó acetona:agua (60:1 ml). Complejo = 5,8 g. HPLC quiral S:R = 98,6:1,4. El compuesto 4 libre no se añadió a la masa de reacción. Complejo obtenido como un sólido blanco, de flujo libre.

Como se ve a partir de los datos, la resolución del ácido ( $\pm$ )-3-hidroxi-4-metilamino-pirrolidina-1-carboxílico, éster de t-butilo con ácido L-(-)-málico (1:1) produce el enantiómero S hasta un 100% de exceso enantiomérico.

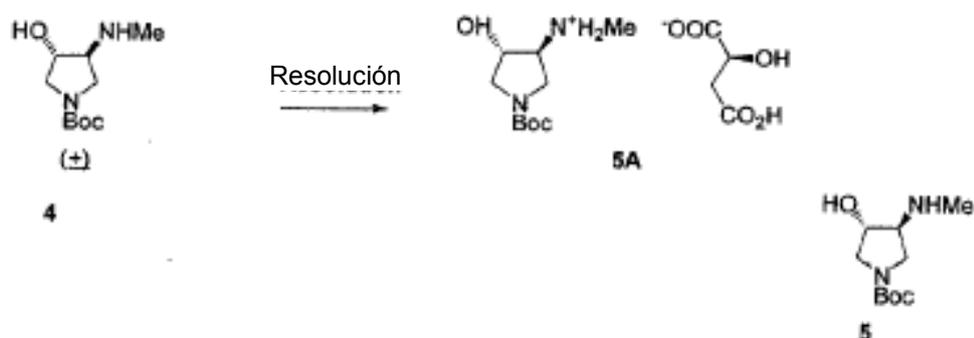
Ejemplo 3: Preparación a gran escala para SNS-595

Síntesis del compuesto 8

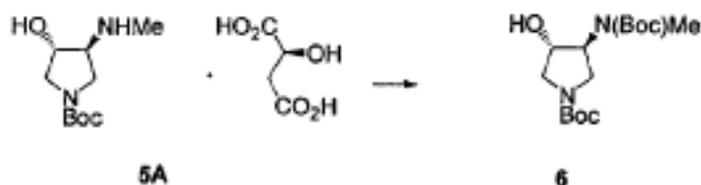
Etapa 1



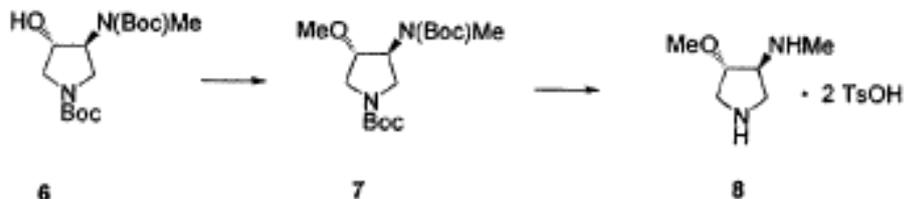
Etapa 2



Etapa 3



Etapa 4



5

Se trató N-Boc-3-pirrolina (1) (16 kg) con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DBDMH) (15,2 kg) en ACN acuoso para formar la bromohidrina (2). Una vez completada la reacción, se inactivó el exceso de agente de bromación con solución acuosa de tiosulfato sódico y la mezcla de reacción bruta se trató con NaOH acuoso. El epóxido resultante se extrajo con MTBE y la capa orgánica se concentró para dar el epóxido en bruto (3). Este epóxido se añadió a 40% de metilamina acuosa y, una vez completada la reacción, el exceso de metilamina y agua se eliminaron por destilación y el producto, (4), (18,5 kg) se aisló a partir de éter diisopropílico.

10

El compuesto racémico 4 (18,4 kg) se resolvió mediante tratamiento con ácido L-(-)-málico (11,4 kg) en acetona acuosa. El isómero (S,S) (5) cristalizó como la sal de L-(-)-malato (5A). Esto se filtró y la torta del filtro se lavó con acetona y se secó para dar el compuesto 5A (11,8 kg).

