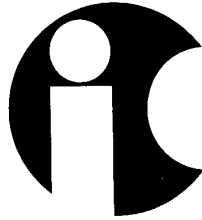




No. 12-038188-00000-0000

Fecha: 2012-03-05 14:23:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 98



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO COMPOSICIONES ESTABLES DE SNS-595 Y METODOS DE PREPARACION

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 417/04

71. SOLICITANTE SUNESIS PHARMACEUTICALS, INC

DOMICILIO SOUTH SAN FRANCISCO, ESTADO DE CALIFORNIA, E.U.A.

74. APODERADO LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

22. BOGOTÁ, D.C., 05 MAR. 2012

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-038188- -00000-0000

Fecha: 2012-03-05 14:23:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 98

FORMULARIO ÚNICO

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

X

Patente de Invención

Patente de Modelo de Utilidad

X

Capitulo I

Capitulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SUNESIS PHARMACEUTICALS, INC.

Dirección: 395 Oyster Point Boulevard

Nacionalidad o domicilio: South San Francisco,
Estado de California,
E.U.A.

IDENTIFICACIÓN

C.C. NIT

C.E. Otro

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12

Teléfono: 285 74 60 Fax: 285 92 67
E-mail info@castillograu.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. X NIT

C.E. OTRO

Cual

Número 79.397.879 de TP 68.995 del
Bogotá C.S.J.

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: Anantha SUDHAKAR - Jeff JACOBS - Ahunad HASHASH - Sean RITCHIE - Hengqin CHENG

Dirección 42356 Troyer Avenue - 505 Cornell Avenue - 3 Jib Court - 475 Kansas Way -
607 Portofino

Nacionalidad o Domicilio: Fremont, CA. - San Mateo, CA. - Pleasant Hill, CA. - Fremont, CA.
Foster City, CA. (E.U.A.)

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/047776

Fecha: 03/09/2010

Publicación Internacional No. WO 2011/028979 A1

Fecha: 10/03/2011

6

Título (54) COMPOSICIONES ESTABLES DE SNS-595 Y MÉTODOS DE PREPARACIÓN

7

Clasificación Internacional (51) C07D 417/04

8

Prioridad

Si

X

No

(33) País de origen
E.U.A.

(32) Fecha
04.09.2009

(31) Número de Solicitud
61/240,161

9

Comprobante de pago N°:

22962

Fecha:

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

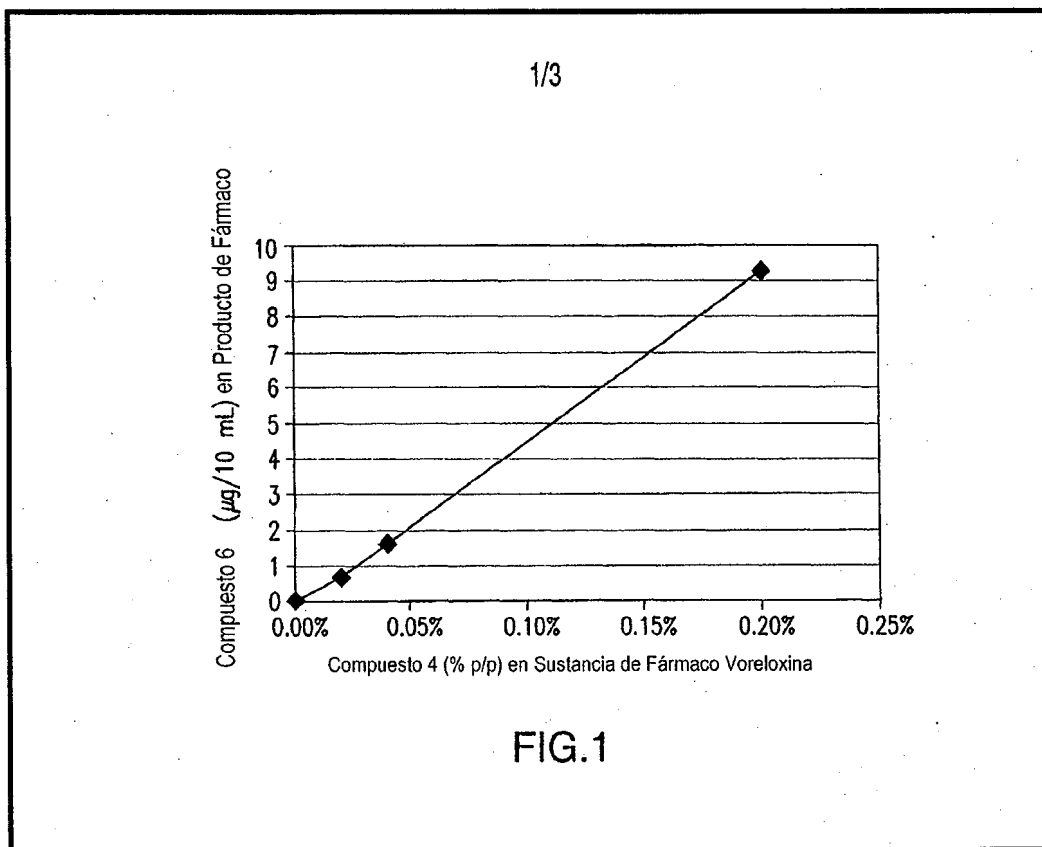
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Documento de Cesión del inventor al solicitante o a su acusante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito de material biológico.
- ☒ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

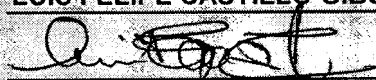
11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de patente,

NOMBRE: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONFIRMA: C.C. 79'397.879
de BogotáT.P. 68.995
del C.S.J.

3

COMPOSICIONES ESTABLES DE SNS-595 Y MÉTODOS DE PREPARACIÓN

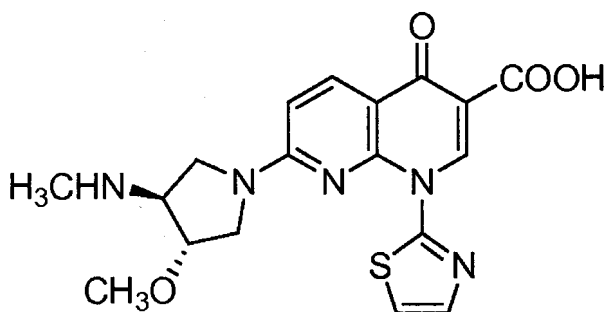
Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de E.U.A. No. 61/240,161, presentada el 04 de septiembre de 2009, la totalidad de la cual se
5 incorpora en la presente por referencia.

1. CAMPO

Se proporcionan métodos para preparar ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-(metilamino)-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico
10 sustancialmente puro, junto con composiciones que comprenden esta sustancia.

2. ANTECEDENTES

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, tiene la siguiente estructura
15 química:



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

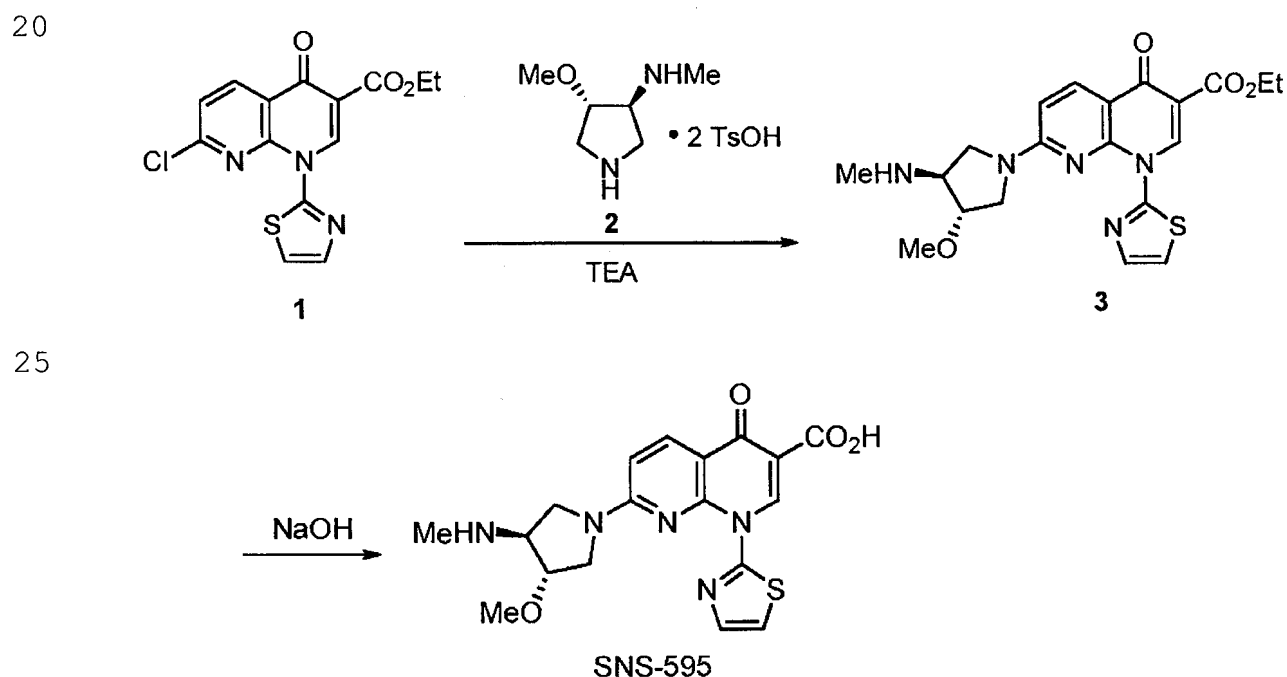
25 SNS-595 es conocido por su actividad anti-tumoral (véase, Tsuzuki et al, J. Med. Chem., 47:2097-2106, 2004 y Tomita et al, J. Med. Chem., 45: 5564-5575, 2002). El tratamiento de diversos cánceres con SNS-595 se ha propuesto en la literatura y SNS-595 ha mostrado actividad preclínica contra diversas líneas celulares de cáncer y xenoinjertos. Varios regímenes de dosificación para el uso de este compuesto han sido reportados. Por
30 ejemplo, véase las Publicaciones de Solicitud de Patente de E.U.A. Nos. 2005-0203120 A1, 2005-0215583 A1, y 2006-0025437 A1, todas las cuales se incorporan en la presente

por referencia en su totalidad. SNS-595 está actualmente en evaluación en ensayos clínicos para evaluar la seguridad y eficacia en pacientes humanos con cáncer y ha demostrado actividad clínica en el tratamiento de leucemia mieloide aguda y cáncer de ovario.

5 SNS-595 se puede preparar usando técnicas conocidas por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, la Patente de E.U.A. No. 5,817,669, expedida el 06 de octubre 1998; Solicitud de Patente Japonesa No. Hei 10-173986, publicada el 26 de junio 1998; WO 2007/146335, publicada 21 de diciembre 2007; Tsuzuki et al, J. Med. Chem., 47:2097-2106, 2004; y Tomita et al, J. Med. Chem., 45:5564-5575, 2002, todas los cuales
10 se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.

La Solicitud de Patente Internacional No. WO 2007/146335 describe un procedimiento ejemplar para la síntesis de SNS-595. Como se muestra en el Esquema 1, esta síntesis procede vía el intermediario 1, que hace reaccionar con el Compuesto 2 en presencia de una base, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina para formar el
15 Compuesto 3. El grupo éster del Compuesto 3 posteriormente es hidrolizado para dar SNS-595.

Esquema 1



6

La ruta descrita en el Esquema 1, sin embargo, produce típicamente cantidades indeseables de impurezas, es decir, los subproductos de las reacciones, que son difíciles de agotar o eliminar de la sustancia farmacéutica SNS-595 y productos farmacéuticos de SNS-595. A pesar de que algunos subproductos pueden existir en la preparación del SNS-595, es importante la reducción de la cantidad de estas impurezas en el principio activo y el producto final del fármaco. Puesto que los pacientes de cáncer son sometidos a quimioterapia y radioterapia significativas y, por consiguiente, pueden tener sistemas inmunes comprometidos, es benéfico suministrar a estos pacientes productos de fármacos que se caracterizan por tener alta pureza. Además, para la administración intravenosa o intraarterial de un producto farmacéutico, las características de pureza y físicas del producto de fármacos son importantes porque el producto de fármacos se introduce directamente en el torrente sanguíneo.

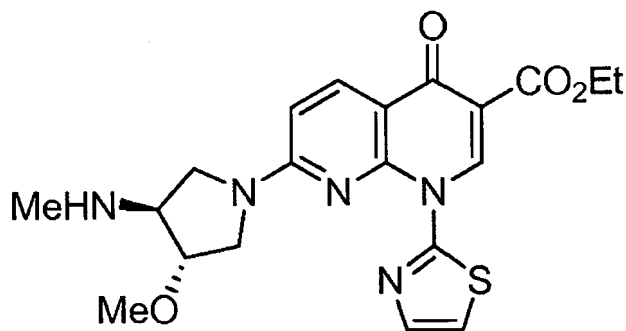
Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad de métodos mejorados para la preparación de SNS-595 sustancialmente libre de contaminantes, proporcionando con ello una sustancia farmacéutica en una forma sustancialmente pura que es muy adecuado para la formulación de productos farmacéuticos para el tratamiento del cáncer, sin la necesidad de pasos de purificación laboriosos.

3. SUMARIO

Se proveen procesos que pueden dar una sustancia de SNS-595 sustancialmente pura. Además, los procesos pueden ser ampliados a la fabricación comercial de sustancias SNS-595 sustancialmente puro.

En algunas modalidades, se proporcionan procesos para la preparación de una sustancia SNS-595 sustancialmente pura, que comprende:

(a) hacer reaccionar el Compuesto 3



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

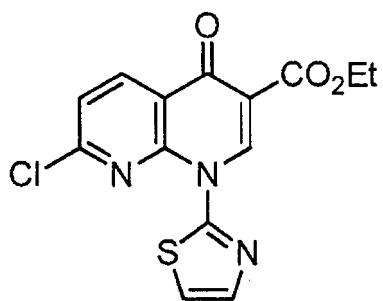
(b) deshidratar el hidrato de SNS-595 primario del paso (a) y hacer
5 reaccionar el producto deshidratado con una segunda base acuosa seguido por la neutralización para obtener un hidrato de SNS-595 secundario; y

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

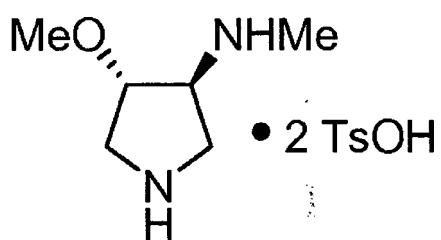
En algunos casos, puede ser conveniente hacer reaccionar la sustancia de
10 SNS-595 sustancialmente pura obtenida en el paso (c) con una base acuosa adicional, neutralización y deshidratación para mejorar aún más la pureza del producto de SNS-595 sustancialmente puro. La primera base acuosa, la segunda base acuosa y la base acuosa adicional pueden ser iguales o diferentes. Asimismo, los ácidos empleados durante los pasos de neutralización pueden ser iguales o diferentes. El reciclaje de la sustancia de
15 SNS-595 sustancialmente pura a través de los pasos descritos de tratamiento con una base acuosa, neutralización y deshidratación se puede realizar una pluralidad de veces para purificar aún más secuencialmente la sustancia SNS-595 hasta que se obtiene una sustancia de SNS-595 sustancialmente pura del nivel de pureza deseado.

En algunas modalidades, se proporcionan procesos para la preparación de
20 una sustancia de SNS-595 sustancialmente pura, que comprende:

(a) hacer reaccionar el Compuesto 1

**1**

con el Compuesto 2

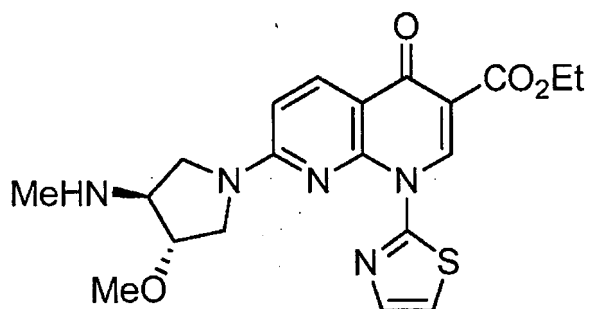


• 2 TsOH

2

en presencia de N,N-diisopropiletilamina y agua para obtener el Compuesto

3 sustancialmente puro

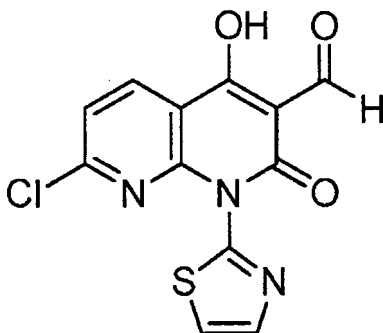
**3;**

y

(b) hacer reaccionar el Compuesto 3 con una base acuosa para formar la sustancia SNS-595 sustancialmente pura.

En algunas modalidades, en la presente se proveen composiciones que comprenden la sustancia SNS-595 sustancialmente pura, en donde la sustancia SNS-595 sustancialmente pura comprende de aproximadamente 0 a 0.01% del Compuesto 4

5



10

4

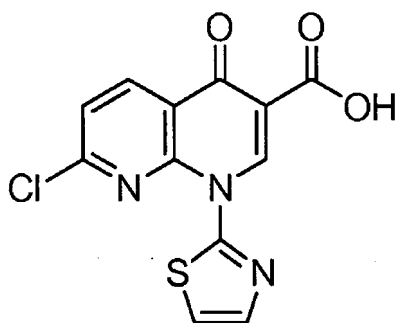
en el momento de la producción de las composiciones, basadas en el peso total de la sustancia SNS-595 sustancialmente pura.

En algunas modalidades, en la presente se proveen composiciones que comprenden la sustancia SNS-595 sustancialmente pura, en donde la sustancia SNS-595 sustancialmente pura comprende de aproximadamente 0 a 0.02% del Compuesto 5

15



5



5

10 en el momento de la producción de las composiciones basadas en el peso total de la sustancia SNS-595 sustancialmente pura.

En algunas modalidades, se proporcionan composiciones que comprenden SNS-595 y agua, en las que aproximadamente 100 mg de SNS-595 está presente por cada 10 ml de las composiciones, en las que las composiciones están esencialmente libres de partículas visibles y en donde las composiciones son estables a, por ejemplo, 3, 15 6, 9, 12, ó 24 meses después de la producción.

En algunas modalidades, se proporcionan composiciones que comprenden SNS-595 y agua, en las que aproximadamente 100 mg de SNS-595 que están presente por cada 10 ml de las composiciones, en las que las composiciones están esencialmente libres de partículas sub-visibles y en donde las composiciones son estables a, por 20 ejemplo, 3, 6, 9, 12, o 24 meses después de la producción.

En algunas modalidades, los procesos en la presente descritos se llevan a cabo en una escala de kilogramos.

4. BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

25 La Figura 1 ilustra la relación observada entre las cantidades del Compuesto 6 en soluciones de productos de fármacos a granel de SNS-595 formulados a partir de sustancias farmacológicas que tienen diferentes cantidades del Compuesto 4.

La Figura 2 ilustra la relación observada entre la cantidad del Compuesto 4 en la sustancia farmacéutica SNS-595 y la cantidad del Compuesto 1 residual en el 30 Compuesto 3 utilizada para preparar la sustancia farmacéutica.

10

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

5. DESCRIPCIÓN DETALLADA

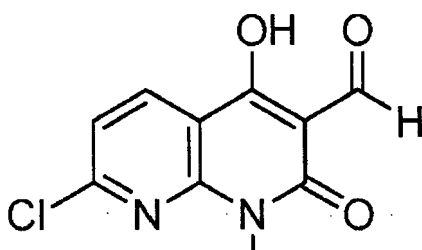
4.1 DEFINICIONES

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto en la técnica. Todas las patentes, solicitudes publicadas, aplicaciones y otras publicaciones mencionadas en la presente se incorporan por referencia en su totalidad.

Como se usa en la presente, "SNS-595" se refiere a ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico, así como cualquier forma iónica, sales, solvatos, por ejemplo, hidratos, u otras formas de este compuesto, incluyendo mezclas de los mismos. Por lo tanto, las composiciones que comprenden SNS-595 incluyen ácido (+)-1,4-dihidro-7-[(3S,4S)-3-metoxi-4-metilamino-1-pirrolidinil]-4-oxo-1-(2-tiazolil)-1,8-naftiridina-3-carboxílico o, en algunas modalidades, una forma iónica, sal, solvato, por ejemplo, hidrato, polimorfo, pseudomórfico, u otra forma del compuesto. En algunas modalidades, SNS-595 se proporciona como una sal farmacéuticamente aceptable. SNS-595 también se conoce como la resolución AG-7352, voreloxina y vosaroxina.

Como se usa en la presente, "sustancia SNS-595 sustancialmente pura" se refiere a una composición que consta esencialmente de SNS-595, es decir, que comprende menos de aproximadamente 1.0% de cualquier otro compuesto individual o impureza en base al peso total de la composición (en peso %). Por ejemplo, en algunas modalidades, tales composiciones comprenden de alrededor de 0 a 0.5%, de aproximadamente 0 a 0.1%, aproximadamente 0 a 0.05%, de aproximadamente 0 a 0.03%, de aproximadamente 0 a 0.02%, o de aproximadamente 0 a 0.01% del Compuesto 4 basado en el peso total de la composición.

30

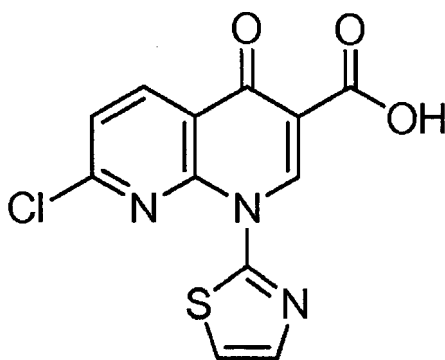


5

En algunas modalidades, tales composiciones consisten esencialmente de 0 a 0.5%, de 0 a 0.1%, de 0 a 0.05%, de 0 a 0.03%, de 0 a 0.02%, o de 0 a 0.01% del Compuesto 4 basado en el peso total de la composición. En algunas modalidades, tales composiciones tienen de 0 a 0.5%, de 0 a 0.1%, de 0 a 0.05%, de 0 a 0.03%, de 0 a 0.02%, o de 0 a 0.01% Compuesto 4 basado en el peso total de la composición. En algunas modalidades, las composiciones tienen $\leq 0.02\%$ del Compuesto 4 basado en el peso total de la composición.

En algunas modalidades, tales composiciones comprenden de aproximadamente 0 a 0.04%, de aproximadamente 0 a 0.03%, o alrededor de 0 a 0.02% del Compuesto 5 basado en el peso total de la composición.

20



25

5.

En algunas modalidades, tales composiciones consisten esencialmente de 0 a 0.04%, de 0 a 0.03%, o de 0 a 0.02% del Compuesto 5 basado en el peso total de la composición. En algunas modalidades, tales composiciones tienen de 0 a 0.04%, de 0 a

2

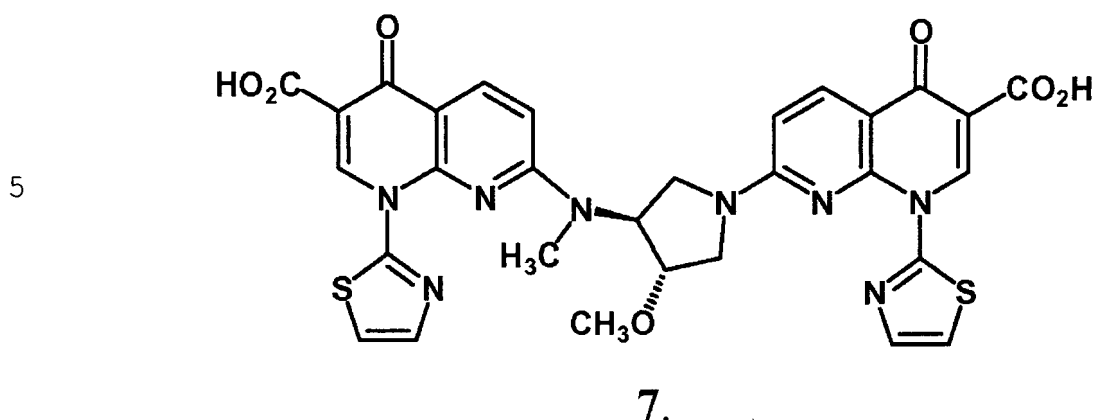
0.03%, o de 0 a 0.02% Compuesto 5 basado en el peso total de la composición. En algunas modalidades, las composiciones tienen $\leq 0.15\%$ del Compuesto 5 en base al peso total de la composición.

5 Otras composiciones que son sustancias SNS-595 sustancialmente puras se describen en este documento. En algunas modalidades, tales composiciones comprenden de alrededor de 0 a 0.5%, de aproximadamente 0 a 0.1%, de aproximadamente 0 a 0.05%, de aproximadamente 0 a 0.03%, de aproximadamente 0 a 0.02%, o aproximadamente 0 a 0.01% del Compuesto 6 basado en el peso total de la composición.

10 En algunas modalidades, tales composiciones se componen esencialmente de aproximadamente 0 a 0.5%, de aproximadamente 0 a 0.1%, de aproximadamente 0 a 0.05%, de aproximadamente 0 a 0.03%, de aproximadamente 0 a 0.02%, o de aproximadamente 0 a 0.01% del Compuesto 6 en base al peso total de la composición. En algunas modalidades, tales composiciones tienen de aproximadamente 0 a 0.5%, de
15 aproximadamente 0 a 0.1%, de aproximadamente 0 a 0.05%, de aproximadamente 0 a 0.03%, de aproximadamente 0 a 0.02%, o de aproximadamente 0 a 0.01% del Compuesto 6 basado en el peso total de la composición.

En algunas modalidades, tales composiciones comprenden de alrededor de 0 a 0.5%, de aproximadamente 0 a 0.1%, de aproximadamente 0 a 0.05%, de
20 aproximadamente 0 a 0.03%, de aproximadamente 0 a 0.02%, o de aproximadamente 0 a 0.01% del Compuesto 7 basado en el peso total de la composición.

3



10 En algunas modalidades, tales composiciones se componen esencialmente de aproximadamente 0 a 0.5%, de aproximadamente 0 a 0.1%, de aproximadamente 0 a 0.05%, de aproximadamente 0 a 0.03%, de aproximadamente 0 a 0.02%, o de aproximadamente 0 a 0.01% del Compuesto 7 basado en el peso total de la composición. En algunas modalidades, tales composiciones tienen de aproximadamente 0 a 0.5%, de

15 de aproximadamente 0 a 0.1%, de aproximadamente 0 a 0.05%, de aproximadamente 0 a 0.03%, de aproximadamente 0 a 0.02%, o de aproximadamente 0 a 0.01% del Compuesto 7 basado en el peso total de la composición. En algunas modalidades, las composiciones tienen $\leq 0.15\%$ del Compuesto 7 en base al peso total de la composición.

Como se usa en la presente, "sustancia SNS-595" se refiere a una

20 composición que comprende SNS-595 y uno o más de otros compuestos. En algunas modalidades, la sustancia SNS-595 comprende SNS-595 y el Compuesto 4 y/o el Compuesto 5.

Como se usa en la presente y salvo indicación en contrario, "aproximadamente" se refiere a un máximo de más o menos el 10% del valor indicado.

25 Por ejemplo, "alrededor de 0.01%" se refiere a de 0.009% a 0.011%, "aproximadamente 25°C" se refiere a de 22.5°C a 27.5°C y "alrededor de 0.6 M" se refiere a de 0.54 M a 0.66 M. En algunas modalidades, se refiere a de aproximadamente hasta más o menos 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, ó 1% del valor indicado. Del mismo modo, para un rango de valores, el uso de "aproximadamente" se refiere tanto al límite superior y el límite inferior del intervalo

30 indicado.

El término "aproximadamente" con respecto a un valor de pH está destinado a significar que el error aceptable para este valor de pH no es mayor que 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, o 0.1 unidad de pH. En ciertas modalidades, el error para un valor de pH no es mayor que 0.02 unidades de pH (véase, Método 791 en USP XXVI (2003), incorporada en la presente por referencia en su totalidad).

Como se usa en la presente, "base acuosa" se refiere a cualquier solución acuosa de una o más bases, que, en algunas modalidades, son una o más bases fuertes ($pK_a > 13$). Ejemplos de bases fuertes incluyen, sin limitación, hidróxidos de metales alcalinos y metales alcalino-térreos o hidróxido amónico. Las bases acuosas pueden ser soluciones acuosas de bases orgánicas o inorgánicas. En algunas modalidades, la base se proporciona como una solución acuosa de hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, o hidróxido de amonio. En algunas modalidades, la base acuosa tiene una concentración molar de aproximadamente 0.6-1.1 M. En algunas modalidades, la base acuosa es una solución acuosa de un hidróxido que tiene una concentración molar de aproximadamente 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, o alrededor 1.1 M. En algunas modalidades, la base puede ser proporcionada en forma sólida. En algunas modalidades, la forma sólida es una pastilla o un polvo.

Como se usa en la presente y salvo indicación en contrario, el término "hidrato" significa un compuesto o sal del mismo, incluyendo además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua ligada por fuerzas intermoleculares no covalentes. Como se usa en la presente y 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 a un compuesto proporcionada en la presente. El término "solvato" incluye hidratos (por ejemplo, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, y similares). Los solvatos de la SNS-595 pueden ser cristalinos o no cristalinos.

Como se usa en la presente, "hidrato SNS-595" se refiere a SNS-595 que tiene una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua ligada por fuerzas intermoleculares no covalentes. En algunas modalidades, el hidrato SNS-595 es cristalino o no cristalino. En algunas modalidades, el hidrato SNS-595 comprende de aproximadamente 0.8 a 1.2 equivalentes molares de agua por mol de SNS-595. En

16

algunas modalidades, el hidrato SNS-595 comprende aproximadamente 1 equivalente molar de agua por mol de SNS-595.

Como se usa en la presente, "deshidratante" se refiere a la eliminación de agua unida a SNS-595 de un hidrato SNS-595. Los métodos deshidratantes son conocidos por los expertos en la técnica. En algunas modalidades, la deshidratación se lleva a cabo poniendo en contacto el hidrato SNS-595 con un compuesto capaz de eliminar el agua unida a SNS-595 del hidrato SNS-595. Tales compuestos incluyen solventes de deshidratación. En algunas modalidades, el solvente es higroscópico y/o prótico. Ejemplos de solventes incluyen, sin limitación, metanol, etanol, isopropanol, acetona, u otros evidentes para los expertos en la técnica. En algunas modalidades, el solvente es anhidro. En algunas modalidades, el solvente es etanol anhidro. En algunas modalidades, el etanol anhidro comprende menos del 0.5% de agua. En una modalidad particular, la deshidratación se lleva a cabo poniendo en contacto el hidrato SNS-595 con etanol anhidro a aproximadamente 25-80°C, aproximadamente 40-80°C, aproximadamente 60-80°C, o aproximadamente 80°C. En algunos casos, la deshidratación puede realizarse por medios térmicos en ausencia de un solvente.

La cantidad de agua en un hidrato puede ser analizada utilizando una serie de técnicas tal como se entiende en la técnica. Por ejemplo, la cantidad de agua puede determinarse sobre la base de la pérdida de peso observada en un termograma para análisis termogravimétrico (TGA). Además, el escape de un horno de TGA se puede acoplar a un instrumento de análisis químico, tal como un instrumento de espectrometría de masas o un instrumento de espectroscopia de infrarrojos, para confirmar la pureza química del vapor de agua emitido por calentamiento. La pérdida de agua también puede ser cuantificada por medios gravimétricos directos tales como "Pérdida en Tinción <731>" tal como se describe en la Farmacopea de E.U.A., la totalidad de las cuales se incorporan en la presente por referencia. El análisis de Karl Fischer (KF) puede ser utilizado para analizar el contenido de agua de una muestra de hidrato. El análisis coulométrico KF para la determinación del agua se puede realizar utilizando una valorador Karl Fischer Mettler Toledo DL39 u otro equipo. En un método, aproximadamente 14-32 mg de una muestra se colocan en un recipiente de titulación de KF que contiene reactivo HYDRANAL®-Coulomat AD para titulación coulométrica de KF y se mezcló durante 60 segundos para

16

asegurar la disolución. La muestra se determina por medio de un electrodo generador, que produce yodo por oxidación electroquímica. El análisis se repite para asegurar la reproducibilidad de las mediciones.

Como se usa en la presente, "neutralización" o "neutralización" se refiere al
5 proceso de ajustar el pH de una solución a la neutralidad o la neutralidad aproximada, por ejemplo, un pH de 6.0 a 8.0, 7.0 a 8.0, o 7.3 a 7.7.

Como se usa en la presente, "partículas" se refiere a cualquier materia formada como resultado de subproductos de una preparación sintética de SNS-595 que es insoluble o parcialmente soluble en agua o en una mezcla acuosa. En algunas
10 modalidades, el material en partículas comprende partículas visibles. Otras impurezas incluyendo partículas tales como pelusa, vidrio, metales y similares pueden estar presentes en las composiciones SNS-595 en o por debajo de los niveles permitidos para la administración a seres humanos en el tratamiento de la enfermedad.

Como se usa en la presente, "partículas visibles" se refiere a los sólidos
15 insolubles o parcialmente solubles en una solución líquida, por ejemplo, una solución acuosa, que son visibles a simple vista. En algunas modalidades, las partículas visibles son visibles bajo luz natural del sol, de luz blanca, luz fluorescente o luz incandescente. En otras modalidades, las partículas visibles son visibles cuando se observan bajo luz que tiene una intensidad de 600-7000 lux, 900-4000 lux, 850-4650 lux, o 2000-3750 lux. En
20 algunas modalidades, las partículas son visibles cuando inspeccionado por alrededor de 1-60, 1-30, 1-15, 1-10, 1-5, o 5 segundos.

En una modalidad particular, las partículas visibles son visibles cuando se prueban de acuerdo con el método descrito por la Farmacopea Europea 5.0, Sección 2.9.20, la totalidad de las cuales se incorporan en la presente por referencia. En este
25 método, un aparato que tiene una estación de visualización que comprende (1) un panel negro mate de tamaño apropiado mantenido en una posición vertical, (2) un panel no reflectante blanco de tamaño apropiado mantenido en una posición vertical al lado del panel negro; y (3) un portalámparas ajustable equipado con un luz blanca de origen adecuada, sombreada y se utiliza un difusor de luz adecuado (por ejemplo, un iluminador
30 de visualización que contiene dos tubos fluorescentes de 13 W, cada uno de 525 mm de longitud). La intensidad de la iluminación en el punto de visualización se mantiene entre

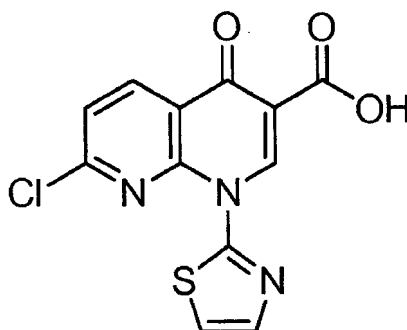
2000 lux y 3750 lux. Los valores más altos pueden ser utilizados para el vidrio y los envases de plástico. Las etiquetas adherentes se retiran del recipiente que contiene la muestra a probar. El exterior del contenedor se lava y se seca. El recipiente es agitado vigorosamente o invertido garantizando al mismo tiempo que no se introduzcan las burbujas de aire y el recipiente se observa durante unos 5 segundos en frente del panel blanco para determinar si hay partículas visibles presentes. El contenedor se observó durante unos 5 segundos en frente del panel negro para determinar si hay partículas visibles presentes. En algunas modalidades, las partículas visibles son visibles contra un panel blanco. En algunas modalidades, las partículas visibles son visibles frente a un panel negro.

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

Como se usa en la presente, "las partículas sub-visibles" se refieren a la materia en partículas detectables por la Prueba de Conteo de Partículas sin Luz o Prueba de Conteo de Partículas Microscópicas como se describe en la Farmacopea de los E.U.A., <788> Material en Partículas en Inyecciones, que se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.

En algunas modalidades, las partículas visibles y/o sub-visibles comprenden la materia del proceso de producción de una composición de la sustancia farmacológica, incluyendo, sin limitación, la síntesis o formulación de la sustancia de fármaco, o el envase de la composición. En algunas modalidades, las partículas visibles comprenden metal, vidrio, pelusa, o similares.

En ciertas modalidades, las partículas visibles y/o sub-visible comprenden uno o más del Compuesto 5

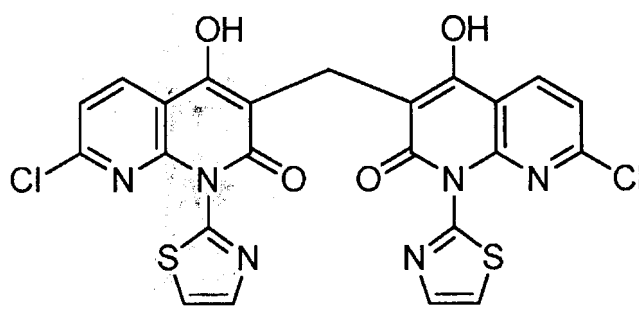


18

5

y/o el Compuesto 6

10

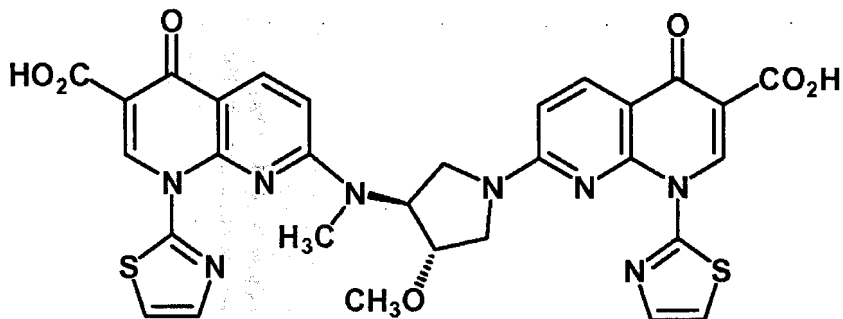


6

15

y/o el Compuesto 7

20



7.

25

Como se usa en la presente, "esencialmente libre de partículas visibles" se refiere a un líquido, por ejemplo, la composición acuosa, que comprende SNS-595 que no contiene partículas visibles. En algunas modalidades, la composición no contiene partículas visibles cuando se considera por los métodos descritos por la Farmacopea Europea 5.0, Sección 2.9.20 discutido anteriormente.

19

Como se usa en la presente, "esencialmente libre de partículas sub-visibles" se refiere a un líquido, por ejemplo, la composición acuosa, que comprende SNS-595 que no contiene partículas sub-visibles.

Como se usa en la presente, "estable" se refiere a una composición que
5 comprende SNS-595 que, cuando se almacena en un recipiente o frasco vial, pueden permanecer esencialmente libre de partículas visibles o sub-visibles, o puede mantener una cantidad especificada de partículas visibles y/o sub-visibles, durante un periodo determinado de tiempo, por ejemplo, 1, 3, 6 ó 9 meses. Por ejemplo, una composición acuosa que está esencialmente libre de partículas visibles y estable durante 6 meses con
10 respecto a las partículas visibles se refiere a una composición acuosa que se juzga que esta esencialmente libre de partículas visibles en cualquier punto en el tiempo durante el periodo a partir de un punto de partida referenciado, por ejemplo, el tiempo cuando se produjo la composición y/o se añade a un recipiente a 6 meses después de la composición se preparó. Además, si la composición es una composición estable a granel,
15 a continuación, que la composición es capaz de ser distribuida en una gran cantidad de recipientes, por ejemplo, los frascos viales, en donde cualquier recipiente que contiene la composición distribuida que está esencialmente libre de partículas visibles en el momento de la producción del lote es capaz de permanecer esencialmente libre de partículas visibles para el periodo de tiempo determinado, por ejemplo, 1, 3, 6 o 9 meses. En
20 algunas modalidades, la composición es estable durante al menos 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 20, o 25 días. En algunas modalidades, la composición es estable durante al menos 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 42, ó 48 meses. En algunas modalidades, la composición es estable a partir del momento de la producción.

Como se usa en la presente, el "tiempo de producción" se refiere al punto
25 en el tiempo cuando se produce la composición SNS-595 o un recipiente que comprende SNS-595. En algunas modalidades, el "tiempo de producción" es el tiempo en que se mezclan las cantidades deseadas de sustancias SNS-595 sustancialmente puras, sorbitol, agua y ácido metansulfónico. En otras modalidades, el "tiempo de producción" es el tiempo en que se mezclan las cantidades deseadas de sustancia SNS-595
30 sustancialmente pura, sorbitol, agua, y ácido metansulfónico y se añaden a un recipiente, por ejemplo, al frasco vial. En algunas modalidades, el tiempo es menos de 7 días, 6 días,

5 días, 4 días, 3 días, 2 días o un día después de que se produce la composición o contenedor que comprende SNS-595. En algunas modalidades, el tiempo es menor que 20, 16, 12, 8, 4, o 2 horas después de que se produce la composición o contenedor que comprende SNS-595.

5 Como se usa en la presente y menos que se indique lo contrario, el término "sal farmacéuticamente aceptable" incluye, pero no se limita a, una sal de un grupo ácido o básico que pueden estar presentes en los compuestos en la presente contenida. Bajo ciertas condiciones ácidas, el compuesto se puede formar una amplia variedad de sales inorgánicas con diversos ácidos orgánicos. Los ácidos que pueden ser utilizados para

10 preparar las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos que son aquellos que forman sales que comprenden aniones farmacológicamente aceptables, incluyendo, pero no se limitan a, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, bromuro, yoduro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato,

15 glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidroxinaftoato, isetionato, lactato, malato lactobionato, maleato, mandelato, metansulfonato (mesilato), metilsulfato, Muscate, napsilato, nitrato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, trietyoduro y pamoato. Bajo ciertas condiciones básicas, el compuesto puede formar sales básicas con diversos cationes

20 farmacológicamente aceptables. Los ejemplos no limitantes de tales sales incluyen metales alcalinos o sales de metales alcalinotérreos y, particularmente, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, zinc, potasio, y hierro.

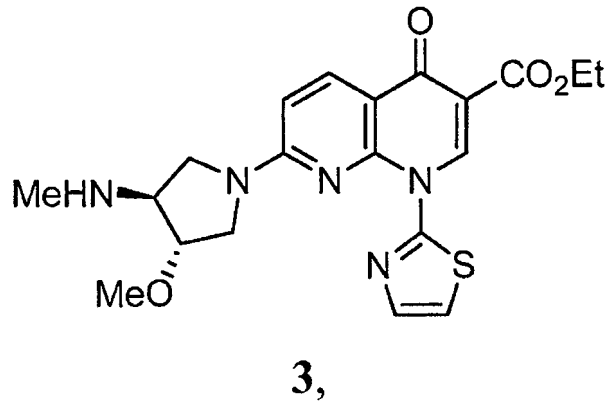
Como se usa en la presente, "reprocesamiento" se refiere a someter el SNS-595 (típicamente obtenido por saponificación del Compuesto 3) a condiciones de

25 saponificación una segunda vez o más. En algunas modalidades, el SNS-595 se vuelve a procesar más de una vez. En algunas modalidades, las condiciones de saponificación utilizan hidróxido de sodio acuoso, etanol y ácido acético. En algunas modalidades, las condiciones de saponificación comprenden hacer reaccionar el Compuesto 3 con una base acuosa seguido de neutralización para formar hidrato SNS-595 y deshidratar el

30 hidrato SNS-595.

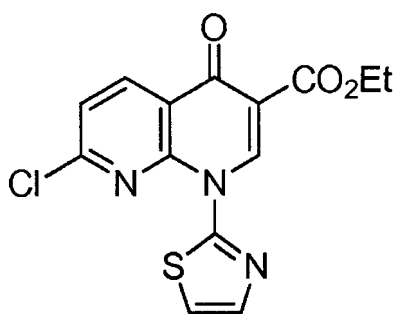
21

Como se usa en la presente, "Compuesto 3 sustancialmente puro" se refiere una composición que consiste esencialmente del Compuesto 3



En algunas modalidades, composiciones sustancialmente puras del Compuesto 3 pueden comprender de 0 a 0.3%, de 0% a 0.25, de 0% a 0.2, de 0 a 0.1%, de 0 a 0.05%, o de 0 a 0.01% del Compuesto 1, basado en el peso total del composición.

22

**1**

5

En algunas modalidades, las composiciones sustancialmente puras del Compuesto 3 pueden consistir esencialmente de 0 a 0.3%, de 0 a 0.25%, de 0 a 0.2%, de 0 a 0.1%, de 0 a 0.05%, o de 0 a 0.01% del Compuesto 1, basado en el peso total de la composición. En algunas modalidades, las composiciones sustancialmente puras del Compuesto 3 pueden tener de 0 a 0.3%, de 0 a 0.25%, de 0 a 0.2%, de 0 a 0.1%, de 0 a 0.05%, o de 0 a 0.01% del Compuesto 1, basado en el peso total de la composición. En algunas modalidades, tales composiciones comprenden de 0 a 0.1%, o de 0 a 0.05%, el

15 Compuesto 1 en base al peso total de la composición.

La pureza de sustancias SNS-595 sustancialmente puras o Compuesto 3 sustancialmente puro en este documento, así como las cantidades de otros compuestos mencionados en este documento, se pueden determinar por métodos estándar de análisis utilizados por los expertos en la técnica, tales como cromatografía de líquidos de alta

20 resolución (HPLC). En esta aplicación, la referencia a una composición que tiene "0" de cualquier componente significa que al menos la cantidad medida de que el componente es menor que el límite de detección usando tales métodos analíticos o es de 0.001% p/p o menos.

25

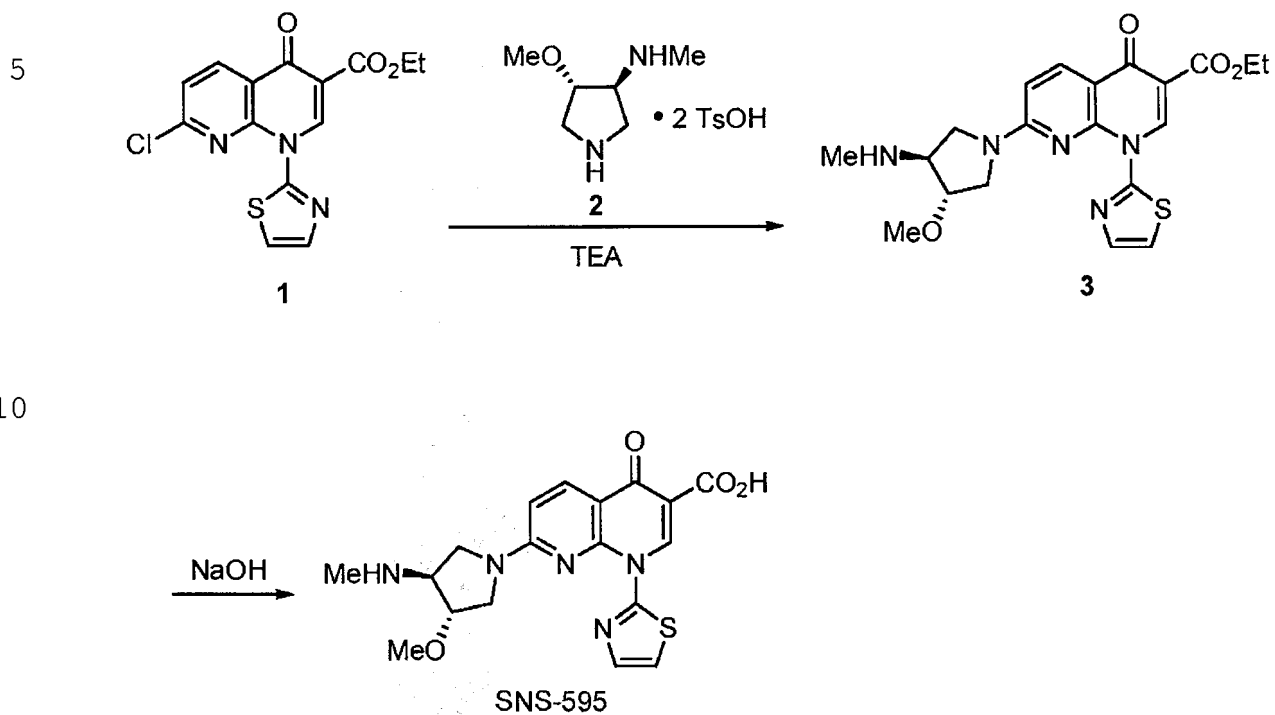
4.2 MÉTODOS DE PREPARACIÓN

La Solicitud de Patente Internacional No. WO 2007/146335 y de Solicitud Provisional de E.U.A. No. 61/141,856 describen procedimientos ejemplares conocidos en la técnica para la síntesis del compuesto SNS-595. Como se muestra en el Esquema 2, esta síntesis procede a través del Intermediario 1, que se hace reaccionar con el

30 Compuesto 2 en presencia de trietilamina o N,N-diisopropiletilamina para formar el Compuesto 3. El grupo éster del Compuesto 3 después se hidroliza para dar SNS-595.

h y

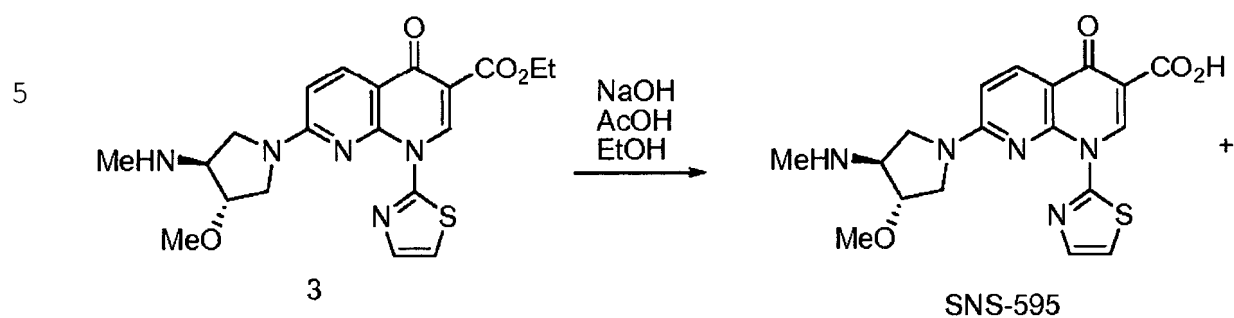
Esquema 2



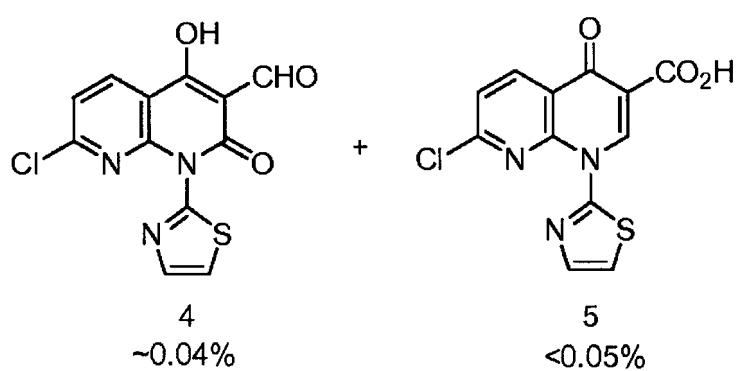
Sin embargo, cuando se sigue este proceso, se pueden formar varias impurezas. Específicamente, como se muestra en el Esquema 3, después de saponificación del Compuesto 3 en condiciones básicas, aproximadamente 0.04% del Compuesto 4 y <0.05% del Compuesto 5 se puede observar en el producto de reacción, además de SNS-595.