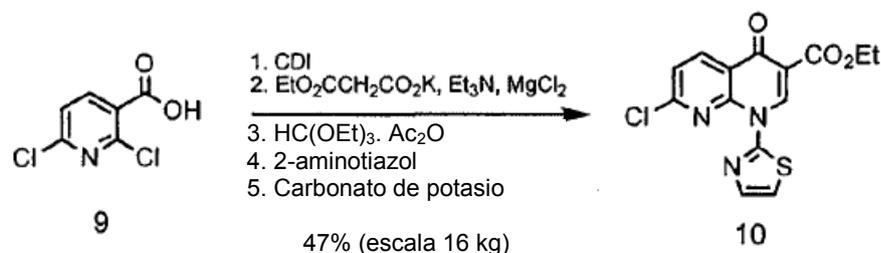
15

Se trató una suspensión del compuesto 5A (11,8 kg) y carbonato de potasio (11,7 kg) en metanol con Boc-anhídrido ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ) (8,3 kg) hasta que se completó la reacción. El producto se extrajo con MTBE. La capa orgánica se secó por

destilación y se añadió éter de petróleo. La suspensión se filtró, se lavó con éter de petróleo y se secó para dar el compuesto 6 (9,9 kg).

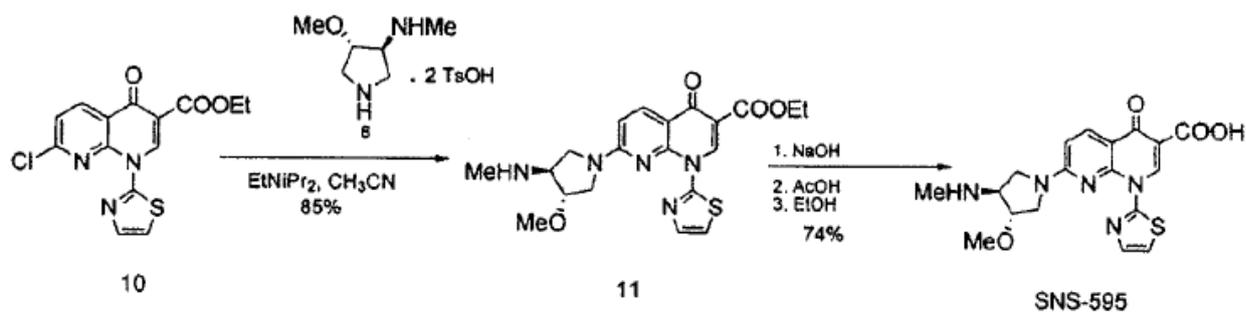
- 5 El compuesto 6 (9,9 kg) se trató con una solución de KHMDS (35 kg, 20% p/p) en THF, seguido de dimetilsulfato (4,7 kg). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con ácido acético al 5% en agua. El producto se extrajo con MTBE, y la capa orgánica se concentró para dar el producto en bruto (7). Esto se trató con ácido p-toluensulfónico monohidrato (TsOH) en una mezcla de tetrahidrofurano-metanol. Una vez completada la reacción, la suspensión se enfrió y el producto se aisló por filtración para dar 12,2 kg del Compuesto 8.

Síntesis del Compuesto 10



- 10 Se añadió una solución de carbonildiimidazol (CDI) (16,4 kg) en THF a una suspensión de ácido 2,6-dicloronicotínico (9) (16 kg) en THF. Después de aproximadamente 2 horas, se agregaron malonato de potasio etílico (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 la reacción se agitó durante aproximadamente 24 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl diluido y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró, se lavó con una mezcla de NaCl acuoso y NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se diluyó con metilciclohexano y se secó mediante destilación al vacío. La solución se trató con trietilortoformato (17,1 kg) y anhídrido acético (59 kg) a aproximadamente 90 a 110°C. Después de que se juzgó que la reacción fue completada, el exceso de anhídrido acético se eliminó mediante destilación con metilciclohexano. El producto en bruto se trató con una solución de 2-aminotiazol (8,2 kg) en THF. Después de aproximadamente 2 horas, la mezcla de reacción se trató con carbonato de potasio (13,6 kg) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 6 horas. El producto se precipitó mediante la adición de agua, se aisló por filtración, se lavó con ACN-agua, ACN, y se secó para dar el compuesto 10 (13,1 kg).

Síntesis de SNS-595



- 25 A una suspensión del Compuesto 8 (8,0 kg) en ACN a aproximadamente 5°C, se añadió N,N'-diisopropiletilamina (EtN<sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>) (8,7 kg). Después de aproximadamente 15 minutos, se añadió el Compuesto 10 (5,0 kg) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 45°C durante aproximadamente 3 horas, se enfrió y el producto se filtró. La torta del filtro se lavó con ACN y se secó para dar el Compuesto 11 (5,5 kg).

- 30 A una solución de NaOH (0,8 kg) en agua (19,5 kg), se añadieron el Compuesto 10 (5,5 kg) y etanol (EtOH, 0,5 kg). Después de que se completó la hidrólisis, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se acidificó a pH 7,3 a 7,7 mediante la adición de ácido acético. La mezcla se calentó luego a aproximadamente 55 a 65°C durante aproximadamente 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con agua y luego con alcohol etílico. La torta del filtro se secó al vacío. El producto bruto se suspendió en EtOH a aproximadamente 80°C. Después de enfriar, el producto se filtró, se lavó con EtOH y se secó para dar SNS-595 (3,8 kg). Se determinó que el porcentaje de pureza en peso del SNS-595 era del 99,9%.