6
2

Esquema 3



10



15

20 Sin estar limitados a ninguna teoría, el Compuesto 5 puede ser causada por la presencia del Compuesto 1 durante la etapa de saponificación. En efecto, como se muestra en el Esquema 4, el producto se aisló a partir de la reacción de los Compuestos 1 y 2 en presencia de trietilamina o N,N-diisopropiletilamina puede contener de aproximadamente 0.3-0.6% en peso residual Compuesto 1.

Esquema 4

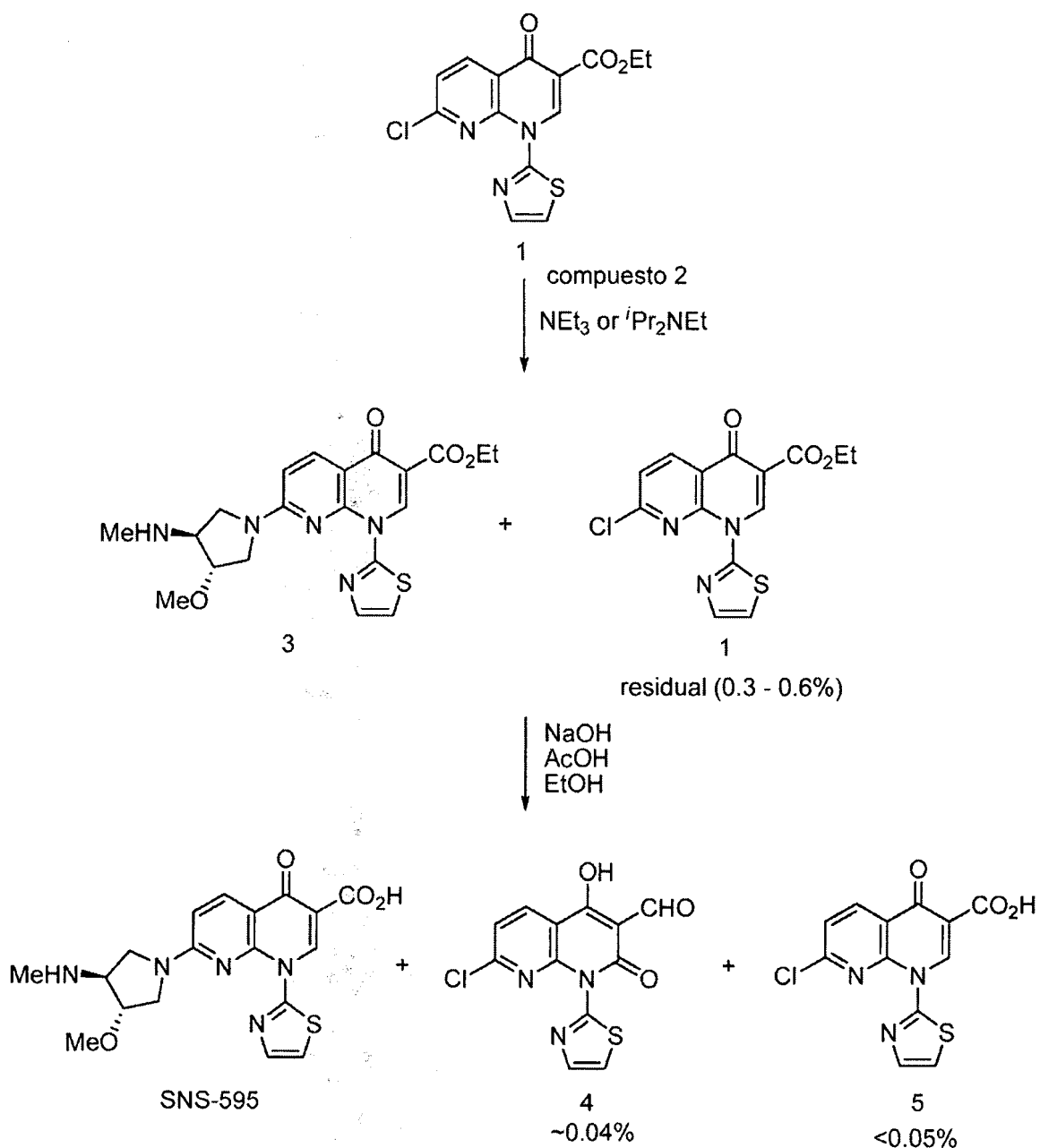
5

10

15

20

25

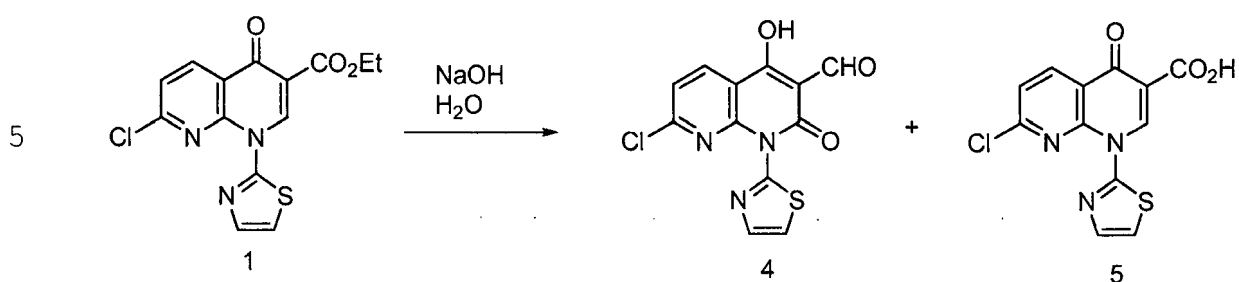


30

Sin estar ligado a ninguna teoría, el Compuesto 4 puede ser el resultado de una reacción entre el Compuesto 1 y el hidróxido, posiblemente a través de un 1,4-adición de agua. En efecto, cuando el Compuesto 1 se trata con hidróxido de sodio acuoso, el Compuesto 4 se puede obtener, además del Compuesto 5, ilustrado en el Esquema 5.

22

Esquema 5



10

4.2 (a) Método de Reprocesamiento

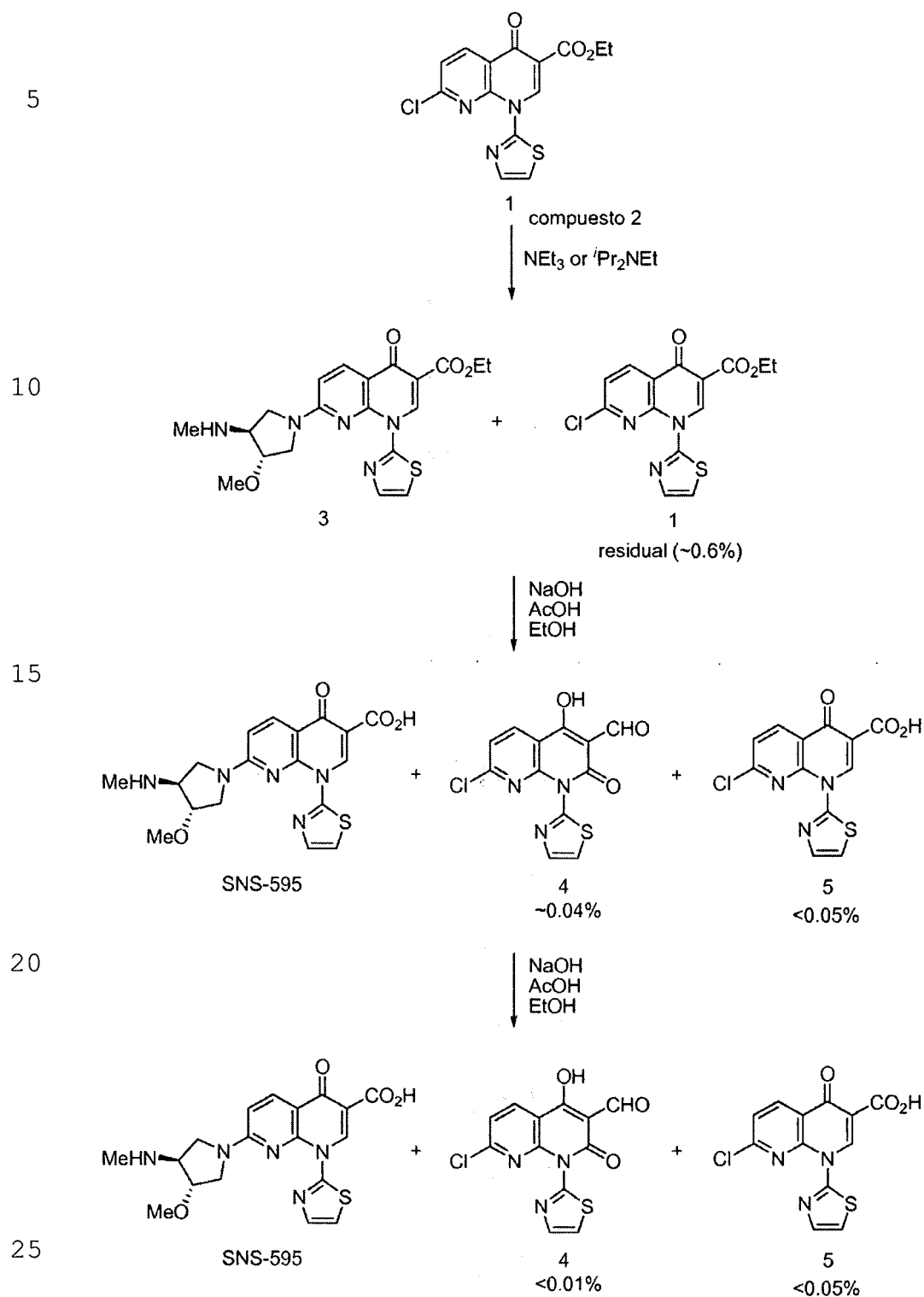
En ciertas modalidades, se proporcionan procesos para la preparación sustancia SNS-595 sustancialmente pura por un reprocesamiento de la sustancia SNS-595.

15

Como se ha indicado, la reacción del compuesto 1 con el Compuesto 2 puede dar como resultado la formación de una mezcla del Compuesto 3 y el Compuesto residual 1. El tratamiento posterior de esta mezcla con una base acuosa, es decir, condiciones de saponificación, puede dar como resultado la formación de una mezcla de SNS-595, el Compuesto 4 y el Compuesto 5. Sin embargo, cuando esta mezcla se somete de nuevo a las condiciones de saponificación, es decir, reprocesados, el producto resultante puede contener SNS-595 con menores cantidades del Compuesto 4, como se muestra en el Esquema 6.

20

Esquema 6



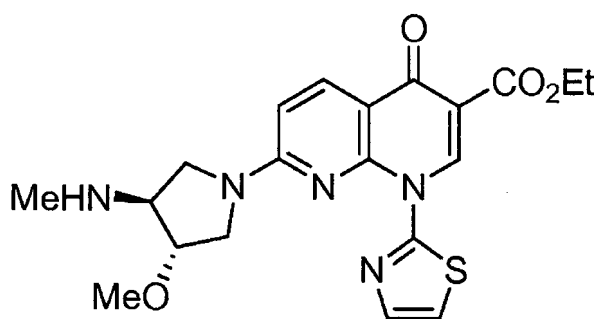
Experimentos adicionales muestran que varios ciclos de reprocesamiento pueden utilizarse para reducir aún más secuencialmente la cantidad residual del Compuesto 4 en la composición. En algunas modalidades, el reprocesado se realiza un número de veces suficiente para reducir el nivel de Compuesto 4 por debajo del límite de

detección por métodos convencionales, tales como las descritas en la presente o en la técnica.

En ciertas modalidades, el reprocesamiento se logra mediante la solubilización del hidrato SNS-595 con una base acuosa seguido por neutralización con ácido, seguido por deshidratación.

En ciertas modalidades, en la presente se describen procedimientos para preparar la sustancia SNS-595 sustancialmente pura que comprende:

(a) hacer reaccionar el Compuesto 3



3

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

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

(c) deshidratar el hidrato de SNS-595 secundario obtenido en el paso (b) para obtener sustancia SNS-595 sustancialmente pura.

Las primera y segunda bases acuosas pueden ser iguales o diferentes. En algunas modalidades, las primera y segunda bases acuosas de las etapas (a) y (b) son cada una, independiente, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, o hidróxido de litio. En algunas modalidades, las primera y segunda bases acuosas de las etapas (a) y (b) son cada una, independientemente, de hidróxido de sodio o hidróxido de litio. En algunas modalidades, las primera y segunda bases acuosas son cada uno de hidróxido de sodio. En algunas modalidades, la primera base acuosa o segundo, cada uno independientemente, tiene una concentración molar de aproximadamente 0.6-1.1 M. En

algunas modalidades, la base acuosa primera o segunda es una solución acuosa de un hidróxido, donde la base acuosa primera o segunda cada uno independientemente tiene una concentración molar de aproximadamente 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1.0, o alrededor de 1,1 M.

5 Los pasos de deshidratación, independientemente, se pueden realizar por tratamiento con disolventes deshidratación conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la deshidratación puede llevarse a cabo por tratamiento del material a ser deshidratado con un disolvente higroscópico y/o prótico. Ejemplos de disolventes incluyen, sin limitación, etanol, metanol, isopropanol y acetona. En algunas modalidades, la deshidratación es disolvente anhidro.

10 En algunas modalidades, el hidrato SNS-595 del paso (b) o (c) se deshidrata con etanol. En algunas modalidades, el etanol es anhidro. En modalidades particulares, el etanol anhidro comprende menos del 0.5% de agua. En algunas modalidades, el hidrato de SNS-595 secundario del paso (c) se deshidrata con etanol anhidro a una temperatura de aproximadamente 25-80°C, aproximadamente 40-80°C, 15 aproximadamente 60-80°C, o aproximadamente 80°C.

Los pasos de neutralización, independientemente, se pueden realizar con cualquier ácido conocido por los expertos en la técnica. Los ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, o combinaciones de los mismos pueden ser utilizados. Los ácidos también pueden ser acuosos. Los ácidos ejemplares incluyen, sin limitación, ácido acético, ácido 20 clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido cítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido oxálico, o ácido nítrico. En algunas modalidades, la neutralización se lleva a cabo con ácido acético. En algunas modalidades, la etapa de neutralización se ajusta el pH a 6.0 a 8.0. En ciertas modalidades, el pH se ajustó a 7.0 a 8.0. En ciertas modalidades, el pH se ajustó a aproximadamente 7.3 a 7.7.

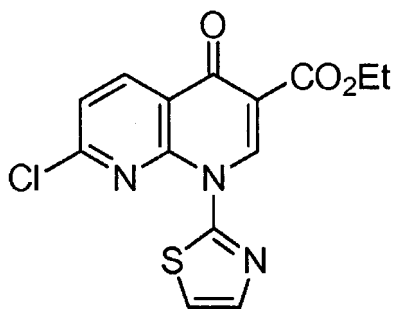
25 En ciertas modalidades, las primera y segunda bases acuosas de las etapas (a) y (b) son cada uno de hidróxido de sodio, el pH se ajustó a aproximadamente 7.3 a 7.7 con ácido acético durante la neutralización; etapas (a) y (b) realizarse en presencia de etanol, y pasos de deshidratación se realiza con etanol anhidro a una temperatura entre aproximadamente 25-80°C.

30 La reacción de base acuosa y la neutralización puede llevarse a cabo en presencia de disolventes orgánicos conocidos por los expertos en la técnica. En ciertas

modalidades, el disolvente es capaz de disolver SNS-595-hidrato cuando se tratan con una base acuosa y, al mismo tiempo, capaz de precipitar Hidrato SNS-595 después de la neutralización posterior. En algunas modalidades, el paso (a) o el paso (b) se realiza en presencia de etanol o metanol. En algunas modalidades, el paso (a) o el paso (b) se realiza en presencia de etanol. En algunas modalidades, el paso (a) y el paso (b) son cada uno realiza en presencia de etanol. El volumen de etanol o metanol adecuado para llevar a cabo las etapas (a) o (b) puede ser determinada fácilmente por los expertos en la técnica. En ciertas modalidades, el paso (a) o el paso (b) se realiza en presencia de etanol o metanol, en donde la base acuosa es aproximadamente 1 a aproximadamente 20% de etanol o metanol en volumen. En modalidades particulares, la base acuosa es aproximadamente 3, 5, 10, o 15% de etanol por volumen.

En algunas modalidades, la sustancia SNS-595 sustancialmente pura obtenida de el paso (c) comprende aproximadamente 0 a 0.03% Compuesto 4 basado en el peso total de sustancia SNS-595 sustancialmente pura. En algunas modalidades, la sustancia SNS-595 sustancialmente pura obtenida de el paso (c) comprende alrededor de 0 a 0.02% Compuesto 4 basado en el peso total de sustancia SNS-595 sustancialmente pura. En algunas modalidades, la sustancia SNS-595 sustancialmente pura obtenida de el paso (c) comprende alrededor de 0 a 0.01% Compuesto 4 basado en el peso total de sustancia SNS-595 sustancialmente pura. En algunas modalidades, la sustancia SNS-595 sustancialmente pura obtenida de el paso (c) comprende alrededor de 0 a 0.03%, 0 a 0.02%, o el 0 a 0.01% del Compuesto 4 basado en el peso total de sustancia SNS-595 sustancialmente pura.

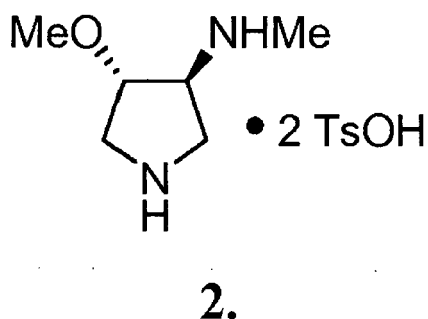
El compuesto 3 se puede obtener por la reacción del Compuesto 1



1

con el Compuesto 2

5



10

El compuesto 1 se puede preparar u obtener por cualquier fuente o método considerado conveniente por aquellos de experiencia ordinaria en la técnica. Los ejemplos de métodos se describen en el documento WO 2007/146335, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

15

En algunas modalidades, el Compuesto 3 está presente como una mezcla que comprende alrededor de 0 a 0.7% del Compuesto 1, basado en el peso total de la mezcla. En algunas modalidades, el Compuesto 3 está presente como una mezcla que comprende alrededor de 0 a 0.6% del compuesto 1, basado en el peso total de la mezcla. En algunas modalidades, el Compuesto 3 está presente como una mezcla que comprende alrededor de 0 a 0.3% del compuesto 1, basado en el peso total de la mezcla.

20

En algunas modalidades, el Compuesto 3 está presente como una mezcla que tiene de 0 a 0.7%, de 0 a 0.6%, o de 0% a 0.3 del Compuesto 1 basado en el peso total de la mezcla. En algunas modalidades, el Compuesto 3 está presente como una mezcla que comprende de 0 a 0,7%, 0 a 0,6%, o 0 a 0,3% Compuesto 1 en base al peso total de la mezcla. En algunas modalidades, el Compuesto 3 está presente como una mezcla que

25

consiste esencialmente de 0 a 0.7%, de 0% a 0.6%, o de 0 a 0.3% del Compuesto 1 en base al peso total de la mezcla.

4.2 (b) El Método N,N-diisopropiletilamina en Húmedo

30

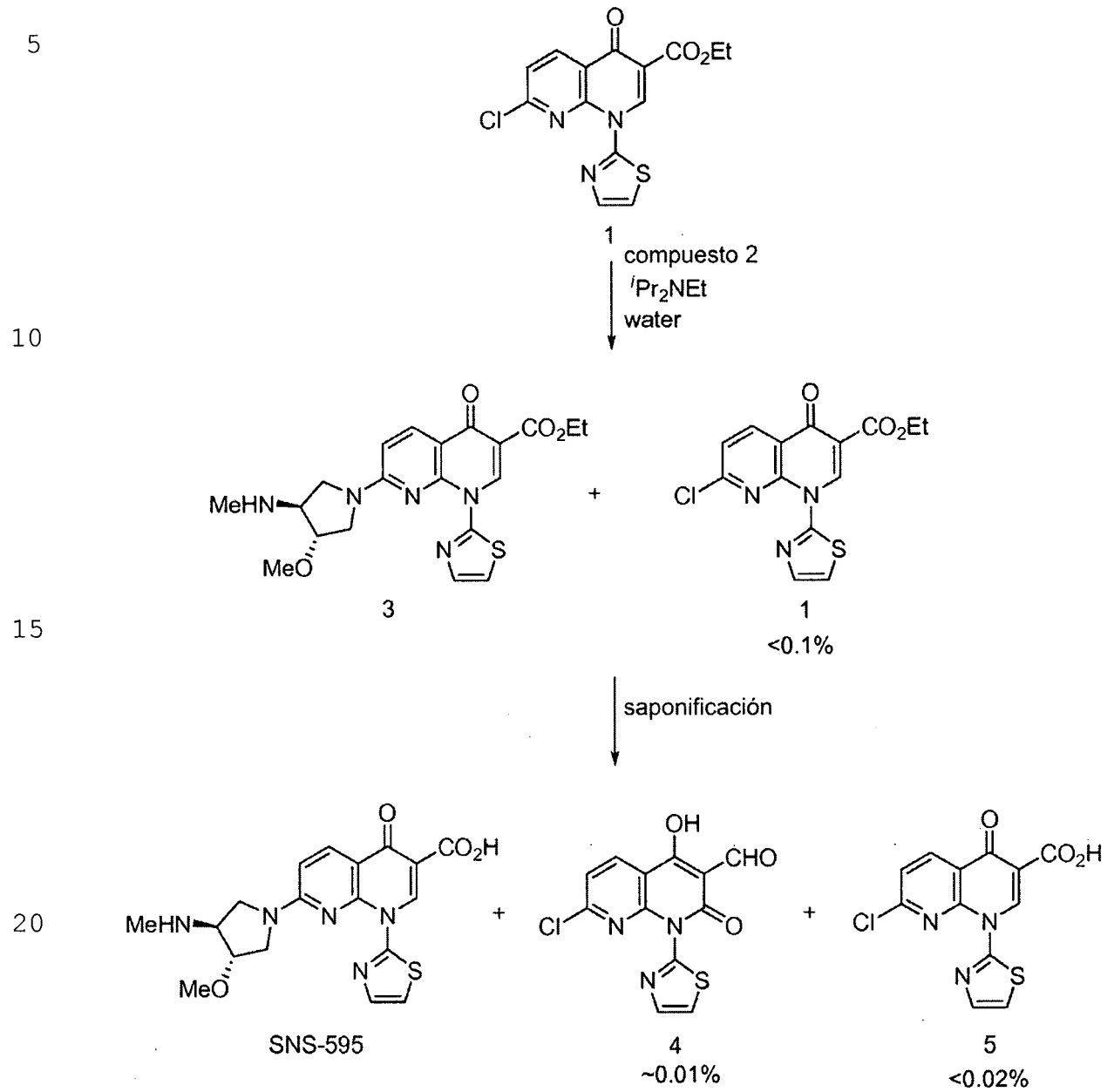
En ciertas modalidades, el Compuesto 1 se puede hacer reaccionar con el Compuesto 2 en presencia de N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) y agua en acetonitrilo para obtener el compuesto sustancialmente puro 3, que puede ser posteriormente se

A
27

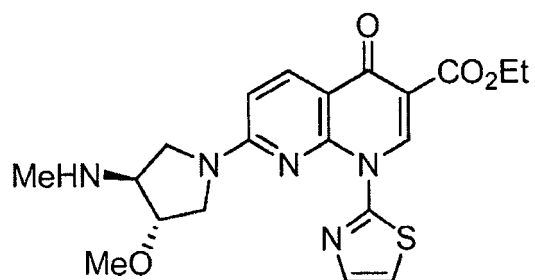
hace reaccionar con una base acuosa para obtener sustancias SNS-595 sustancialmente puro.

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

Esquema 7

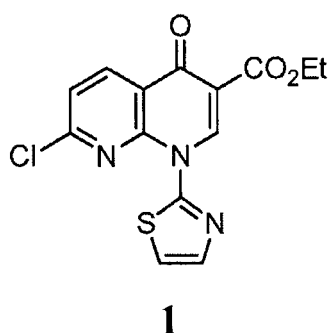


En algunas modalidades, el Compuesto 3



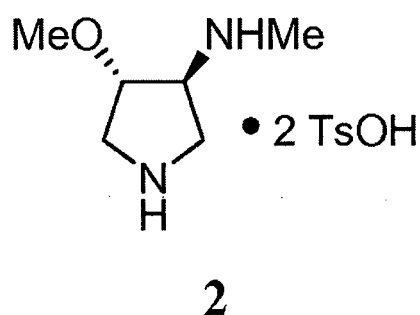
5 se prepara haciendo reaccionar el Compuesto 1

10



Con el Compuesto 2

15



20

en DIPEA y agua para obtener el Compuesto 3.

En algunas modalidades, de 0.5% a 10% de agua en acetonitrilo se utiliza.

En algunas modalidades, se utiliza de 2% a 8% de agua en acetonitrilo. En algunas modalidades, se utiliza del 4% a 6% de agua en acetonitrilo.

25

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

En algunas modalidades, el proceso se realiza a aproximadamente 25°C.

En algunas modalidades, la mezcla de reacción se puede calentar para efectuar el consumo del compuesto 1. En algunas modalidades, el proceso se lleva a cabo

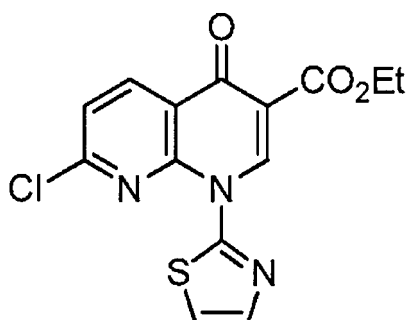
30

inicialmente a una temperatura de aproximadamente 25°C y, posteriormente, a una temperatura más alta. En algunas modalidades, la mayor temperatura está por debajo de

b
m

la temperatura de reflujo. En una modalidad particular, la temperatura en el comienzo de la reacción es de 25°C; temperatura tal que se mantiene durante un tiempo deseado, después de lo cual se eleva la temperatura a aproximadamente 40-50°C y se mantiene a aproximadamente 40-50°C durante un segundo periodo deseado. En otras modalidades, el proceso se lleva a cabo inicialmente a una temperatura de aproximadamente 25°C durante aproximadamente 12 horas (h) y, posteriormente, a una temperatura de aproximadamente 40-45°C durante aproximadamente 3-5 horas.

En algunas modalidades, el Compuesto 3 sustancialmente puro obtenido comprende aproximadamente 0 a 0.1%, aproximadamente 0% a 0.05, o alrededor de 0 a 0.03% del Compuesto 1

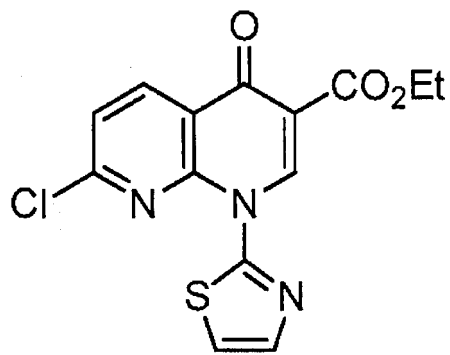
**1**

basado en el peso total del Compuesto 3 sustancialmente puro. En algunas modalidades, el 3 Compuesto sustancialmente pura obtenida comprende de 0 a 0.1%, de 0 a 0.05%, o de 0 a 0.03% del Compuesto 1.

En algunas modalidades, dispuesto en el mismo están los procesos para la preparación sustancia SNS-595 sustancialmente pura que comprende:

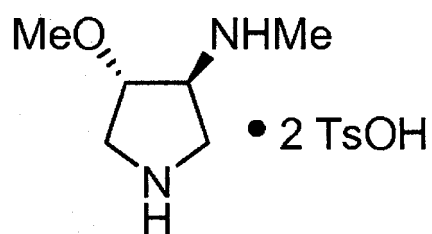
37

(a) hacer reaccionar el Compuesto 1



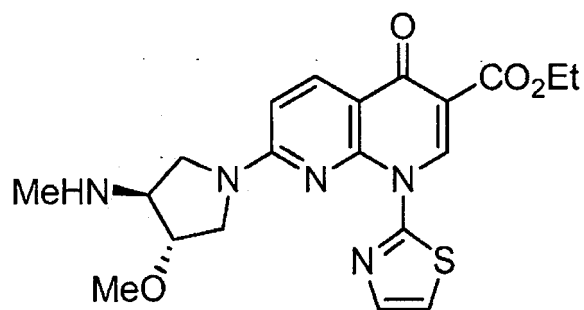
1

con el Compuesto 2



2

en DIPEA y agua para obtener el Compuesto 3
sustancialmente puro



3;

36

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

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

En algunas modalidades, el paso (a) se lleva a cabo en presencia de acetonitrilo.

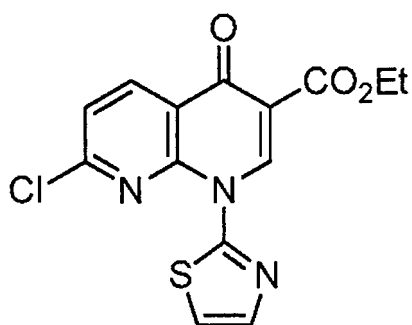
En algunas modalidades, se utiliza de 0.5% a 10% agua en acetonitrilo. En algunas modalidades, se utiliza de 2% a 8% de agua en acetonitrilo. En algunas modalidades, se utiliza de 4% a 6% de agua en acetonitrilo.

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

En algunas modalidades, el proceso se realiza a aproximadamente 25°C. En algunas modalidades, la mezcla de reacción se puede calentar para efectuar el consumo del Compuesto 1. En algunas modalidades, el proceso se lleva a cabo inicialmente a una temperatura de aproximadamente 25°C y, posteriormente, a una temperatura más alta. En algunas modalidades, la mayor temperatura está por debajo de la temperatura de reflujo. En una modalidad particular, la temperatura en el comienzo de la reacción es de 25°C; temperatura tal que se mantiene durante un tiempo deseado, después de lo cual se eleva la temperatura a aproximadamente 40-50°C y se mantiene a aproximadamente 40-50°C durante un segundo periodo deseado. En algunas modalidades, el paso (a) se lleva a cabo inicialmente a aproximadamente 25°C y, posteriormente, a aproximadamente 40-45°C. En una modalidad particular, el paso (a) se lleva a cabo inicialmente a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 12 horas y, posteriormente, a aproximadamente 40-45°C durante aproximadamente 3-5 horas. En algunas modalidades, el paso (a) se realiza a aproximadamente 25°C.

En algunas modalidades, el Compuesto 3 sustancialmente puro obtenido comprende de aproximadamente 0 a 0.1%, de aproximadamente 0% a 0.05, o alrededor de 0 a 0.03% del Compuesto 1

5



10

1

basado en el peso total del Compuesto 3 sustancialmente pura. En algunas modalidades, el 3 Compuesto sustancialmente pura obtenida comprende de 0 a 0.1%, 0 a 0.05%, o de 0 a 0.03% del Compuesto 1.

15

En algunas modalidades, la base acuosa es el hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, o hidróxido de litio. En algunas modalidades, la base acuosa es hidróxido de sodio o hidróxido de litio. En algunas modalidades, la base es hidróxido de sodio acuoso. En algunas modalidades, la base acuosa tiene una concentración molar de aproximadamente 0.6-1.1 M. En algunas modalidades, la base acuosa es una solución acuosa de un hidróxido que tiene una concentración molar de aproximadamente 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, o alrededor de 1.1 M.

20

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

25

30

En algunas modalidades, se añade un ácido en el paso (b) después de reaccionar el Compuesto 3 con la base acuosa para ajustar el pH a 6.0 a 8.0. Los ácidos

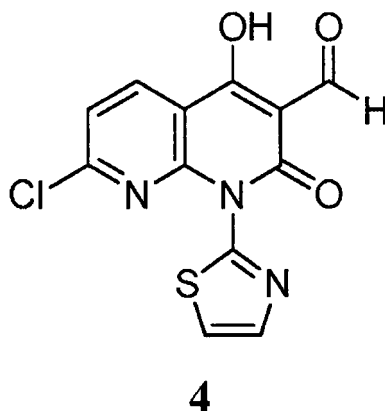
40

adecuados incluyen, pero no se limitan a ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y similares. En ciertas modalidades, el ácido es ácido acético. En ciertas modalidades, el pH se ajustó de aproximadamente 7.3 a 7.7.

En ciertas modalidades, la base acuosa de el paso (b) es el hidróxido de sodio; el pH se ajusta de aproximadamente 7.3 a 7.7 con ácido acético después de que el Compuesto 3 se hace reaccionar con el hidróxido de sodio en el paso (b), y el paso (b) se realiza en presencia de etanol.

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

En ciertas modalidades, la sustancia SNS-595 sustancialmente pura obtenida de el paso (b) comprende alrededor de 0 a 0.02% o alrededor de 0 a 0.01% Compuesto 4

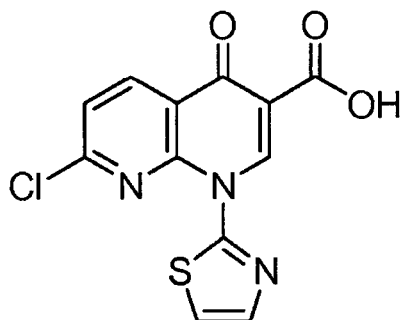


basado en el peso total de sustancia SNS-595 sustancialmente pura. En algunas modalidades, la sustancia SNS-595 sustancialmente pura obtenida de el paso (b) tiene de 0 a 0.02%, o de 0 a 0.01% del Compuesto 4. En algunas modalidades, la sustancia SNS-595 sustancialmente pura obtenida de el paso (b) consta esencialmente de 0 a 0.02%, o de 0 a 0.01% del Compuesto 4. En algunas modalidades, la sustancia SNS-595

sustancialmente pura obtenida de el paso (b) comprende de 0 a 0.02%, o de 0 a 0.01% del Compuesto 4.

En algunas modalidades, la sustancia SNS-595 sustancialmente pura obtenida de el paso (b) comprende alrededor de 0 a 0.02% del Compuesto 5

5



10

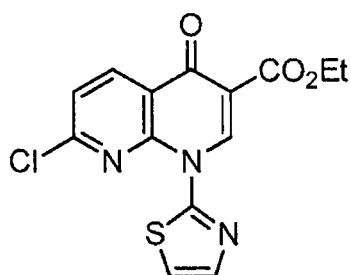
5

basado en el peso total de sustancia SNS-595 sustancialmente pura. En algunas modalidades, la sustancia SNS-595 sustancialmente pura obtenida de el paso (b) tiene 0 a 0.02% del Compuesto 5. En algunas modalidades, la sustancia SNS-595 sustancialmente pura obtenida de el paso (b) consta esencialmente de 0 a 0.02% del Compuesto 5. En algunas modalidades, la sustancia SNS-595 sustancialmente pura obtenida de el paso (b) comprende de 0 a 0.02% del Compuesto 5.

En algunas modalidades, la sustancia SNS-595 sustancialmente pura obtenida en el paso (b) se vuelve a procesar. En algunas modalidades, en la presente se proporcionan procesos para la preparación sustancia SNS-595 sustancialmente pura que comprende:

(a) hacer reaccionar el Compuesto 1

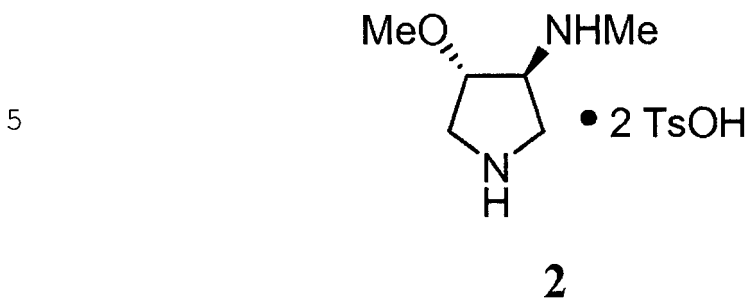
25



30

1

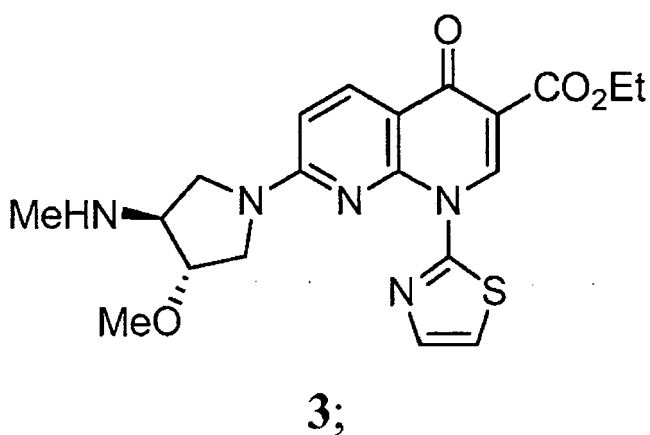
con el Compuesto 2



10 en presencia de DIPEA y agua para obtener el Compuesto 3
sustancialmente puro

15

20



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

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

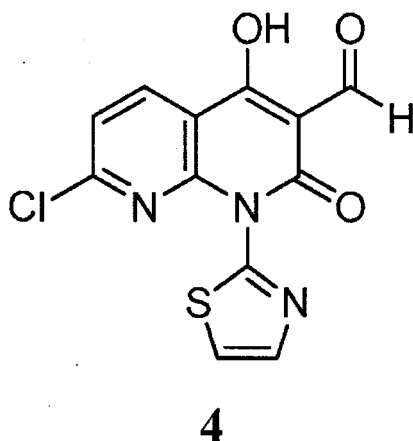
30 (d) hacer reaccionar la sustancia SNS-595 de el paso (c) con una base
acuosa segundos seguido por neutralización para obtener un hidrato de SNS-595
secundario; y

(e) deshidratar el hidrato de SNS-595 secundario obtenido en el paso (d) para obtener la sustancia SNS-595 sustancialmente pura.

4.3 COMPOSICIONES

Las composiciones son, siempre que comprendan las sustancias SNS-595 sustancialmente puro. Las composiciones también se proveen de manera que consisten esencialmente de la sustancia SNS-595 sustancialmente pura. Las composiciones también se proveen de manera que consisten sustancialmente de la sustancia SNS-595 sustancialmente pura.

En algunas modalidades, las composiciones se proporcionan en el que la sustancia SNS-595 sustancialmente puro que comprende aproximadamente 0 a 0.03% del Compuesto 4



basado en el peso total de sustancia SNS-595 sustancialmente pura. En algunas modalidades, la sustancia SNS-595 sustancialmente pura comprende aproximadamente 0 a 0.02% o aproximadamente 0 a 0.01% Compuesto 4. En algunas modalidades, la sustancia SNS-595 sustancialmente pura comprende de 0 a 0.03%, de 0% a 0.02, o de 0 a 0.01% del Compuesto 4.

En algunas modalidades, las sustancias SNS-595 sustancialmente puras están siempre que consisten esencialmente en SNS-595 y aproximadamente 0.03% en peso o menos, aproximadamente 0.02% en peso o menos, o aproximadamente 0.01% en peso o menos del Compuesto 4. En algunas modalidades, la composición consiste esencialmente en SNS-595 y 0.03% en peso o menos, 0.02% en peso o menos, o 0.01% en peso o menos del Compuesto 4. En algunas modalidades, la composición consta de

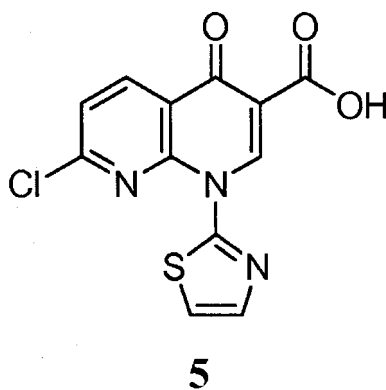
144

SNS-595 y 0.03% en peso o menos, 0.02% en peso o menos, o 0.01% en peso o menos del Compuesto 4.

En algunas modalidades, la sustancia SNS-595 sustancialmente pura comprende de aproximadamente 0 a 0.03%, de aproximadamente 0 a 0.02%, o alrededor de 0 a 0.01% Compuesto 4, en el momento de la producción. En algunas modalidades, la composición comprende de 0 a 0.03%, de 0 a 0.02%, o de 0 a 0.01% del Compuesto 4, en el momento de la producción.

En algunas modalidades, las sustancias SNS-595 sustancialmente puras están siempre que consisten esencialmente en SNS-595 y de aproximadamente 0.03% en peso o menos, de aproximadamente 0.02% en peso o menos, o de aproximadamente 0.01% en peso o menos del Compuesto 4, en el momento de producción. En algunas modalidades, la composición consiste esencialmente en SNS-595 y 0.03% en peso o menos, 0.02% en peso o menos, o 0.01% en peso o menos del Compuesto 4, en el momento de la producción. En algunas modalidades, la composición consta de SNS-595 y 0.03% en peso o menos, 0.02% en peso o menos, o 0.01% en peso o menos Compuesto 4, en el momento de la producción.

En algunas modalidades, las composiciones se proporcionan en el que la sustancia SNS-595 sustancialmente pura comprende de aproximadamente 0 a 0.04% del Compuesto 5



25

basado en el peso total de sustancia SNS-595 sustancialmente pura. En algunas modalidades, la sustancia SNS-595 sustancialmente pura comprende aproximadamente 0 a 0.03%, o% aproximadamente 0 a 0.02 del Compuesto 5. En algunas modalidades, la sustancia SNS-595 sustancialmente pura comprende de 0 a 0.04%, 0% a 0.03, o de 0 a 0.02% del Compuesto 5.

30

65

En algunas modalidades, sustancias SNS-595 sustancialmente puras siempre consisten esencialmente de SNS-595 y alrededor de 0.04% en peso o menos, aproximadamente 0.03% en peso o menos, o aproximadamente 0.02% en peso o menos del Compuesto 5. En algunas modalidades, la composición consiste esencialmente en SNS-595 y 0.04% en peso o menos, 0.03% en peso o menos, o 0.02% en peso o menos Compuesto 5. En algunas modalidades, la composición consta de SNS-595 y 0.04% en peso o menos, 0.03% en peso o menos, o 0.02% en peso o menos Compuesto 5.

En algunas modalidades, la sustancia SNS-595 sustancialmente pura comprende aproximadamente 0 a 0.04%), aproximadamente 0 a 0.03%, o alrededor de 0 a 0.02% Compuesto 5, en el momento de la producción. En algunas modalidades, la composición comprende de 0 a 0.04%, 0% a 0.03, o de 0 a 0.02%) Compuesto 5, en el momento de la producción.

En algunas modalidades, la sustancia SNS-595 sustancialmente pura consiste esencialmente en SNS-595 y alrededor de 0.04% en peso o menos, aproximadamente 0.03% en peso o menos, o aproximadamente 0.02% en peso o menos Compuesto 5, en el momento de la producción. En algunas modalidades, la composición consiste esencialmente en SNS-595 y 0.04% en peso o menos, 0.03% en peso o menos, o 0.02% en peso o menos Compuesto 5, en el momento de la producción. En algunas modalidades, la composición consta de SNS-595 y 0.04% en peso o menos, 0.03% en peso o menos, o 0.02% en peso o menos del Compuesto 5, en el momento de la producción.

En algunas modalidades, las sustancias SNS-595 sustancialmente puras se proporcionan en el que la sustancia SNS-595 sustancialmente pura comprende aproximadamente de 0 a 0.07% del Compuesto 4 total y el Compuesto 5 combinados en base al peso total de las composiciones. En algunas modalidades, la composición comprende aproximadamente 0 a 0.05% del Compuesto 4 total y el Compuesto 5 combinados. En algunas modalidades, la composición comprende sustancialmente alrededor de 0 a 0.03% del Compuesto 4 total y el Compuesto 5 combinados. En algunas modalidades, la composición comprende de 0 a 0.07%, de 0% a 0.05, o de 0 a 0.03% Compuesto 4 total y el Compuesto 5 combinados.

X b

En algunas modalidades, sustancias SNS-595 sustancialmente puras consisten siempre esencialmente en SNS-595 y alrededor de 0.07% en peso o menos, aproximadamente 0.05% en peso o menos, o aproximadamente 0.03% en peso o menos del Compuesto 4 total y el Compuesto 5 combinados. En algunas modalidades, la composición consiste esencialmente en SNS-595 y 0.07% en peso o menos, 0.05% en peso o menos, o 0.03% en peso o menos del Compuesto 4 total y el Compuesto 5 combinados. En algunas modalidades, la composición consta de SNS-595 y 0.07% en peso o menos, 0.05% en peso o menos, o 0.03% en peso o menos del Compuesto 4 total y el Compuesto 5 combinados.

10 En algunas modalidades, la sustancia SNS-595 sustancialmente pura comprende de aproximadamente 0 a 0.07%, de aproximadamente 0 a 0.05%, o de aproximadamente 0 a 0.03% del Compuesto 4 total y el Compuesto 5 combinado, en el momento de la producción. En algunas modalidades, la composición comprende de 0 a 0.07%, de 0% a 0.05%, o de 0 a 0.03% del Compuesto 4 total o el Compuesto 5 combinados, en el momento de la producción.

En algunas modalidades, las sustancias SNS-595 sustancialmente puras están siempre que consisten esencialmente en SNS-595 y alrededor de 0.07% en peso o menos, aproximadamente 0.05% en peso o menos, o aproximadamente 0.03% en peso o menos total o Compuesto 4 y el Compuesto 5 combinados, en el momento de la producción. En algunas modalidades, la composición consiste esencialmente en SNS-595 y 0.07% en peso o menos, 0.05% en peso o menos, o 0.03% en peso o 4 Compuesto menos total y el Compuesto 5 combinado, en el momento de la producción. En algunas modalidades, la composición consta de SNS-595 y 0.07% en peso o menos o, 0.05% en peso o menos, o 0.03% en peso o el Compuesto 4 menos total y el Compuesto 5 combinado, en el momento de la producción.

La presencia del Compuesto 5 en una solución que comprende SNS-595 y el agua puede dar como resultado las partículas microscópicas o sub-visibles. La presencia de las partículas microscópicas o sub-visibles puede ser determinada mediante cualquier técnica adecuada considerada por un experto en la técnica. Por ejemplo, el número de partículas se puede determinar por el método de oscurecimiento se especifica en el Capítulo 788 general de USP-NF, que se incorpora en la presente como referencia

47

en su totalidad y se describe a continuación. Alternativamente, las técnicas de formación de imágenes de flujo (como la que está disponible a partir de las tecnologías de Brightwell, Inc. pueden ser usadas para determinar el contenido de materia en partículas de una composición.

5 En algunas modalidades, las composiciones se proporcionan en el que aproximadamente 100 mg de sustancia SNS-595 sustancialmente pura está presente por cada 10 ml de la composición, y en donde la composición no tiene más de 80, no más de 70, no más de 60, no más de 50, no más de 40, no más de 30, no más de 20, no más de 15, no más de 10, o no más de 5 partículas mayores de 25 micras por 10 ml de la
10 composición.

En algunas modalidades, las composiciones se proporcionan en el que aproximadamente 100 mg de SNS-595 está presente por cada 10 ml de la composición; y en el que tiene la composición no más de 3000, no más de 2500, no más de 2000, no más de 1500, no más de 1000, no más de 800, no más de 645, no más de 600, no más
15 de 300, o no más de 100 partículas $\geq$ 10 micras por 10 ml de la composición.

En algunas modalidades, se proporcionan composiciones que comprenden SNS-595 y 0.3 mg o menos, 0.2 mg o menos, o 0.1 mg o menos del Compuesto 4 por gramo de SNS-595. En algunas modalidades, las composiciones son soluciones acuosas de una sustancia SNS-595 sustancialmente pura, por ejemplo, 3 mg o menos Compuesto
20 4 por 10 g de la sustancia SNS-595 sustancialmente pura por 100 ml de solución. En algunas modalidades, las composiciones comprenden además sorbitol. En algunas modalidades, el sorbitol está presente en una cantidad que proporciona una solución acuosa 4,5% de sorbitol. En algunas modalidades, las composiciones comprenden además ácido metansulfónico. En algunas modalidades, el ácido metansulfónico está
25 presente en una cantidad para proporcionar la solución un pH de 2.5.