- 35 Ejemplo de referencia 4: Composición farmacéutica adecuada para inyección o infusión intravenosa

Un ejemplo ilustrativo de una composición farmacéutica adecuada comprende: 10 mg de SNS-595 y ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-amino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico (en donde la cantidad de SNS-595 es al menos 99,95% y la cantidad del ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-amino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico es inferior a aproximadamente 0,05% por mililitro (ml) de

5 una solución acuosa al 4,5% de sorbitol, que se ajusta a pH 2,5 con ácido metanosulfónico. Un protocolo para hacer tal solución incluye lo siguiente para hacer una presentación de 100 mg/10 ml: 100 mg de una composición activa, que consiste esencialmente en al menos el 99,95% de SNS-595 y menos del 0,05% del ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-amino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico y 450 mg de sorbitol D se agregan a agua destilada; el volumen se eleva a un volumen de 10 ml; y la solución resultante se ajusta a pH 2,5 con ácido metanosulfónico. La composición resultante también es adecuada para la liofilización. La forma liofilizada luego se reconstituye con agua estéril a la concentración apropiada antes de su uso.

Ejemplo 5 de referencia: Composición farmacéutica adecuada para inyección o infusión intravenosa

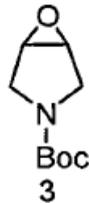
10 Un ejemplo ilustrativo de una composición farmacéutica adecuada comprende: 10 mg del total de SNS-595 e impurezas (en donde la cantidad de SNS-595 es al menos aproximadamente 99,95% y la cantidad total de impureza es menor que aproximadamente 0,05%) por ml de solución acuosa de 4,5% de sorbitol que se ajusta a pH 2,5 con ácido metanosulfónico. Un protocolo para hacer tal solución incluye lo siguiente para hacer una presentación de 100 mg/10 ml: se añaden 100 mg de composición que consiste esencialmente en al menos aproximadamente el 99,95% de SNS-595 y menos de aproximadamente el 0,05% de impurezas y 450 mg de D-sorbitol a agua destilada; el  
15 volumen se eleva a un volumen de 10 ml; y el pH de la solución resultante se ajusta a 2,5 con ácido metanosulfónico. La composición resultante también es adecuada para la liofilización. La forma liofilizada luego se reconstituye con agua estéril a la concentración apropiada antes de su uso.

20

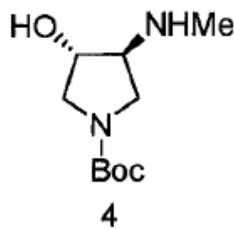
REIVINDICACIONES

1. Un proceso que comprende:

i) el compuesto 3 de apertura de epóxido

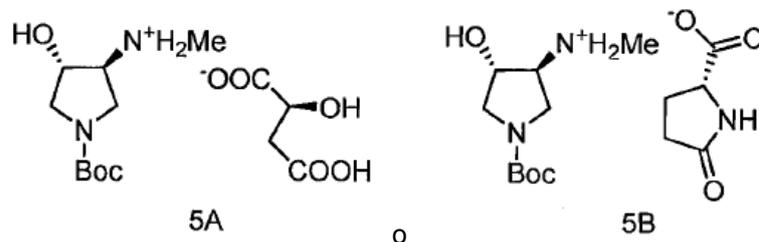


5 con metilamina para obtener el Compuesto 4



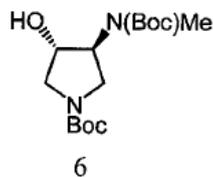
y

ii) resolver el Compuesto 4 con un ácido quiral seleccionado entre ácido L-(-)-málico y ácido L-(-)-piroglutámico para proporcionar el Compuesto 5A o 5B



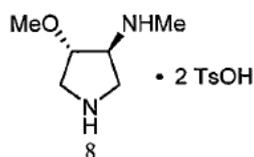
10 2. El proceso de la reivindicación 1, que comprende además:

iii) proteger la amina secundaria del Compuesto 5A o 5B con terc-butoxicarbonilo, grupo protector para proporcionar el compuesto 6



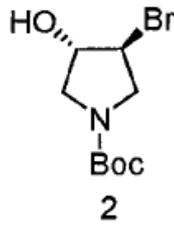
iv) metilar el grupo hidroxilo libre del Compuesto 6 con un agente metilante, y