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

(a) 10 g de una sustancia SNS-595 sustancialmente pura que consta de SNS-595 y el Compuesto 4, caracterizado porque la sustancia SNS-595 sustancialmente
30 pura contiene 0.3 mg o menos Compuesto 4 por gramo;

(b) 4.5 g de sorbitol; y

x

(c) suficiente ácido metansulfónico para proporcionar un pH de 2.5; por 100 ml de la solución. También se proporcionan productos que comprenden un recipiente que contiene una parte alícuota de la solución de tales, por ejemplo, 10 mL de dicha solución.

Una composición que comprende SNS-595 y 0.4 mg o menos, 0.3 mg o menos, o 0.2 mg o menos de Compuesto 5 por gramo de SNS-595. En algunas modalidades, las composiciones son soluciones acuosas de una sustancia SNS-595 sustancialmente pura, por ejemplo, 0.4 mg o menos de 5 g Compuesto porlo de la sustancia SNS-595 sustancialmente pura por 100 ml de solución. En algunas modalidades, las composiciones comprenden además sorbitol. En algunas modalidades, el sorbitol está presente en una cantidad que proporciona una solución acuosa 4.5% de sorbitol. En algunas modalidades, las composiciones comprenden además ácido metansulfónico. En algunas modalidades, el ácido metansulfónico está presente en una cantidad para proporcionar la solución un pH de 2.5.

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

(a) 10 g de una sustancia SNS-595 sustancialmente pura que consta de SNS-595 y el Compuesto 5, donde la sustancia SNS-595 sustancialmente pura contiene 0.4 mg o menos Compuesto 5 por gramo;

(b) 4.5 g de sorbitol; y

(c) suficiente ácido metansulfónico para proporcionar un pH de 2.5; por 100 ml de la solución. También se proporcionan productos que comprenden un recipiente que contiene una parte alícuota de dicha solución, por ejemplo, 10 mL de dicha solución.

Una composición que comprende SNS-595 y 0.7 mg o 4 Compuesto menos total y Compuesto 5 por gramo de SNS-595. Una composición que comprende SNS-595 y 0.4 mg o menos, 0.3 mg o menos, o 0.2 mg o menos Compuesto 5 por gramo de SNS-595. En algunas modalidades, las composiciones son soluciones acuosas de una sustancia SNS-595 sustancialmente pura, por ejemplo, 4 mg o menos de 5 g Compuesto porlo de la sustancia SNS-595 sustancialmente pura por 100 ml de solución. En algunas modalidades, las composiciones comprenden además sorbitol. En algunas modalidades, el sorbitol está presente en una cantidad que proporciona una solución acuosa de 4.5% de sorbitol. En algunas modalidades, las composiciones comprenden además ácido

49

metansulfónico. En algunas modalidades, el ácido metansulfónico está presente en una cantidad para proporcionar la solución un pH de 2.5.

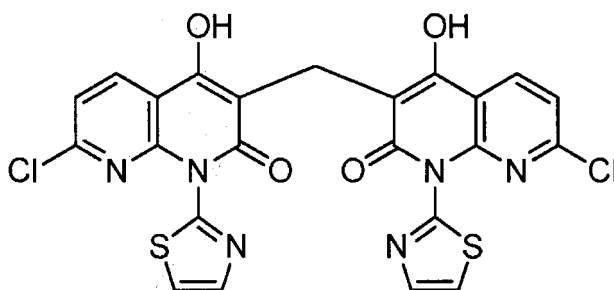
En algunas modalidades, la composición es una solución acuosa que consiste esencialmente en:

5 (z) 10 g de una sustancia SNS-595 sustancialmente pura que consta de SNS-595, el Compuesto 4 y el Compuesto 5, donde la sustancia SNS-595 sustancialmente pura contiene 0.7 mg o menos 4 Compuesto total y el Compuesto 5 combinado por gramo;

(b) 4.5 g de sorbitol: y

10 (c) suficiente ácido metansulfónico para proporcionar un pH de 2.5; por 100 ml de la solución. También se proporcionan productos que comprenden un recipiente que contiene una parte alícuota de la solución de tales, por ejemplo, 10 mL de dicha solución.

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



6,

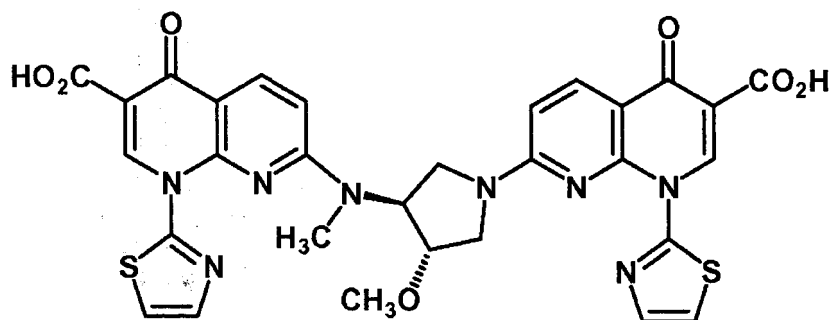
que se puede derivar a partir del Compuesto 4. Sin estar limitados a
25 ninguna teoría, el Compuesto 4, cuando se exponen al formaldehído, pueden reaccionar para formar el Compuesto 6. En efecto, cuando el Compuesto 4 se trata con formaldehído, se ha observado la formación del Compuesto 6.

En algunas modalidades, los procesos se proporcionan que, cuando se compara con los procesos conocidos en la técnica, producen sustancia SNS-595
30 sustancialmente pura incluyendo cantidades más bajas de Compuestos 4 y 5, y, por tanto,

menores cantidades de partículas, por ejemplo, el Compuesto 6, cuando tales sustancia SNS-595 sustancialmente pura se proporciona en una solución acuosa.

En algunas modalidades, los procesos se proporcionan que, cuando se compara con los procesos conocidos en la técnica, producen sustancia SNS-595 sustancialmente pura incluyendo cantidades más bajas de compuesto 7

10

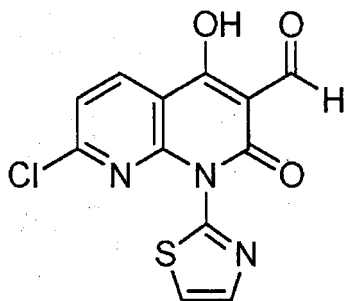


7.

15

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

25



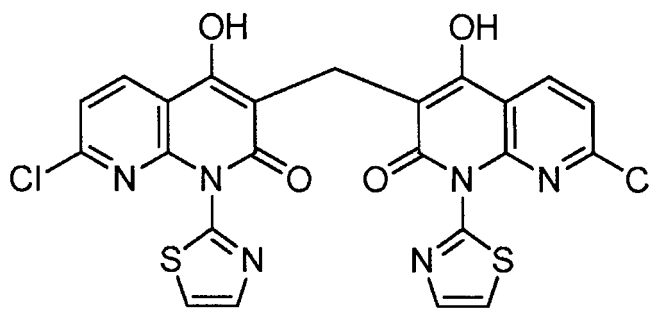
4

30

5

al Compuesto 6

5



6.

10

Como se discutió, las partículas visibles pueden tener, en algunas modalidades, un diámetro medio de al menos 50 μm , por lo menos 75 μm , por lo menos 100 μm , por lo menos 150 μm , o por lo menos 200 μm . En algunas modalidades las partículas visibles tienen un diámetro medio de aproximadamente 50-500 μm , aproximadamente 50-300 μm , aproximadamente 100-500 μm , o aproximadamente 100-300 μm .

15

20

La cristalinidad y hábito cristalino se puede determinar utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la cristalinidad y hábito cristalino puede ser evaluada por microscopía con luz polarizada. En algunas modalidades, las partículas visibles son polvos cristalinos. En algunas modalidades, el hábito cristalino de las partículas visibles es que las placas de aproximadamente 45 μm a aproximadamente 150 μm , o de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 100 μm .

25

La detección de partículas visibles en una composición se puede determinar mediante cualquier técnica adecuada considerada por un experto en la técnica. Por ejemplo, las partículas visibles pueden ser detectadas por el método especificado en la Farmacopea Europea 5.0, sección 2.9.20, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad. Ciertas técnicas ejemplares se describen en mayor detalle más adelante.

30

En algunas modalidades, la presencia de partículas visibles se determina en una intensidad de iluminación entre aproximadamente 2000 y 3750 lux.

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

✓
S

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

En algunas modalidades, los procesos se proporcionan de manera que, cuando se compara con los procesos conocidos en la técnica, producen la sustancia SNS-595 sustancialmente pura incluyendo menores cantidades de partículas sub-visibles como es detectado por la prueba de recuento de ocultación de la luz de partículas como se describe en la Farmacopea de E.U.A., <788> Materia en Inyección, la totalidad de las cuales se incorporan en la presente por referencia. En algunas modalidades, las partículas sub-visibles comprenden uno o más de los compuestos 5, 6 y/o 7.

En algunas modalidades, dispuesto en el mismo son composiciones que comprenden la sustancia SNS-595 sustancialmente pura, en el que las composiciones no contienen más de 6.000 partículas sub-visibles $\geq 10 \mu\text{m}$ por frasco vial, no más de 3.000 partículas sub-visibles $\geq 10 \mu\text{m}$ por frasco vial, o no más de 1.000 partículas sub-visibles $\geq 10 \mu\text{m}$ por frasco vial, medida por el oscurecimiento de la luz. En algunas modalidades, en la presente proporcionados están composiciones que comprenden sustancia SNS-595 sustancialmente pura, en la que las composiciones no contienen más de 600 partículas sub-visibles $\geq 25 \mu\text{m}$ por frasco vial, no más de 300 partículas sub-visibles $\geq 25 \mu\text{m}$ por frasco vial, o no más de 100 partículas sub-visibles $\geq 25 \mu\text{m}$ por frasco vial por el oscurecimiento de luz. En algunas modalidades, en la presente proporcionados están composiciones que comprenden la sustancia SNS-595 sustancialmente pura, en la que las composiciones no contienen más de 3000 partículas sub-visibles $\geq 10 \mu\text{m}$ por frasco vial, no más de 1500 partículas sub-visibles $\geq 10 \mu\text{m}$ por frasco vial, o no más de 300 partículas sub-visibles $\geq 10 \mu\text{m}$ por frasco vial, medido por la evaluación microscópica. En algunas modalidades, en la presente se proveen composiciones que comprenden sustancia SNS-595 sustancialmente pura, en la que las composiciones no contienen más de 300 partículas sub-visibles $\geq 25 \mu\text{m}$ por frasco vial, no más de 150 partículas sub-visibles $\geq 25 \mu\text{m}$ por frasco vial, o no más de 30 partículas sub-visibles $\geq 25 \mu\text{m}$ por frasco vial, medido por la evaluación microscópica.

En algunas modalidades, la composición comprende sorbitol. En otras modalidades, la composición comprende ácido metansulfónico. En otras modalidades, el sorbitol está presente en una cantidad que proporciona una solución acuosa de 4.5% de

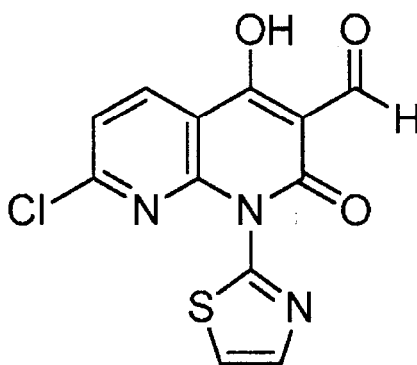


sorbitol. En algunas modalidades, el ácido metansulfónico está presente en una cantidad para proporcionar un pH de 2.5. En algunas modalidades, la composición es estable.

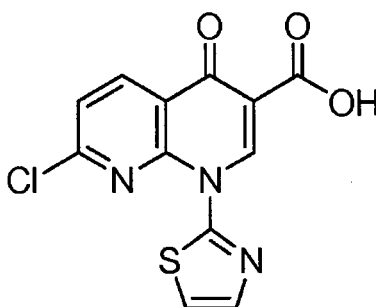
En algunas modalidades, la composición consiste esencialmente de 100 mg sustancia SNS-595 sustancialmente puras, 450 mg de D-sorbitol, agua y ácido metansulfónico, en donde el ácido metansulfónico está presente en cantidad para proporcionar un pH de 2.5, y en donde el agua está presente en una cantidad para proporcionar un volumen total de la composición de 10 ml. En algunas modalidades, la composición es estable.

En algunas modalidades, la composición consiste esencialmente en agua, sustancia SNS-595 sustancialmente pura, sorbitol y ácido metansulfónico. En algunas modalidades, la composición es estable.

En algunas modalidades, se proporcionan las composiciones que consisten esencialmente en SNS-595 y 0.03% en peso o menos del Compuesto 4.

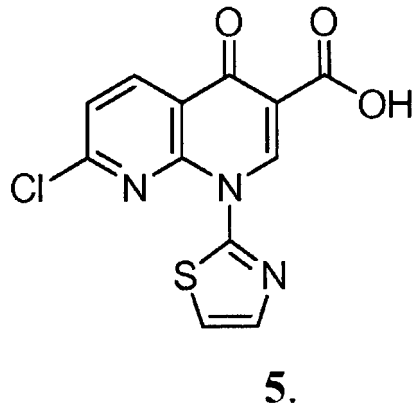
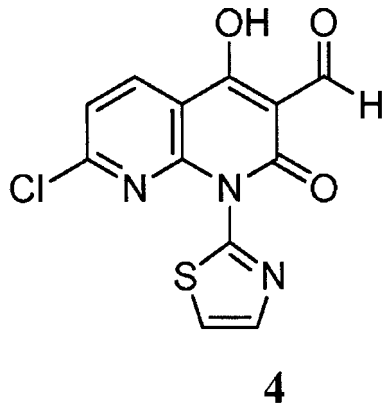
**4**

En algunas modalidades, se proporcionan las composiciones que consisten esencialmente en SNS-595 y 0.04% en peso o menos del Compuesto 5.

**5**

En algunas modalidades, se proporcionan las composiciones que consisten esencialmente en SNS-595 y 0.07% en peso o menos del Compuesto 4 total y el Compuesto 5.

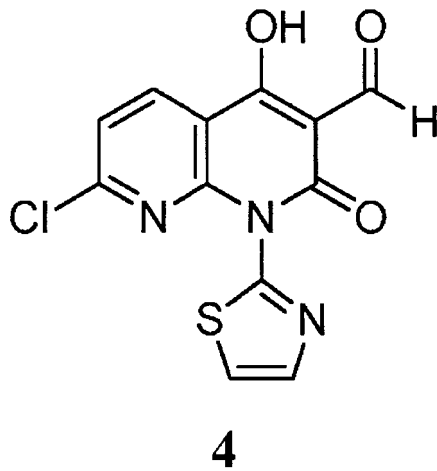
5



10

En algunas modalidades, se proveen las composiciones que comprenden SNS-595 y 0.3 mg o menos del Compuesto 4 por gramo de SNS-595.

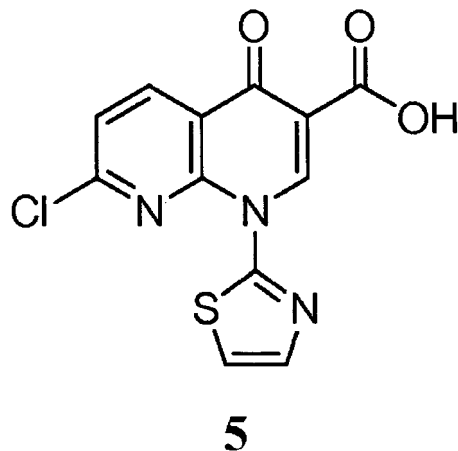
15



20

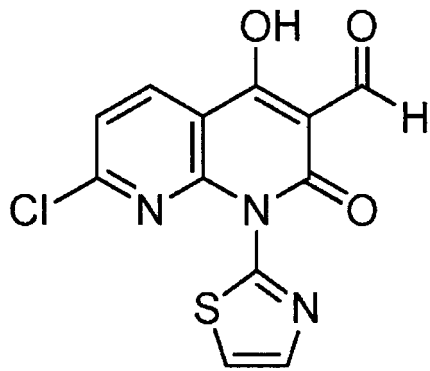
En algunas modalidades, se proveen las composiciones que comprenden SNS-595 y 0.4 mg o menos del Compuesto 5 por gramo de SNS-595.

25

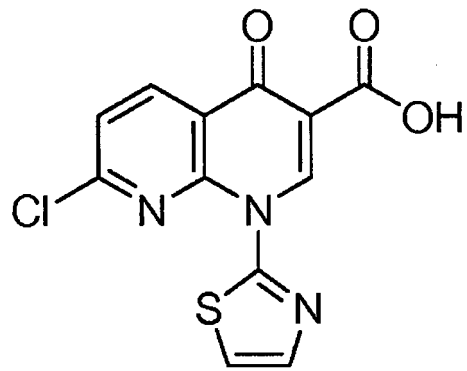


30

En algunas modalidades, se proveen las composiciones que comprenden SNS-595 y 0.7 mg o menos del Compuesto 4 total y el Compuesto 5 por gramo de SNS-595.



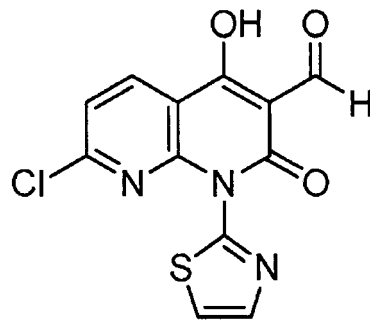
4



5

En algunas modalidades, las composiciones que consisten esencialmente en:

(a) 10 g de una sustancia SNS-595 sustancialmente pura que consta de SNS-595 y el Compuesto 4 en el que la sustancia SNS-595 sustancialmente pura contiene 3 mg o menos del Compuesto 4 por gramo



4

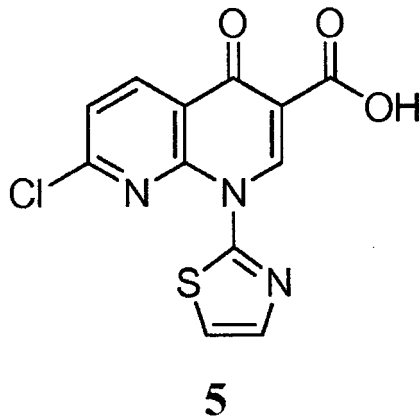
(b) 4.5 g de sorbitol: y

(c) suficiente ácido metansulfónico para proporcionar un pH de 2.5; por 100 ml de la solución se proporcionan. En algunas modalidades, se proporciona un producto que comprende un recipiente que contiene 10 ml de solución de este tipo.

En algunas modalidades, una solución acuosa que consiste esencialmente en:

(a) 10 g de una sustancia SNS-595 sustancialmente pura que consta de SNS-595 y el Compuesto 5

5



10

en el que se proporciona la sustancia SNS-595 sustancialmente pura que contiene 4 mg o menos del Compuesto 5 por gramo;

15

(b) 4.5 g de sorbitol; y

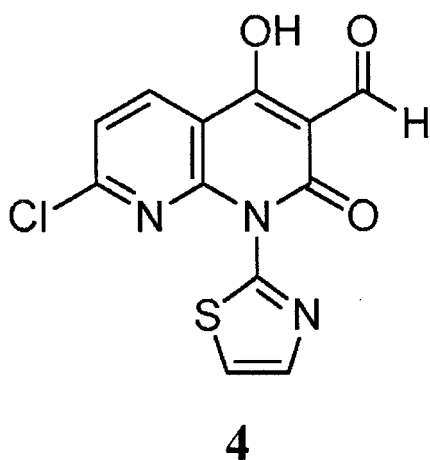
(c) suficiente ácido metansulfónico para proporcionar un pH de 2.5; por 100 ml de la solución. En algunas modalidades, se proporciona un producto que comprende un recipiente que contiene 10 ml de solución de este tipo.

20

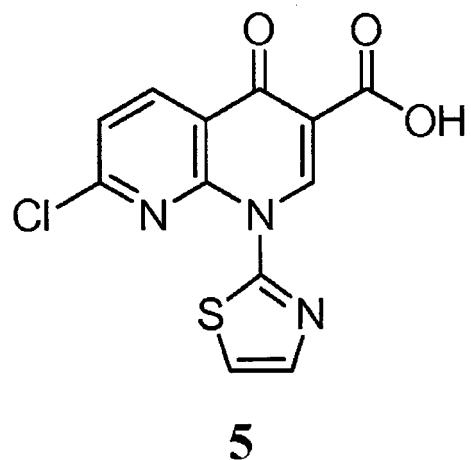
En algunas modalidades, una solución acuosa que consiste esencialmente en:

(a) 10 g de una sustancia SNS-595 sustancialmente pura que consta de SNS-595, el Compuesto 4 y Compuesto 5

25



30



en el que se proporciona la sustancia SNS-959 sustancialmente pura que contiene 7 mg o menos del Compuesto 4 total y Compuesto 5 combinado por gramo;

(b) 4.5 g de sorbitol: y

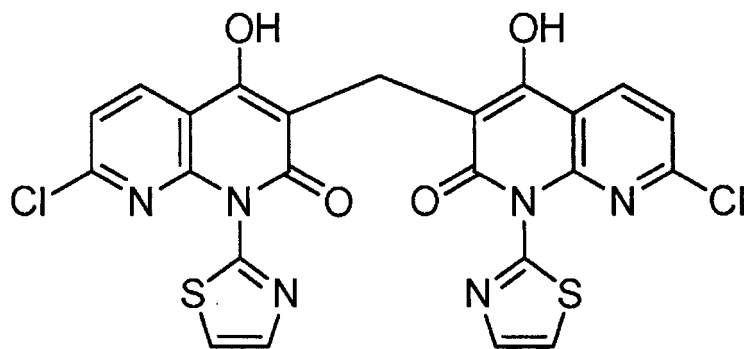
5

(c) suficiente ácido metansulfónico para proporcionar un pH de 2.5;

por 100 ml de la solución. En algunas modalidades, se proporciona un producto que comprende un recipiente que contiene 10 ml de solución de este tipo.

En la presente también se proporciona un compuesto de fórmula 6

10



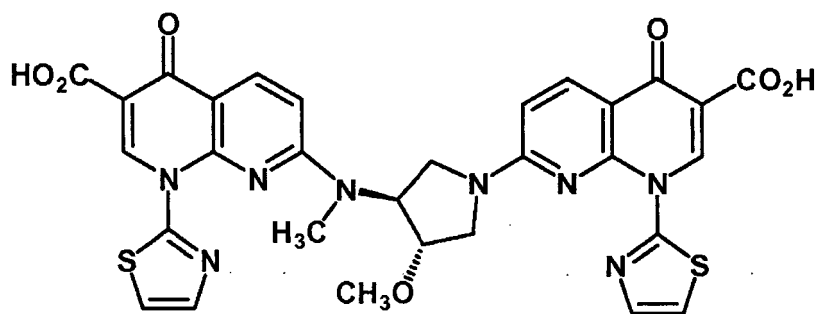
15

6

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la presente también se proporciona un compuesto de fórmula 7

20



25

7

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

6. EJEMPLOS

56

Ciertas modalidades de la materia reivindicada se ilustran mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1: Reducción de Compuesto 4 por reprocesamiento

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

Se realizaron los experimentos para evaluar el efecto de reprocesamiento 15 como de las sustancias SNS-595 en los niveles de residuos del Compuesto 4. Los resultados de estos experimentos se presentan en la Tabla 1.

20

25

30

Tabla 1: Reducción del Compuesto 4 por Reproceso					
Experimento	Entrada	Escala	Compuesto 4 picado (actual)	Compuesto 4 después de tratamiento con NaOH	Compuesto 4 después de reproceso
			% peso	Área %	% área (% peso)
1	1	1 g	1	0.70	0.06
	2		ninguno	0.06	< 0.01
	3			<0.01	< 0.01
2	4	1 g	1	0.89	0.06
	5		ninguno	0.06	ND
3	6	25 g	0.3	NA	0.01 (0.033)
4	7	25 g	0.2	NA	0.005 (0.015)
5	8	25 g	0.1	NA	0.002

S

5

10

Experimento 1:

15

20

25

A una solución de hidróxido de sodio (0.15 g) en agua (5 ml), se añadieron SNS-595 (0.98 g), Compuesto 4 (0.010 g) y etanol (EtOH) (1 ml). La mezcla se filtró y el análisis por HPLC del filtrado mostró 4 Compuesto como aproximadamente 0,7% (en área). El pH del filtrado se ajustó a 6 por adición lenta de ácido acético y se calentó la solución para precipitar hidrato SNS-595. La suspensión se enfrió y se filtró para dar hidrato SNS-595. El análisis por HPLC del sólido mostró que tiene 0.06% (en área) del Compuesto 4, lo que indica que se produjo ~ 10 veces la reducción en el Compuesto 4. El sólido se sometió a re-procesamiento utilizando hidróxido de sodio acuoso (0.18 g en agua ml 6) y EtOH (1 ml), seguido por el ajuste del pH con ácido acético acuoso. Después de calentar, el sólido se filtró para dar Hidrato SNS-595 que tiene menos de 0.01% del Compuesto 4, demostrando por lo menos una más de seis veces de reducción en la cantidad del contaminante.

30

Experimento 2: SNS-595 (~ 1 g) se picó con 1% del Compuesto 4. El análisis por HPLC de esta muestra picada siguiendo las condiciones de reproceso, es decir, el tratamiento con NaOH, mostró 0.89% del Compuesto 4 por área. Este material entonces tuvo pH ajustado y el sólido aislado como anteriormente. El análisis por HPLC

60

mostró 0.06% del Compuesto 4 por área, lo que indica que se produjeron ~ 10 veces la reducción en el Compuesto 4, en consonancia con el primer experimento anterior. Este material, de nuevo fue sometido a las condiciones de reprocesamiento, proporcionando una sustancia SNS-595 sin ningún Compuesto 4 detectable, demostrando por lo menos una reducción de seis veces en la cantidad de este contaminante.

Experimentos de aumento:

Los experimentos 3-9 se realizaron para evaluar el aumento de este proceso. El procedimiento para el Experimento 8 se proporciona como un procedimiento ejemplar. Los resultados para los Experimentos 3-9 se resumen a continuación y en la Tabla 1.

Procedimiento Ilustrativo para Reproceso a Gran Escala (Experimento 8):

A una solución de NaOH (0.2 kg) en agua (4.8 kg), SNS-595 (1,49 kg) que tiene el Compuesto 4 (-0.24%) en peso) se añadió. A la mezcla, EtOH (0.13 kg) se añadió. La solución se filtró y el pH del filtrado se ajustó a 7.3-7.7 mediante la adición lenta de ácido acético acuoso. La mezcla se calienta a 55-65°C, se enfrió y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua, EtOH y se secó bajo vacío para dar un hidrato SNS-595 (1.36 kg) que tiene 0.013% (en peso) del Compuesto 4. El hidrato (1.36 kg) fue deshidratado suspendiendo en EtOH (23 kg) a 67-78°C. Después de enfriar, la mezcla se filtró, se lavó con EtOH y se secó a 65-75°C bajo vacío para dar una sustancia SNS-595 (1.0 kg) que tiene menos de 0.005% del Compuesto 4.

Compendio de los experimentos de aumento:

En el Experimento 3, 25 g de SNS-595 que tiene 0,3% Compuesto 4 se sometió a las condiciones de reprocesamiento, es decir, hidróxido de sodio, seguido por el ajuste del pH y deshidratación. El análisis por HPLC de SNS-595 resultante mostró 0.01% del Compuesto 4 por área, lo que indica que se había producido una reducción de ~ 30 veces en el Compuesto 4.

En el Experimento 4, 25 g de SNS-595 que tiene 0.2% del Compuesto 4 se sometió a las condiciones de reprocesamiento, es decir, hidróxido de sodio, seguido por el ajuste del pH y deshidratación. El análisis por HPLC de SNS-595 resultante mostró un

0.005% del Compuesto 4 por área, lo que indica que se había producido una reducción de ~ 40 veces en el Compuesto 4.

En el Experimento 5, 25 g de SNS-595 que tiene 0.1% del Compuesto 4 se sometió a las condiciones de reprocesamiento, es decir, hidróxido de sodio, seguido por el
5 ajuste del pH y deshidratación. El análisis por HPLC de resultar SNS-595 mostró un 0.002% del Compuesto 4 por área, lo que indica que se había producido una reducción de ~ 50 veces en el Compuesto 4.

En el Experimento 6, 40 g de SNS-595 que tiene 0.02% del Compuesto 4 se sometió a las condiciones de reprocesamiento, es decir, hidróxido de sodio, seguido
10 por el ajuste del pH y deshidratación. El análisis por HPLC de SNS-595 resultante mostró un 0.004% del Compuesto 4 por área, lo que indica que se había producido ~ 5-veces de la reducción en el Compuesto 4.

En el Experimento 7, 200 g de SNS-595 que tiene 0.02% del Compuesto 4 se sometió a las condiciones de reprocesamiento, es decir, hidróxido de sodio, seguido
15 por el ajuste del pH y deshidratación. El análisis por HPLC de SNS-595 resultante mostró menos de 0.005% del Compuesto 4 por área, lo que indica que se había producido ~ 4-veces la reducción en el Compuesto 4.

En el Experimento 8, 1.49 kg de SNS-595 que tiene 0.02% Compuesto 4 se sometió a las condiciones de reprocesamiento, es decir, hidróxido de sodio, seguido por el
20 ajuste del pH. El análisis por HPLC mostró <0.005% del Compuesto 4 por área, lo que indica que se produjo una reducción de ~ 4 veces en el Compuesto 4.

En el Experimento 9, 1.2 kg de SNS-595 que tiene 0.02% del Compuesto 4 se sometió a las condiciones de reprocesamiento, es decir, hidróxido de sodio, seguido
por el ajuste del pH y deshidratación. El análisis por HPLC de SNS-595 resultante mostró
25 < 0.015% de Compuesto 4 por área, lo que indica que se había producido ~ 2-veces la reducción en el Compuesto 4.

Ejemplo 2: Reducción de la cantidad del Compuesto 6

Como se mencionó, la presencia del Compuesto 4 en una solución SNS-
30 595 puede ser asistido por la formación de partículas visibles, que, sin estar limitado a ninguna teoría, comprenden el Compuesto 6. Se realizaron experimentos para evaluar el

✓

efecto de reducir los niveles del Compuesto 4 en la formación del Compuesto 6 con el tiempo.

Se prepararon cuatro diferentes soluciones de productos de fármaco a partir de las sustancias farmacéuticas que tienen diferentes niveles del Compuesto 4 descritas en la Tabla 2, más adelante. El Ejemplo 1 utiliza el producto obtenido a partir del Experimento 6 reprocesado (descrito en el Ejemplo 1) y tenía <0.005% del Compuesto 4. Siempre que se hizo adición externa del Compuesto 4, el Compuesto 4 se disolvió primero en una solución acuosa de NaOH 5 mM. Un total de 2% de la solución acuosa de NaOH se añadió a cada una de las muestras de fármacos de producto para fines de consistencia.

Las muestras de medicamentos de diversos productos se filtra dos veces a través de un filtro de un recipiente estéril de PVDF de 0.22 μ m. Estas muestras de productos de fármacos filtrados fueron pre-esterilizadas en autoclave, se analizaron por su contenido en el compuesto 4 seis días después de la preparación y el almacenamiento a temperatura ambiente (TA) protegida de la luz. La Figura 1 y Tabla 2 muestran que la cantidad del Compuesto 6 en el producto de fármacos correlacionado directamente con el nivel del Compuesto 4 en la sustancia de fármaco SNS-595.

Las muestras de fármacos de productos filtrados se llenaron a continuación, en frascos viales de 30 ml con tapón de vidrio y cinta adhesiva. El llenado y taponado del frasco se realizaron en una campana de flujo laminar. Los frascos viales y los tapones utilizados en este estudio fueron lavadas con agua filtrada y se dejaron secar en la campana de flujo laminar antes de su uso. Los frascos viales no despirogenados y taponados no fueron esterilizados antes de su uso. Los frascos viales llenados y tapados se sellaron mediante corrugado, se trataron en autoclave y se almacenaron en posición vertical y protegieron de la luz a 40°C y 75% de humedad relativa (HR). Después de 65 días de almacenamiento, los frascos viales fueron inspeccionados para detectar la presencia de partículas visibles y se analizaron por HPLC para el Compuesto 6 contenido. El análisis de las muestras con menos de 0.01% del Compuesto 4 (entrada 1) mostró que el producto fármaco resultante no tenía partículas visibles y ninguna cantidad detectable del Compuesto 6 después de 65 días. Los experimentos con muestras con > 0.02% 4 Compuesto mostró formación significativa del Compuesto 6 y partículas visibles durante el

67

período del mismo tiempo (Muestras 2-4). La cantidad de Compuesto 6 después de 65 días se correlacionó directamente con la cantidad inicial del Compuesto 4 en la sustancia SNS-595.

5

Tabla 2: Efecto del Compuesto 4 en niveles del Compuesto 6			
Muestra	Compuesto 4 Nominal en Sustancia de Fármaco (% p/p)	Compuesto 6 (µg/frasco vial) Después de ~6 días	Compuesto 6 (µg/frasco vial) Después de ~65 días
1	<0.01	0.0	0.0
2	0.02	0.6	7 - 9
3	0.04	~2	14 - 19
4	0.20	~9	16 - 24

10

15

Ejemplo 3: Reducción de Compuestos 4 y 5 por vía DIPEA húmeda

Se realizaron experimentos para evaluar el efecto del agua en la reacción entre el Compuesto 1 y el Compuesto 2 en presencia de DIPEA. Los experimentos se realizaron también para comparar el efecto de la adición de agua durante el comienzo de la reacción con la adición de agua al final de la reacción.

20

Cuando el Compuesto 1 y el Compuesto 2 se hicieron reaccionar a 40-45°C en ausencia de agua, el análisis del producto mostró entre 0.26% y 0.31% del Compuesto 1 residual por área.

25

En una segunda serie de experimentos, el Compuesto 1 y el Compuesto 2 se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 12 h y posteriormente se calentaron a 40-45°C durante 3-5 h. En estos experimentos, se añadió agua al comienzo de la reacción. El análisis del producto mostró entre 0.01% y 0.08%) Compuesto 1 residual por área.

30

En una tercera serie de experimentos, el Compuesto 1 y el Compuesto 2 se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 12 h y posteriormente se calentaron a

64

45°C durante 3 h. En estos experimentos, se añadió agua al final de la reacción. El análisis del producto mostró un 0.03% a 0.09% del Compuesto 1 residual por área.

Los experimentos anteriores se resumen en la siguiente tabla.

5

10

15

20

25

Tabla 3: Efecto de agua en síntesis de SNS-595				
Condición Rxn	Agua (volumen)	Escala	Compuesto residual 1 (% área)	Comentarios
DIPEA, 40-45°C	0	50 g	0.26	Sin agua
			0.31	
DIPEA, TA, 12 hr., luego se calentó a 40-45°C, 3-5 hr	0.5	1 g	0.05	Se agregó agua al inicio
		10 g	0.08	
		50 g	0.08	
		100 g	0.05	
		1 kg	0.01	
DIPEA, TA, 12 hr., luego se calentó a 40-45°C, 3 hr	0.5	10 g	0.03	Se agregó agua después de 12 horas a TA
		10 g	0.05	
		50 g	0.09	
		100 g	0.07	

El siguiente es un procedimiento ilustrativo para los experimentos descritos en la Tabla 3 anterior.

30

A una suspensión del Compuesto 2 (1.55 kg) en acetonitrilo (ACN; 10 L), DIPEA (4 l) y agua (0.5 l) se añadieron. A la solución, se añadieron el Compuesto 1 (1 kg) y ACN (1 l) y la reacción se agitó durante aproximadamente 12 horas a temperatura

5
6

ambiente. La mezcla de reacción se calentó después a aproximadamente 45°C durante aproximadamente 2-6 horas. Después de enfriar, el producto se filtró, se lavó con ACN (4 L) y se secó bajo vacío para dar el Compuesto 3 (1.1 kg). El análisis por HPLC mostró que este material contiene <0.1% del Compuesto 1.

5 Se llevaron a cabo experimentos para determinar el impacto de los compuestos residuales de los niveles del Compuesto 1 en los niveles del Compuesto 4 resultantes de la fabricación de SNS-595. Estos experimentos demostraron una correlación entre los niveles del Compuesto 1 en los niveles de Compuesto 3 y niveles del Compuesto 4 en la sustancia SNS-595 resultante. Los experimentos a escala de laboratorio también demostraron que el uso de sustancia del Compuesto 3 que tiene <0.1% del Compuesto 1 proporciona una sustancia SNS-595 con el <0.01% del Compuesto 4. Los resultados de estos experimentos se resumen a continuación en la Tabla 4 y la Figura 2.

15

20

25

30

Tabla 4: Impacto de Compuesto 1 residual en el Compuesto 3 en los niveles del Compuesto 4 en SNS-595			
Entrada	Escala	Compuesto 1 % Area	Compuesto 4 (% peso)
1	0.15 kg	0.50	0.04
2	0.75 kg	0.60	0.05
3	2.1 kg	0.64	0.04
4	5 kg	0.24	0.02
5	10 g	0.08	0.007
6	50 g	0.09	0.008
7	1 kg	0.01	< 0.005

66

El siguiente es un procedimiento ilustrativo para los experimentos descritos en la Tabla 4 anterior.

El compuesto 3 (0.9 kg) (teniendo <0.1% del Compuesto 1) se añadió a una solución de hidróxido de sodio (0.14 kg) en agua (3.3 kg) y EtOH (0.16 l). La mezcla se agitó durante aproximadamente 12 horas y se filtró para eliminar los materiales insolubles. El pH del filtrado se ajustó a 7.3-7.7 con ácido acético acuoso. La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 60°C durante 2-4 horas, se enfrió y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua, EtOH y se secó bajo vacío. El hidrato SNS-595 resultante se suspendió en EtOH (20 l) a aproximadamente 70°C durante aproximadamente 4 horas, se enfrió y se filtró. La torta del filtro se lavó con EtOH y se secó a 55-75°C bajo vacío para dar sustancia SNS-595 (0.66 kg) que tiene menos de 0.005% del Compuesto 4 (Tabla 4, Entrada 7).

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

20

25

30

Tabla 5: Impacto del Compuesto 1 residual en los niveles del Compuesto 5 en SNS-595			
Entrada	Escala	Compuesto 1 (% Area)	Compuesto 5 (% peso)
1	0.75 kg	0.60	0.106
2	2.1 kg	0.64	0.077
3	5 kg	0.24	0.028
4	50 g	0.3	0.019
5	50 g	0.2	0.016
6	50 g	0.1	0.011
7	50 g	0.1	0.011
8	1 kg	0.01	<0.01

62

Ejemplo 4: Composición Farmacéutica Adecuada para Inyección o Infusión por Vía Intravenosa y la Determinación de Impurezas en Partículas

Un ejemplo ilustrativo de una composición farmacéutica SNS-595 adecuada
5 comprende: 10 mg de sustancia de fármaco SNS-595 sustancialmente pura por ml de
solución acuosa de sorbitol 4.5% que se ajusta a pH 2.5 con ácido metansulfónico. Un
protocolo para la fabricación de dicha solución incluye la siguiente información para hacer
una presentación de 100 mg/10 ml: 100 mg sustancia SNS-595 sustancialmente pura
(preparada siguiendo los métodos descritos en este documento) y 450 mg de D-sorbitol
10 se añadieron a agua destilada; el volumen se llevó hasta un volumen de 10 ml y el pH de
la solución resultante se ajustó a 2.5 con ácido metansulfónico.

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

Como se ha indicado, la presencia de materia en partículas puede
15 determinarse usando cualquier técnica conveniente. Por ejemplo, la presencia de
partículas visibles se puede determinar de acuerdo con el método descrito por la
Farmacopea Europea 5.0, Sección 2.9.20, la totalidad de las cuales se incorporan en la
presente por referencia. Específicamente, un aparato que tiene una estación de
visualización que comprende (1) un panel negro mate de tamaño apropiado colocado en
20 una posición vertical, (2) un panel no reflectante blanco de tamaño apropiado colocado en
una posición vertical al lado del panel negro, y (3) un portalámparas ajustable equipado
con una luz blanca de origen adecuada, sombreada, y se utiliza con un difusor de luz
adecuado (por ejemplo, un iluminador de visualización que contiene dos tubos
fluorescentes de 13 W, cada uno de 525 mm de longitud). La intensidad de la iluminación
25 en el punto de visualización se mantiene entre 2000 lux y 3750 lux. Las etiquetas
adherentes se retiran del recipiente. El exterior del contenedor se lava y se seca en el
exterior. El recipiente es agitado vigorosamente o invertido garantizando al mismo tiempo
que las burbujas de aire no se introducen y el recipiente se observa durante
aproximadamente 5 segundos en frente del panel blanco para determinar la presencia de
30 partículas visibles. El contenedor se observó durante aproximadamente 5 segundos en
frente del panel negro para determinar la presencia de partículas visibles. Si se detectan

66

partículas visibles, a partir de la visualización en frente de cualquier parte del panel, se rechaza el contenedor correspondiente.

Además, puede utilizar la partícula de oscurecimiento de luz prueba de recuento descrito en la USP-NF capítulo general 788, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad. Específicamente, un aparato adecuado basado en el principio de bloqueo de la luz que permite una determinación automática del tamaño de las partículas y se utiliza el número de partículas por tamaño. El aparato se calibra usando dispersiones de partículas esféricas de tamaños conocidos entre 10 μm y 25 μm , Norma de Referencias de Conteo de Partículas de USP. Estas partículas estándar se dispersan en partículas libres de agua. Se tiene cuidado de evitar la agregación de las partículas durante la dispersión.

La prueba se lleva a cabo bajo condiciones que limitan las partículas, por ejemplo en una cabina de flujo laminar. El equipo de cristalería y de filtración utilizado se lavó cuidadosamente, a excepción de los filtros de membrana, con una solución detergente caliente y se enjuagó con cantidades abundantes de agua para eliminar todas las trazas de detergente. Inmediatamente antes de su uso, el equipo se enjuaga de arriba a abajo, fuera y luego dentro, con el agua libre de partículas.

Se tiene cuidado de no introducir burbujas de aire en la preparación que será examinada, especialmente cuando las fracciones de la preparación están siendo transferidas al recipiente en el que se lleva a cabo la determinación. Para comprobar que el entorno es adecuado para la prueba, que el material de vidrio se limpian adecuadamente y que el agua a utilizar es libre de partículas, el siguiente ensayo se lleva a cabo: determinar la materia en partículas en 5 muestras de agua libre de partículas, cada una de 5 ml, de acuerdo con el método descrito a continuación. Si el número de partículas de 10 μm o de mayor tamaño excede 25 para el combinado de 25 ml, no son suficientes las precauciones tomadas para la prueba. Los pasos preparatorios se repiten hasta que el medio ambiente, cristalería y el agua son adecuados para la prueba.

El contenido de la muestra se mezcla lentamente invirtiendo el contenedor 20 veces sucesivamente. Si es necesario, el cierre del sello es eliminado cuidadosamente. Las superficies exteriores de la abertura del recipiente se limpian con un chorro de agua libre de partículas y el cierre se retira, evitando cualquier contaminación

del contenido. Las burbujas de gas son eliminadas por las medidas apropiadas tales como permitir que la muestra esté en reposo durante 2 min o por tratamiento con sonido.

Para los pequeños volúmenes de productos parenterales de menos de 25 ml en volumen, el contenido de 10 o más unidades se combina en un recipiente limpio para obtener un volumen de no menos de 25 ml; la solución a examinar se puede preparar mezclando el contenido de un número adecuado de frascos viales y diluyendo a 25 mL con agua libre de partículas o con un disolvente apropiado libre de partículas cuando el agua libre de partículas no es adecuado. Los productos parenterales que tengan un volumen de 25 ml o más pueden ser probados individualmente.

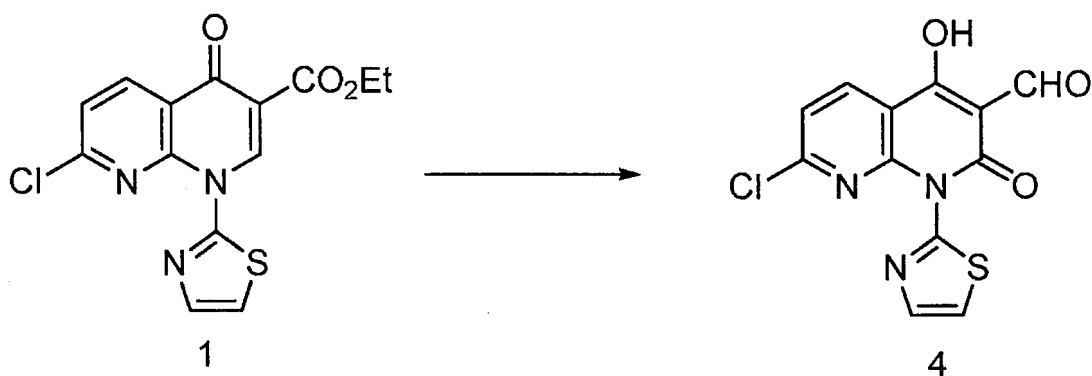
El número de muestras de ensayo es tal para dar una evaluación estadística de sonido. Para parenterales de gran volumen o parenterales de pequeño volumen que tienen un volumen de 25 ml o más, menos de 10 unidades se pueden probar, sobre la base de un plan de muestreo correspondiente.

Cuatro muestras se extraen del espécimen, cada una de no menos de 5 ml y las partículas que tienen diámetros iguales o superiores a cada uno de 10 μm y 25 μm se cuentan. El resultado obtenido para la primera muestra se tiene en cuenta y se calcula el número medio de partículas de la muestra.

Ejemplo 5: Síntesis del Compuesto 4

20

25

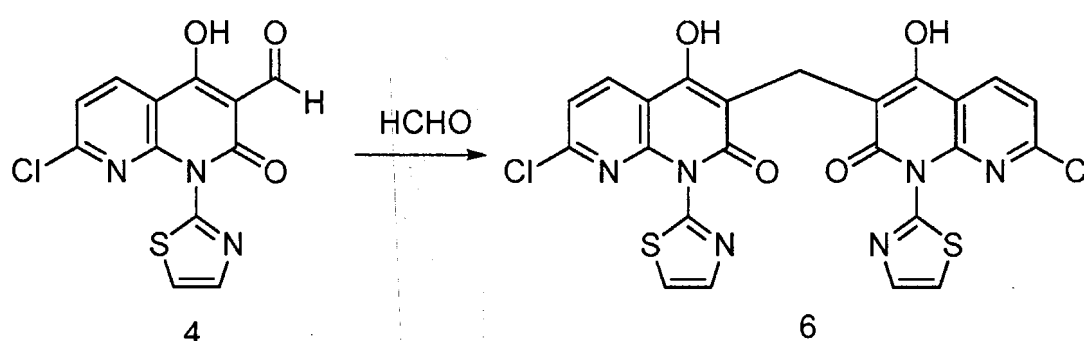


30

El Compuesto 1 (100 g; 1.0 eq) se añadió a una solución de 25 g de LiOH-H₂O (0.25 eq) en 625 ml de agua y 125 ml de EtOH. La suspensión resultante de mezcla

se agitó a 25-30°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con 500 ml de agua y 500 ml de EtOH. Los sólidos se secaron a 50°C durante la noche a vacío para dar el Compuesto 4. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.95 (s, 1H), 8.5 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- d_6): 193.0, 171.2, 162.0, 155.6, 153.7, 152.0, 140.9, 137.9, 124.4, 119.9, 110.9, 106.4; EM: m/z 310, 308 ($M + H$) $^+$.

Ejemplo 6: Síntesis del Compuesto 6



El compuesto 4 (10 g) se toma en 500 ml de ácido acético. La suspensión resultante se agitó durante 15 minutos (min) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La suspensión se añadió entonces a un matraz de fondo redondo de L 10 de 3-bocas, que contiene 4.5 l de solución de formaldehído acuosa al 37%. La suspensión resultante se agitó entonces a 60-62°C durante la noche y se enfrió a 25-30°C. La mezcla de reacción se filtró a continuación y el polvo blanco resultante se secó bajo vacío a 25-30°C durante la noche. El sólido se resuspendió en 150 ml de ácido acético y se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró a continuación y los sólidos se secaron a vacío durante la noche para dar el Compuesto 6. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H); EM: m/z 571, 573, 575 ($M + H$) $^+$.

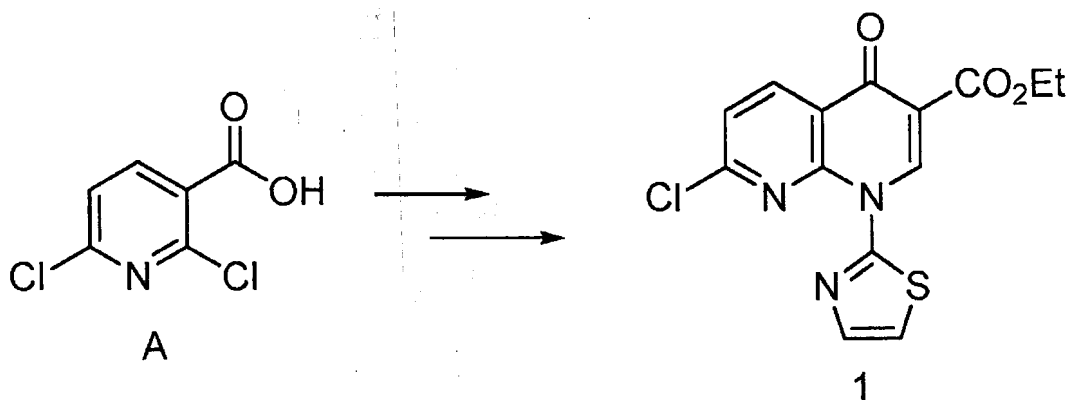
El Compuesto 6 se analizó por microscopía de luz polarizada para evaluar su cristalinidad y hábito cristalino. El Compuesto 6 parece ser un polvo cristalino bajo microscopio de luz polarizada que exhibe birrefringencia fuerte. El hábito cristalino es el de placas 50-100 μm , como aislado de ácido acético.