15 v) desproteger los grupos amino con ácido p-toluensulfónico monohidrato para obtener el Compuesto 8

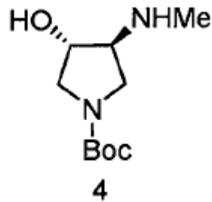


3. Un proceso que comprende:

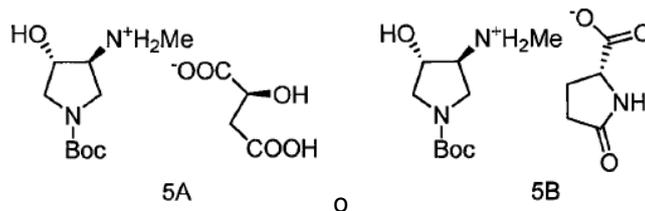
i) hacer reaccionar el Compuesto 2



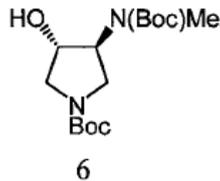
con metilamina y una base para obtener el Compuesto 4



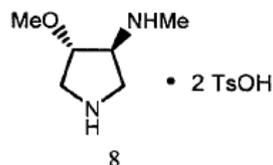
- 5 ii) resolver el Compuesto 4 con un ácido quiral seleccionado entre ácido L(-)-málico y ácido L(-)-piroglutámico para proporcionar el Compuesto 5A o 5B



- iii) proteger la amina secundaria del Compuesto 5A o 5B con terc-butoxicarbonilo, grupo protector para proporcionar el compuesto 6

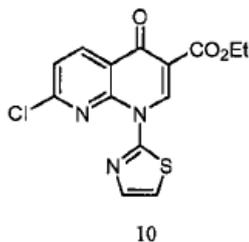


- 10 iv) metilar el grupo hidroxilo libre del Compuesto 6 con un agente metilante, y  
v) desproteger los grupos amino con ácido p-toluenosulfónico monohidrato para obtener el Compuesto 8



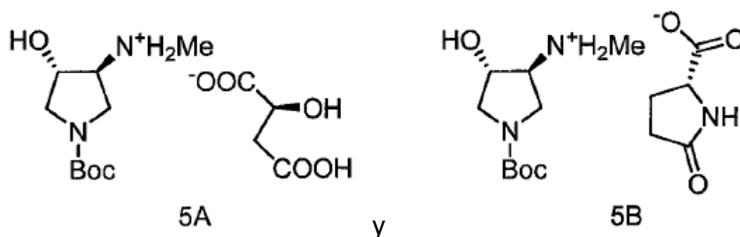
4. El proceso de la reivindicación 2 ó 3, que comprende además:

- vi) hacer reaccionar el Compuesto 8 con el Compuesto 10



para obtener el ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico.

- 5 El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que se usa de 0,25 a 2 equivalentes, preferiblemente de 0,5 a 1,5 equivalentes, más preferiblemente de 0,9 a 1,1 equivalentes del ácido L-(-)-málico en la etapa ii).
- 6 El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que se agrega ácido L-(-)-málico a una solución del Compuesto 4 a aproximadamente 40°C para formar una mezcla de reacción.
- 10 7. El proceso de la reivindicación 6, en el que la mezcla de reacción se calienta para formar una solución transparente, preferiblemente en la que se obtiene la solución transparente calentando la mezcla de reacción de 50 a 55°C.
8. El proceso de la reivindicación 7, en el que la solución transparente se enfría para obtener cristales del Compuesto 5A, preferiblemente en donde los cristales del Compuesto 5A se obtienen enfriando gradualmente la solución transparente de 5 a 10°C.
9. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en el que el agente metilante es dimetilsulfato.
- 15 10. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 9, en el que el compuesto 3 se prepara por epoxidación de éster terc-butílico del ácido 3-bromo-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico con hidróxido sódico.
11. El proceso de la reivindicación 10, en el que el éster de terc-butilo del ácido 3-bromo-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico se prepara haciendo reaccionar N-boc-3-pirrolina y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína.
- 20 12. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 4-11, en el que el Compuesto 10 se prepara haciendo reaccionar carbonildiimidazol, ácido 2,6-dicloronicotínico, 2-aminotiazol y malonato de etilo potásico.
13. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 4-12, en el que el Compuesto 8 y el Compuesto 10 se hacen reaccionar en presencia de N,N'-diisopropiletilamina, preferiblemente en el que la reacción del Compuesto 8 y el Compuesto 10 se lleva a cabo a 45°C durante 3 horas.
14. Un compuesto seleccionado de



25