71

Ejemplo 7: Preparación de Sustancia SNS-595 sustancialmente pura a partir de 2,6-ácido Dicloronicotínico y N-Boc-3-pirrolina

Preparación del Compuesto 1 de ácido 2,6-dicloronicotínico

Una solución de carbonildiimidazol (CDI) (16.4 kg) en tetrahidrofurano (THF) se añadió a una suspensión de ácido 2,6-dicloronicotínico (Compuesto A) (16 kg) en THF. Después de aproximadamente 2 horas, malonato de etilo potasio ($\text{EtO}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{K}$) (19.4 kg), trietilamina (25.9 kg) y cloruro de magnesio (11.9 kg) se añadieron 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_3 . La capa orgánica se diluyó con metilciclohexano y se secó por destilación al vacío. La solución se trató con formiato trietilorto (17.1 kg) y anhídrido acético (59 kg) a aproximadamente 90 a 110°C. Después de la reacción se consideró completa, el anhídrido acético en exceso se separó por destilación con metilciclohexano. El producto 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 potásico (13,6 kg) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 6 horas. El producto se precipitó por la adición de agua, se aisló por filtración, se lavó con ACN-agua, ACN, y se secó para dar el Compuesto 1 (13.1 kg).



2
7

Preparación del Compuesto 2 N-Boc-3-pirrolina

Éster ter-butilico de ácido ($\pm$)-3-bromo-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico, (2). (Tetrahedron Asymmetry, 12 (2002) 2989-2997).

N-Boc-3-pirrolina B (296 g, 1.75 moles) se añadió a una suspensión de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (270 g, 0.94 moles) en acetonitrilo (ACN, 1800 ml) y agua (296 ml), manteniendo la temperatura del recipiente a 0 a 10°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó hasta que la reacción se consideró completa (TLC o HPLC). La reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa al 5% de tiosulfato de sodio (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 anhidro Na₂SO₄ (75 g) y se concentró bajo presión reducida para dar el Compuesto B (450 g) que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Éster terbutílico de ácido 6-oxa-3-aza-biciclo [3.1.0]hexano-3-carboxílico (Compuesto D). Una solución acuosa de hidróxido de sodio (NaOH, 1.55 L, 2N), se añadió al Compuesto C (450 g, 1.69 moles) y la reacción se agitó entre durante 2 horas a aproximadamente temperatura ambiente. El producto se extrajo con diclorometano (2 x 1.25 L) y el combinado orgánico. Esta última se lavó con agua (2 x 750 ml) a pH neutro y después se secó sobre anhidro Na₂SO₄. La evaporación bajo presión reducida dio el Epóxido D (291.0 g).

Éster ter-butilico de ácido ($\pm$)-3-hidroxi-4-metilamino-pirrolidina-1-carboxílico, (Compuesto E). La solución acuosa de metilamina (40% de solución, 812 ml, 3.8 mol) se añadió a la D epóxido (140 g, 0.65 mol) a temperatura ambiente y la reacción se agita hasta completa. El exceso de metilamina se separó por destilación a presión reducida. Se añadió el residuo obtenido, éter diisopropílico (800 ml) y se agitó la mezcla durante aproximadamente 30 min. El sólido se filtró, se lavó con éter diisopropílico (200 ml), luego se secó para dar el Compuesto E (135 g).

Éster ter-butilico de ácido ($\pm$)-3-hidroxi-4-metilamino-pirrolidina-1-carboxílico, (Compuesto E), a partir del Compuesto C.

23

Diez gramos (10 g) de bromohidrina (compuesto C) se trató con 40% de bicarbonato de metilamina acuoso (50 ml) y sodio (3.1g) a temperatura ambiente para dar el Compuesto E (8.5 g).

Resolución de éster ter-butilico de ácido ($\pm$)-3-hidroxi-4-metilamino-pirrolidina-1-carboxílico, usando L-(-)-ácido málico. El aminoalcohol (Compuesto E) (100 g, 0.46 moles) se disolvieron en una mezcla de acetona (600 ml) y agua (13 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 40°C y L-(-)-ácido málico (62 g, 0,48 moles) se añadieron. La mezcla se calentó a aproximadamente 50 a 55°C para formar una solución clara y luego se enfrió gradualmente a la 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 bajo presión reducida para dar la sal malato F (60 g, 37%), con una pureza por relación de HPLC quiral de enantiómeros S a R (S: R) = 100:0.

Se analizó una pequeña muestra para determinar la pureza enantiomérica mediante la conversión al Compuesto G y analizar el compuesto G resultante por HPLC quiral (Chiracel OD-H SC \ 522; fase móvil: hexaneo:IPA 95:5; 1 ml/min). El tiempo de retención para el enantiómero S es 7.725 min.

Resolución de éster ter-butilico de ácido ($\pm$)-3-hidroxi-4-metilamino-pirrolidina-1-carboxílico, utilizando (L)-(-)-ácido piroglutámico. La resolución del Compuesto E (10 g) con (L)-(-)-ácido piroglutámico (3.58 g) en acetona (120 ml) y agua (4 ml) dio la sal piroglutamato (5.7 g). La cristalización en acetona-agua dio 4.2 g de la sal de la PGA con relación 94:6 de diastereómeros. Una recrystalización adicional a partir de acetona-agua dio la sal de PGA diastereoméricamente pura (2.3 g, > 99% de).

Preparación de éster ter-butilico de ácido 3-(ter-butoxicarbonil-metil-amino)-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxílico, (Compuesto G) a partir de sal de ácido L-(-)-málico (Compuesto F).

A una mezcla de Compuesto F (57 g, 0.16 moles) en metanol (MeOH, 220 ml), K₂CO₃ (68.0 g, 0.49 moles) se añadió a temperatura ambiente. Anhídrido Boc (40 g, 0.18 moles) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción durante aproximadamente 1 hora y la mezcla de reacción se agitó hasta que la reacción fue completa (aproximadamente 2 h). El metanol se separó por destilación a presión reducida a

74

aproximadamente 55 a 60°C, agua (150 ml) se añadió a la mezcla de reacción y el producto se extrajo con éter metílico de ácido ter-butilico (MTBE, 2 x 150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (200 ml) y salmuera (100 ml, y después se secó sobre anhidro Na_2SO_4 . La concentración a presión reducida dio el Compuesto G como un sólido blanco (52 g).

Éster tert-butilico de ácido 3-(ter-butoxicarbonil-metil-amino)-4-metoxi-pirrolidina-1-carboxílico, (Compuesto H).

Una suspensión del Compuesto G (52 g, 0.16 mol) en THF (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min y se enfrió a -10 a -15°C. Una solución de hexametildisililamida de potasio (KHMDs, solución 40 en THF, 144 ml, 0-256 moles) se añadió lentamente mientras se controló la temperatura entre -5 y -15°C. Después de 15 minutos, el sulfato de dimetilo (18.7 ml, 1.20 mol) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción mientras se mantuvo una temperatura entre -10 y 0°C y la mezcla de reacción resultante se agitó entonces a esta temperatura durante aproximadamente 30 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml), seguido de ácido acético (50 ml). El producto se extrajo con éter ter-butil metilo (2 x 150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 ml), salmuera (50 ml) y se secó sobre anhidro Na_2SO_4 . La evaporación bajo presión reducida dio el Compuesto H como un aceite (54 g).

20

(+)-(4-metoxi-pirrolidin-3-il)-metil-amina (Compuesto 2), preparado usando tolueno-4-sulfónico (2:1). A una solución del Compuesto H (54.0 g, 0.163 moles) en THF (180 ml) y MeOH (90 ml), monohidrato de ácido p-tolueno sulfónico (84 g, 0.442 moles) y se añadió la mezcla de reacción se calentó a 55-60°C durante aproximadamente 5 horas, momento en el cual la desprotección era completa. Después de enfriar a aproximadamente 40-45°C, 0,2 g de cristales de siembra del Compuesto 2 se añadió a la mezcla de reacción resultante en cristalización inmediata. La suspensión se mantuvo a 40-45°C durante aproximadamente 30 minutos y luego se enfrió gradualmente a 0-5°C. Después de agitar durante 2 horas a 0-5°C, los sólidos se filtraron, se lavó con THF (2 x 50 ml), y se secó para dar el compuesto sal tosilo 2 como un sólido blanco (66 g) con una pureza por HPLC = 98.9%.

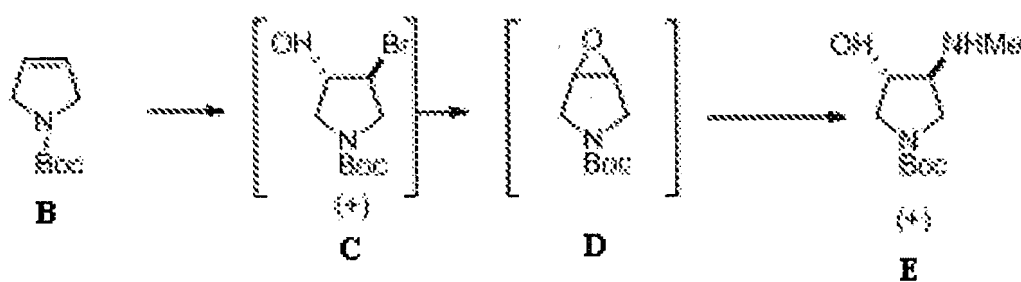
30

75

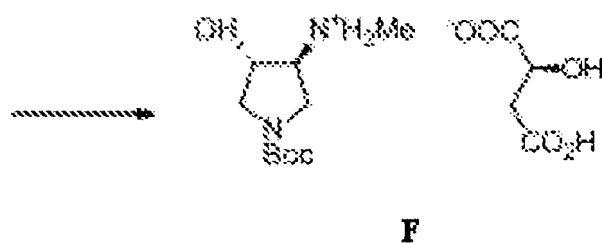
Las condiciones de HPLC fueron las siguientes: Columna: Chiralcel AD-H, Carolina del Sur \ 523; fase móvil: Heptano: IPA (0,5% de TFA) = 85: 15; velocidad de flujo: 1.0 ml/min y el tiempo de ejecución: 20 min .

El Compuesto 2 tiene el tiempo de retención de 12,66 minutos. El exceso enantiomérico de este material fue mayor que 99% ee.

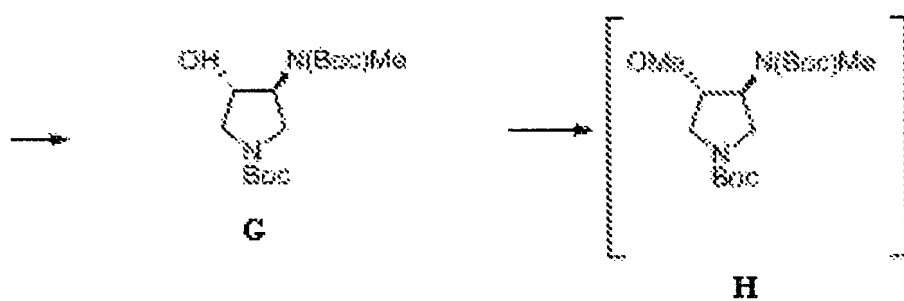
10



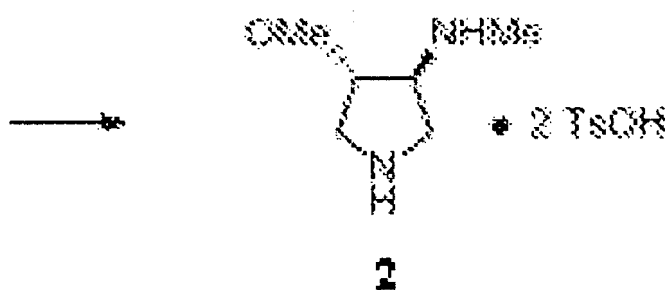
15



20



25



30

Preparación de sustancias SNS-595 sustancialmente pura vía reelaboración

A una suspensión del compuesto 2 (8.0 kg) en ACN a aproximadamente 5°C, se le agrega DIPEA (8.7 kg). Después de aproximadamente 15 minutos, el Compuesto 1 (5.0 kg) se añade a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 45°C durante aproximadamente 3 horas, se enfrió y se filtró el producto. La torta del filtro se lava con ACN y se secó para dar el Compuesto 3.

A una solución de NaOH (0.8 kg) en agua (19.5 kg), el Compuesto 3 (5.5 kg) y EtOH (0.5 kg) se añadió. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se acidifica a pH 7.3-7.7 por la adición de ácido acético. La mezcla se calienta a aproximadamente 55-65°C durante aproximadamente 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con agua y luego con EtOH. La torta del filtro se seca bajo 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 una mezcla de SNS-595.

A continuación, a una solución de NaOH (0.2 kg) en agua (4,8 kg), se añadió SNS-595 mezcla obtenida anteriormente (1.49 kg) y EtOH (0.13 kg). La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se acidifica a pH 7.3-7.7 por la adición de ácido acético acuoso (preparado a partir de ácido acético 0.9 kg y 2.9 kg de agua). La mezcla se calienta a aproximadamente 55-65°C durante aproximadamente 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con agua y luego con EtOH. La torta del filtro se seca bajo 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 una sustancia SNS-595 sustancialmente pura.

25

Preparación de SNS-595 sustancialmente pura a través de la sustancia húmeda de N,N-diisopropiletilamina.

A una suspensión del Compuesto 2 (1.55 kg) en acetonitrilo (ACN; 10 L), se añadieron diisopropiletilamina (DIPEA; 4 l) y agua (0.5 l). A la solución, el Compuesto 1 (1 kg) y acetonitrilo (1 l) se añadieron y la reacción se agitó durante aproximadamente 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó después a

30

77

aproximadamente 45°C durante aproximadamente 2-6 horas. Después de enfriar, el producto se filtró, se lavó con ACN (4 L) y se secó bajo vacío para dar el Compuesto 3 (1,1 kg). El análisis por HPLC mostró que este material contiene <0.1% del Compuesto 1.

5 A una solución de NaOH (0.135 kg) en agua (3,3 L), sustancialmente del Compuesto 3 puro (0.9 kg) y EtOH se añaden. Después de la hidrólisis fue completa, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se acidifica a pH 7.3-7.7 por la adición de ácido acético acuoso. La mezcla se calentó después a aproximadamente 55-65°C durante aproximadamente 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con agua y luego con EtOH. La torta del filtro se seca bajo vacío. El
10 producto crudo se suspendió en EtOH a aproximadamente 80°C. Después de enfriar, el producto se filtró, se lavó con EtOH, y se secó para dar una sustancia SNS-595 sustancialmente pura (0.66 kg).

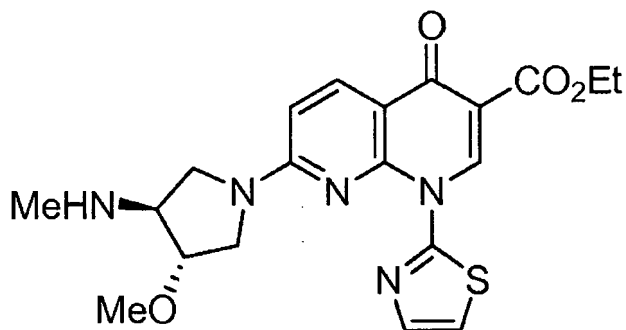
Las modalidades de la materia reivindicada se han descrito anteriormente están destinados a ser únicamente ilustrativas y los expertos en la técnica reconocerán, o
15 serán capaces de determinar usando solo la experimentación rutinaria, numerosas equivalentes de compuestos, materiales y procedimientos específicos. Todos dichos equivalentes se consideran dentro del alcance de la materia reivindicada y están abarcadas por las reivindicaciones anexas.

76

REIVINDICACIONES

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

(a) hacer reaccionar el Compuesto 3



3

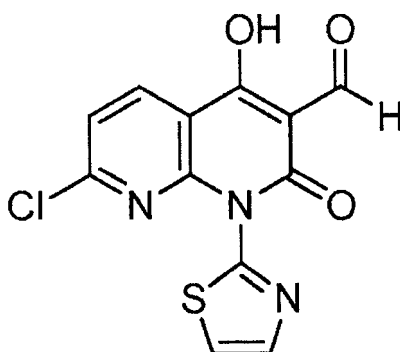
con una primera base acuosa seguido por neutralización para obtener un hidrato de SNS-595 primario;

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

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

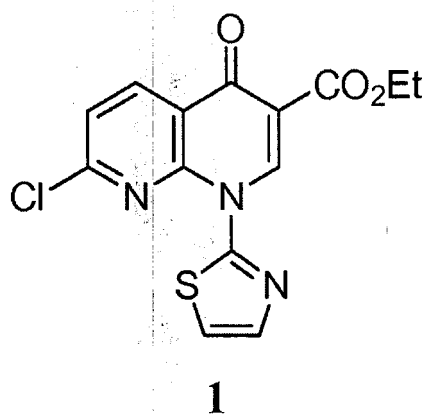
2.- El proceso de la reivindicación 1, en donde las primera y segunda bases acuosas son etanol; las neutralizaciones de los pasos (a) y (b) se realizan con ácido acético; y la deshidratación de los pasos (b) y (c) se lleva a cabo con etanol.

3.- El proceso de la reivindicación 2, en el que la sustancia SNS-595 sustancialmente pura obtenida del paso (c) comprende alrededor de 0 a 0.01% del Compuesto 4

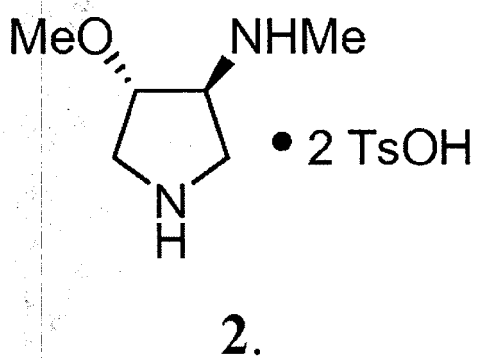


5 basado en el peso total de la sustancia SNS-595 sustancialmente pura.

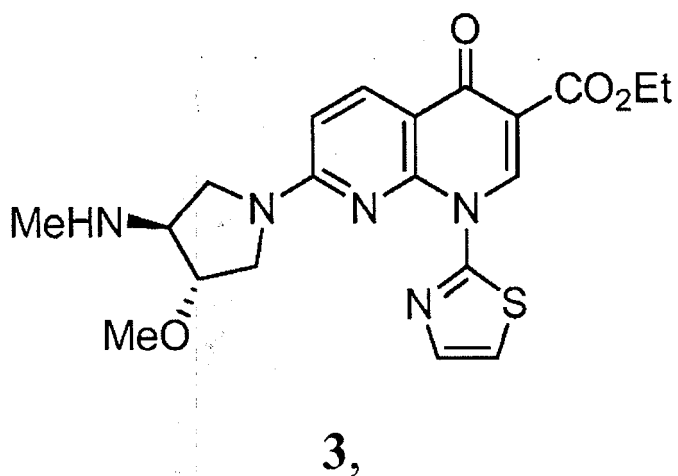
4.- El proceso de la reivindicación 1, en el que el Compuesto 3 se obtiene por reacción del Compuesto 1



con el Compuesto 2



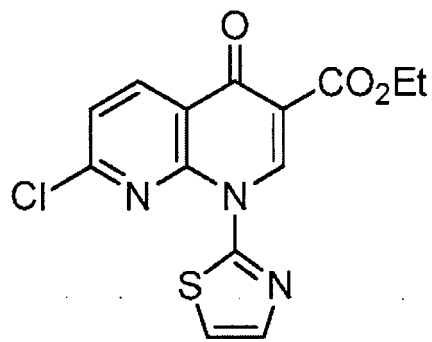
25 5.- Un proceso para preparar el Compuesto 3 sustancialmente pura



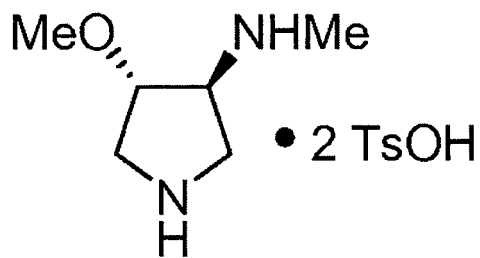
80

que comprende hacer reaccionar el Compuesto 1

51

**1**

con el Compuesto 2

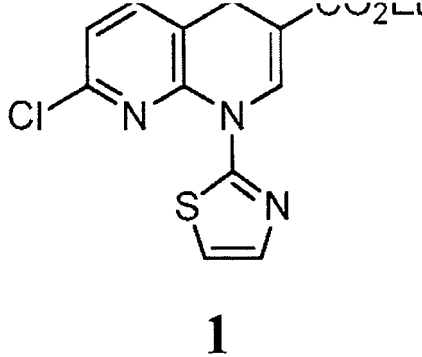
**2**

en presencia de N,N-diisopropiletilamina y agua para obtener el Compuesto

3 sustancialmente puro.

6.- El proceso de la reivindicación 5, en el que el Compuesto 3 sustancialmente puro obtenido comprende de 0 a aproximadamente 0.1% del Compuesto

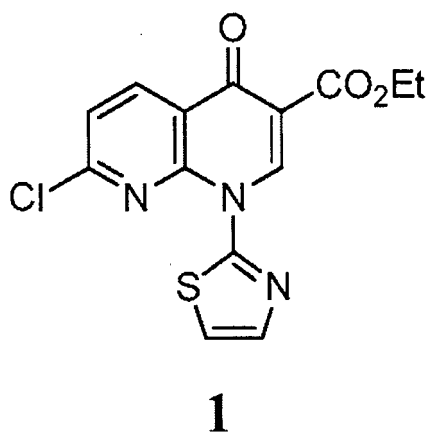
1



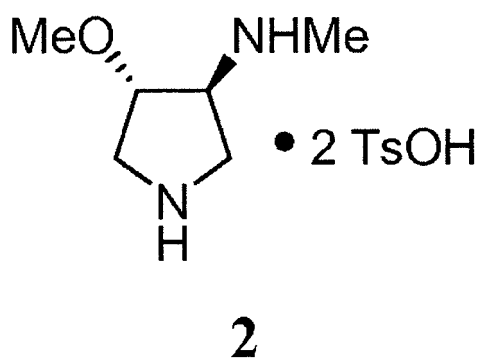
42

basado en el peso total del Compuesto 3 sustancialmente puro.

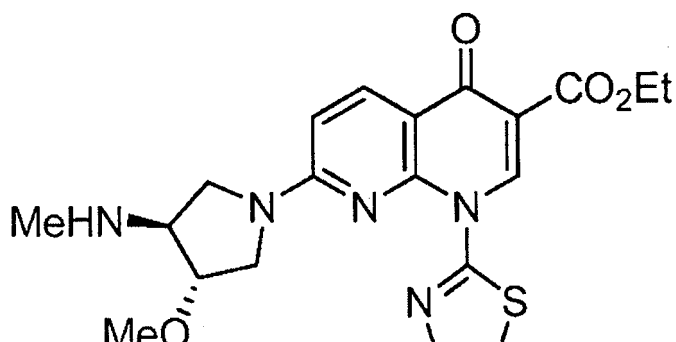
5 7.- Un procedimiento para preparar una sustancia SNS-595 sustancialmente pura, que comprende hacer reaccionar el Compuesto 1



15 con el Compuesto 2



25 en presencia de N,N-diisopropiletilamina y agua para obtener el Compuesto 3 sustancialmente puro



30

43

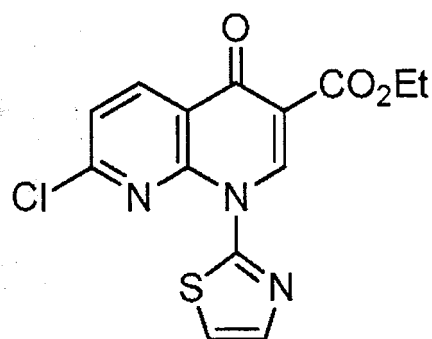
(b) haciendo reaccionar el Compuesto 3 sustancialmente puro con una base acuosa seguido de neutralización para obtener un hidrato de SNS-595 primario; y

10 (c) deshidratar el hidrato de SNS-595 primario obtenido en el paso (a) para obtener la sustancia SNS-595 sustancialmente pura.

8.- El proceso de la reivindicación 7, en el que el Compuesto 3 sustancialmente puro obtenido comprende de aproximadamente 0 a 0.1% del Compuesto

1

15



20

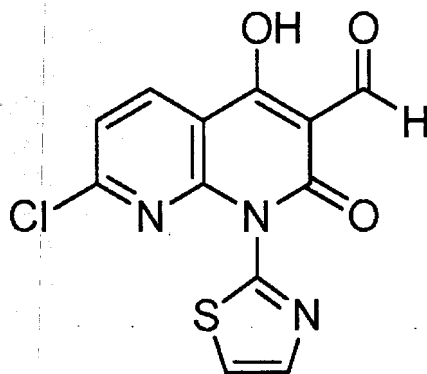
1

basado en el peso total del Compuesto 3 sustancialmente puro.

25 9.- El proceso de la reivindicación 7, caracterizado porque la sustancia SNS-595 sustancialmente pura obtenida de el paso (c) comprende alrededor de 0 a 0.01% del Compuesto 4

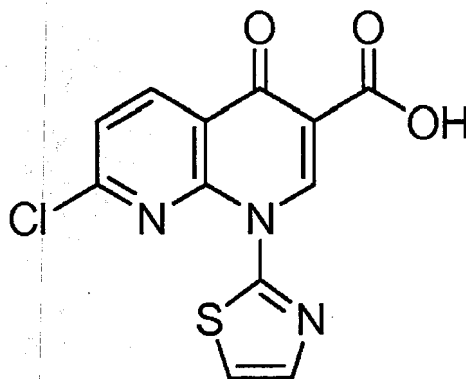
30

84

**4**

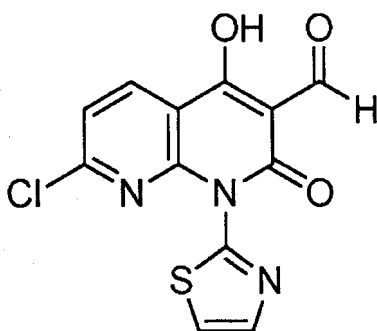
basado en el peso total de la sustancia SNS-595 sustancialmente pura.

10.- El proceso de la reivindicación 7, caracterizado porque la sustancia SNS-595 sustancialmente pura obtenida de el paso (b) comprende alrededor de 0 a 0.02% del Compuesto 5

**5**

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

11.- Una composición que comprende sustancia SNS-595 sustancialmente pura, en donde la sustancia SNS-595 sustancialmente pura comprende de aproximadamente 0 a 0.03% del Compuesto 4

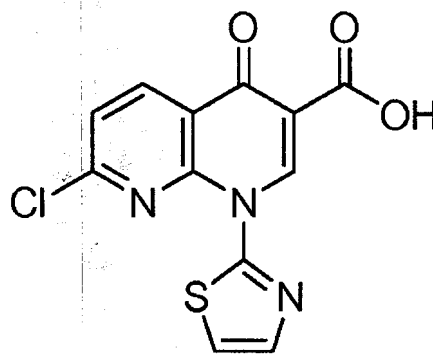
**4**

45

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

12.- La composición de la reivindicación 11, en donde la sustancia SNS-595 sustancialmente pura comprende de aproximadamente 0 a 0.01% del Compuesto 4, en el momento de la producción de la composición.

13.- Una composición que comprende SNS-595 y alrededor de 0 a 0.04% en peso Compuesto 5



5.

14.- La composición de la reivindicación 13, en donde la sustancia SNS-595 sustancialmente pura comprende de aproximadamente 0 a 0.02% del Compuesto 5, en el momento de la producción de la composición.

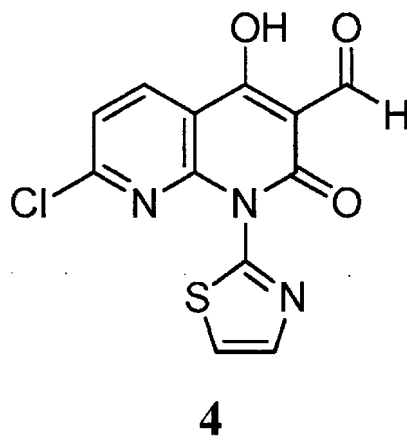
15.- Una composición que comprende SNS-595 y agua, en el que aproximadamente 100 mg de SNS-595 está presente por cada 10 ml de la composición, la composición está esencialmente libre de partículas visibles y la composición es estable con respecto a las partículas visibles.

16.- La composición de la reivindicación 15, en donde la composición consiste esencialmente de 100 mg SNS-595, 450 mg de D-sorbitol, agua y ácido metansulfónico, en donde el pH de la composición es de aproximadamente 2.5 y en

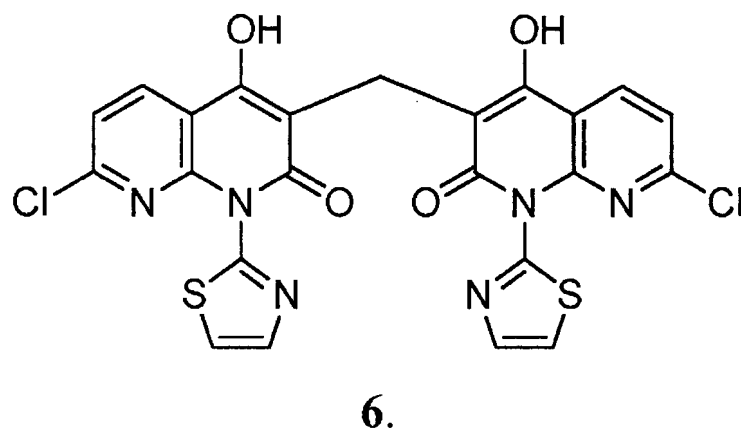
66

donde el agua está presente en una cantidad para proporcionar un volumen total de la composición de 10 ml.

- 17.- La composición de la reivindicación 11, en donde la composición es estable con respecto a las partículas visibles cuando entra en contacto con un compuesto
5 capaz de transformar el Compuesto 4



al Compuesto 6



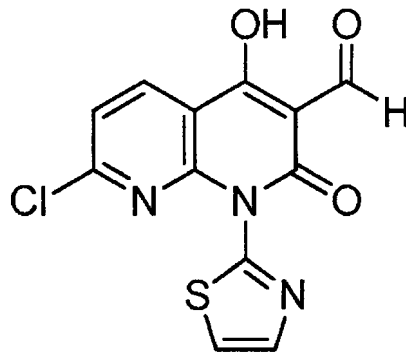
- 18.- La composición de la reivindicación 15, en donde la composición es
25 estable durante 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, o 42 meses.

- 19.- Una composición que comprende SNS-595 y agua, en la que
aproximadamente 100 mg de SNS-595 está presente por cada 10 ml de la composición y
la composición es estable con respecto a la cantidad de partículas sub-visibles en la
misma.

- 20.- Una composición que consiste esencialmente en SNS-595 y 0.03% en
30 peso o menos Compuesto 4

47

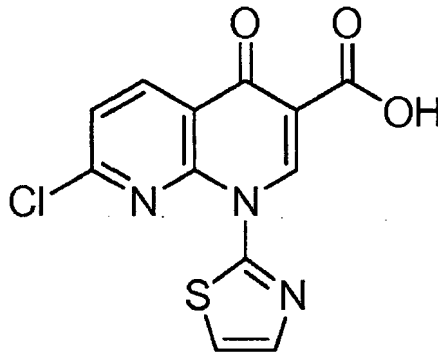
5

**4**

10

21.- Una composición que consiste esencialmente en SNS-595 y 0.04% en peso o menos del Compuesto 5

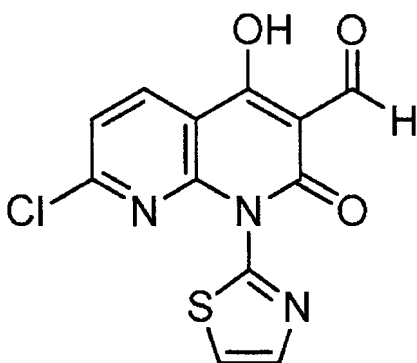
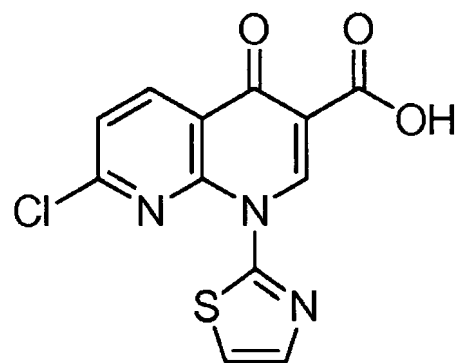
15

**5.**

20

22.- Una composición que comprende SNS-595 y 0.07% en peso o menos del Compuesto 4 total y el Compuesto 5

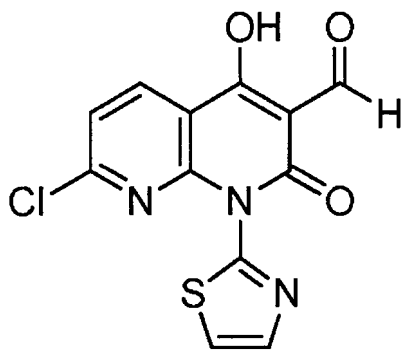
25

**4****5.**

30

23.- Una composición que comprende SNS-595 y 0.3 mg o menos del
Compuesto 4

5



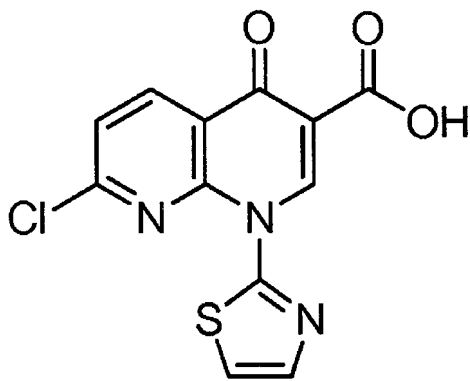
10

4

por gramo de SNS-595.

24.- Una composición que comprende SNS-595 y 0.4 mg o menos del
Compuesto 5

15



20

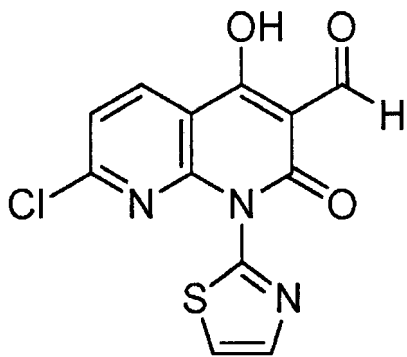
5

25

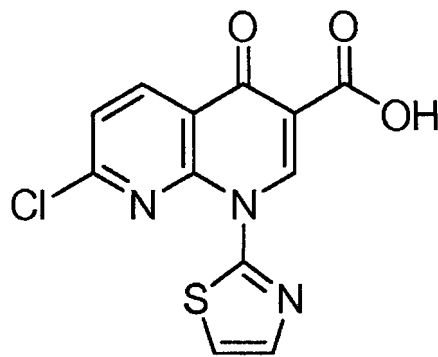
por gramo de SNS-595.

25.- Una composición que comprende SNS-595 y 0.7 mg o menos del
Compuesto 4 total y el Compuesto 5

30



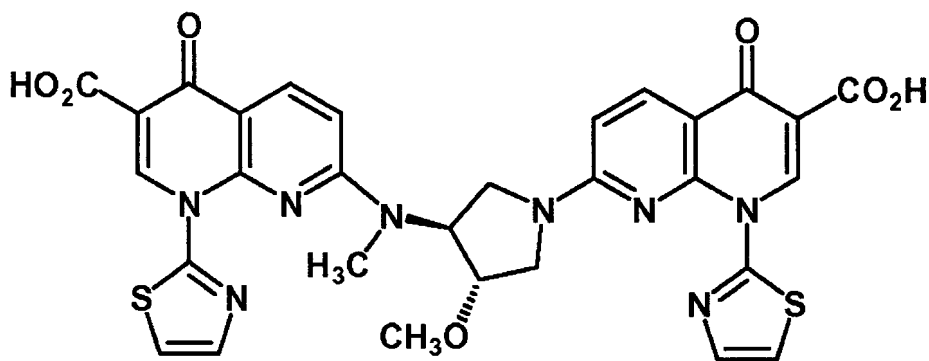
4



5

por gramo de SNS-595.

26.- Una composición que comprende SNS-595 e inferior o igual a 0.15% del Compuesto 7

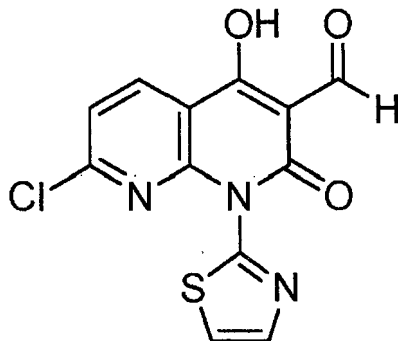


7

Basado en el peso total de la composición.

27.- Una solución acuosa que consiste esencialmente de:

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



4

(b) 4-5 g de sorbitol; y

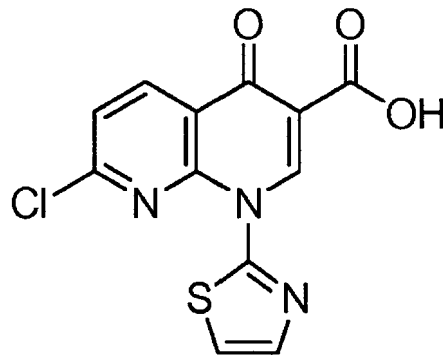
(c) suficiente ácido metansulfónico para proporcionar un pH de 2.5; por 100 ml de solución.

28.- Un producto que comprende un recipiente que contiene 10 ml de la solución de la reivindicación 25.

5 29.- Una solución acuosa que consiste esencialmente de:

(z) 10 g de una sustancia SNS-595 sustancialmente pura que consta de SNS-595 y el Compuesto 5

10



15

5

en el que la sustancia SNS-595 sustancialmente pura contiene 4 mg o menos del Compuesto 5 por gramo;

(b) 4.5 g de sorbitol; y

20

(c) suficiente ácido metansulfónico para proporcionar un pH de 2.5; por 100 ml de la solución.

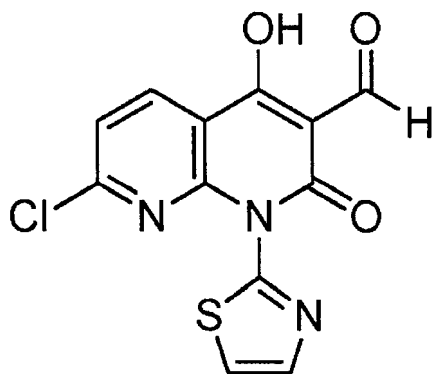
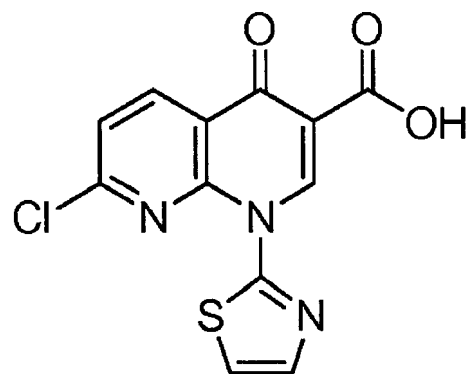
30.- Un producto que comprende un recipiente que contiene 10 ml de la solución de la reivindicación 27.

31.- Una solución acuosa que consiste esencialmente de:

25

(a) 10 g de una sustancia SNS-595 sustancialmente pura que consta de SNS-595, el Compuesto 4 y Compuesto 5

30

**4****5**

91

5 en el que la sustancia SNS-595 sustancialmente pura contiene 7 mg o menos del Compuesto 4 total y Compuesto 5 combinado por gramo;

(b) 4.5 g de sorbitol; y

(c) suficiente ácido metansulfónico para proporcionar un pH de 2.5;

Por 100 ml de solución.

10 32.- Un producto que comprende un recipiente que contiene 10 ml de la solución de la reivindicación 29.

g²

RESUMEN

Se describen métodos para preparar SNS-595 sustancialmente pura.

- 5 También se proveen composiciones que comprenden la sustancia SNS-595 que son sustancialmente puros y esencialmente libres de partículas visibles.

93

1/3

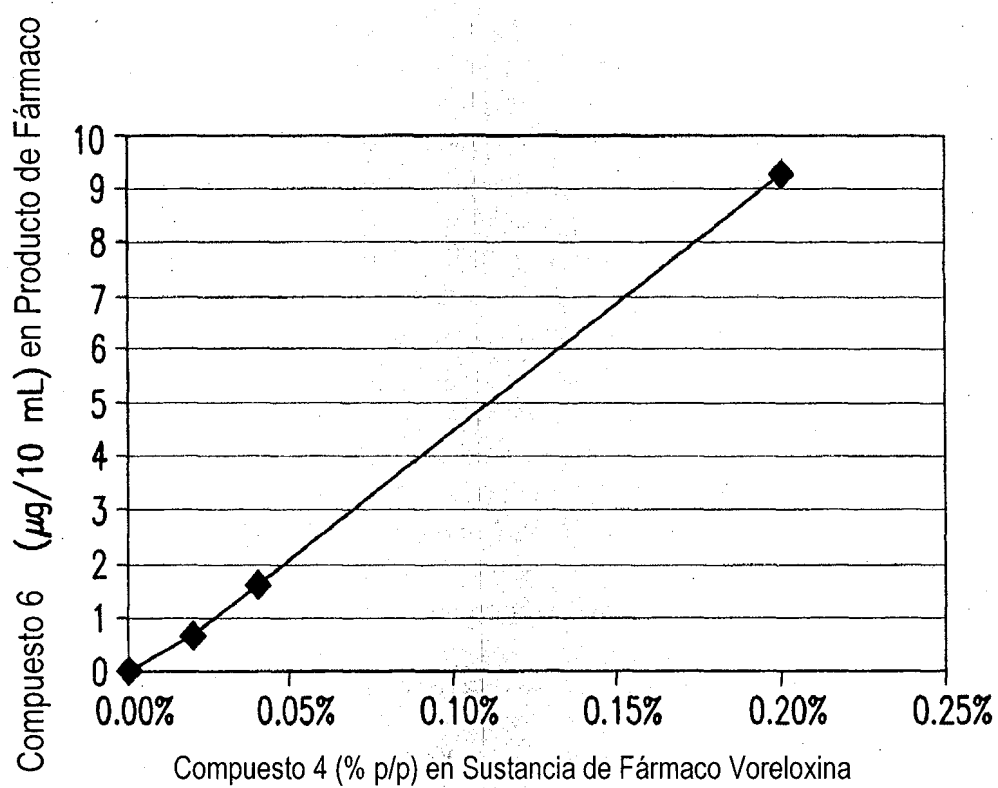


FIG.1

2/3

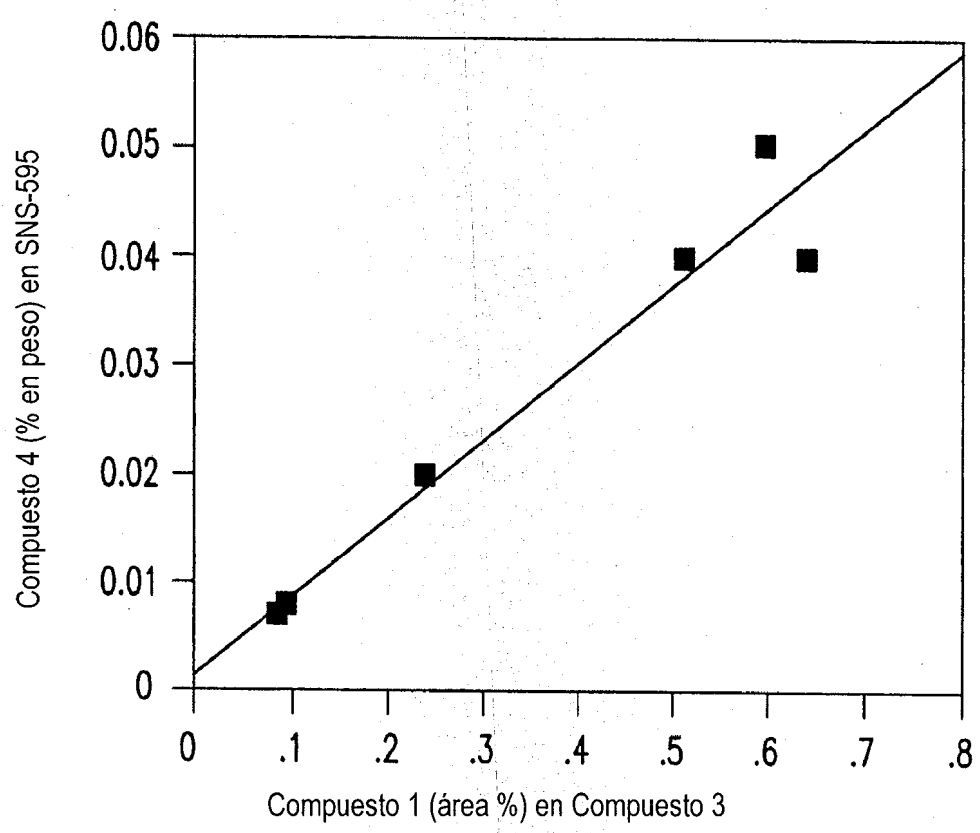


FIG.2

95

3/3

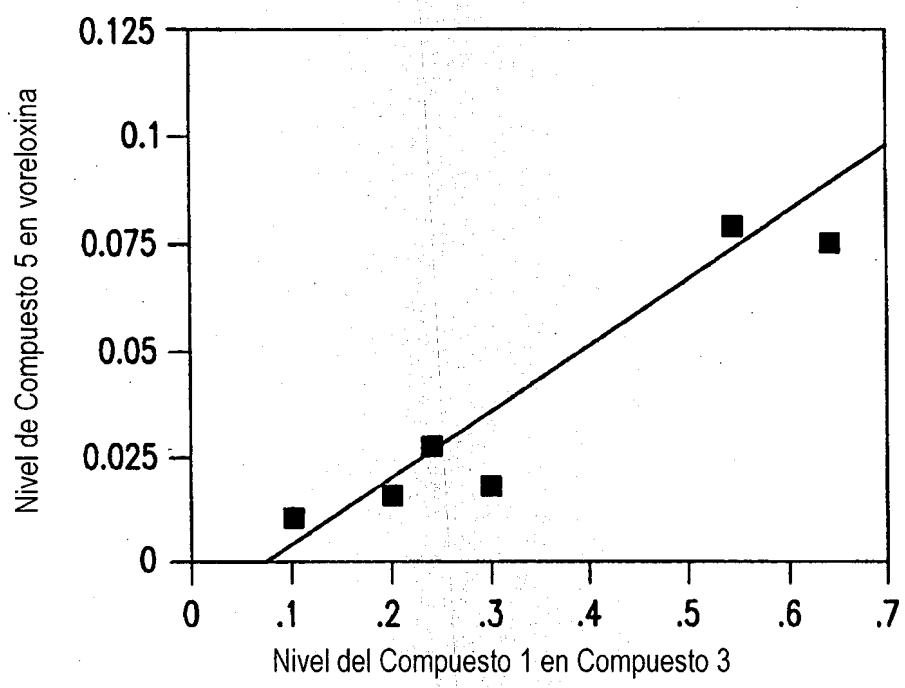
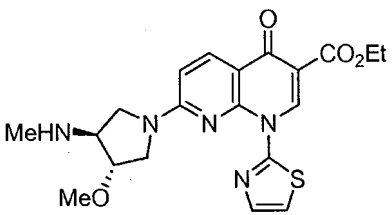


FIG.3

96

		EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☒ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☐ PCT	
(21) No. De solicitud		(51) int. Cl: C07D 417/04	
(22) Fecha de solicitud		(71) Solicitante (s) SUNESIS PHARMACEUTICALS, INC.	
(30) Prioridad		(72) Interventor (es) Anantha SUDHAKAR - Jeff JACOBS - Ahunad HASHASH - Sean RITCHIE - Hengqin CHENG	
(31) No. Prioridad 61/240,161		(74) Apoderado (s) LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE	
(32) Fecha: 04.09.2009			
(33) País E.U.A.			
(54) Título COMPOSICIONES ESTABLES DE SNS-595 Y MÉTODOS DE PREPARACIÓN			
<i>Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT</i>			
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud Fecha 03/09/2010 No. de solicitud PCT PCT/US2010/047776		Fecha 10/03/2011 No. Publicación WO 2011/028979 A1	
Resumen reivindicación (es): Un procedimiento para preparar una sustancia SNS-595 sustancialmente pura, que comprende: (a) hacer reaccionar el Compuesto 3  3 con una primera base acuosa seguido por neutralización para obtener un hidrato de SNS-595 primario; (b) deshidratar el hidrato de SNS-595 primario del paso (a) y hacer reaccionar el producto deshidratado con una segunda base acuosa seguido por la neutralización para obtener un hidrato de SNS-595 secundario; y (c) deshidratar el hidrato de SNS-595 secundario obtenido en el paso (c) para obtener la sustancia de SNS-595 sustancialmente pura.			

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0022962
		Bogotá D.C., Marzo 05 de 2012 - 14:09:32

RECIBIDO DE : CASTILLO GRAU & ASOCIADOS LTDA.	NI 800.098.704
---	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	468303743	05/03/2012	6.000.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00 590.000.00
			\$590.000.00
			=====

SON: **CINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-038188- -00000-0000

Fecha: 2012-03-05 14:23:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 98

28

ARTS

Castillo Grau & Asociados

ABOGADOS
APARTADO AEREO 251473
BOGOTÁ, COLOMBIA

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE L

Fecha: 2012-03-05 14:23:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 98

☐ Indicación que se solicita una patente.

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Descripción de la invención

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒ Indicación que se solicita una PCT

☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☒ Dibujos de ser estos pertinentes.

☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita Diseño industrial

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica de un esquema de trazado

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