

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 922 991**

51 Int. Cl.:

C07D 211/24 (2006.01)

C07D 211/30 (2006.01)

C07D 211/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.07.2016** **PCT/US2016/043682**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.01.2017** **WO17015609**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2016** **E 16828644 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2022** **EP 3325443**

54 Título: **Proceso para preparar pridopidina**

30 Prioridad:

22.07.2015 US 201562195756 P

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

22.09.2022

73 Titular/es:

PRILENIA NEUROTHERAPEUTICS LTD. (100.0%)
10 HaMenofim Street
Herzliya 4672561, IL

72 Inventor/es:

BAREL, OFFIR;
LIDOR-HADAS, RAMY;
GOTTESFELD, RONEN;
MIZRAHI, OREL, YOSEF;
BERGH, ANDERS, OLOF INGEMAR y
NGUYEN, BA-VU

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 922 991 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso para preparar pridopidina

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La pridopidina (Huntexil®) es un compuesto único desarrollado para el tratamiento de pacientes con síntomas motores asociados con la enfermedad de Huntington. El nombre químico de la pridopidina es 4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1-propilpiperidina y su Número de Registro Químico es CAS 346688-38-8 (CSID:7971505, 2016). El número de registro químico del clorhidrato de pridopidina es 882737-42-0 (CSID: 25948790 2016). Los procesos de síntesis de pridopidina y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se divulgan en la Patente de Estados Unidos N° 7.923.459. La Patente de Estados Unidos N° 6.903.120 reivindica la pridopidina para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, discinesias, distonías, enfermedad de Tourette, psicosis y alucinosis iatrogénicas y no iatrogénicas, trastornos del estado de ánimo y de ansiedad, trastorno del sueño, trastorno del espectro autista, ADHD, enfermedad de Huntington, deterioro cognitivo relacionado con la edad, y trastornos relacionados con el abuso del alcohol y abuso de sustancias narcóticas.

Las Publicaciones de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 20140378508 y 20150202302 describen métodos de tratamiento con altas dosis de pridopidina y formulaciones de liberación modificada de pridopidina, respectivamente. Puede hacerse referencia adicional a la US2013/197031 y la US2007/238879

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención proporciona un proceso para preparar una base de pridopidina sólida que comprende

- a) obtener una solución que comprende base de pridopidina,
- b) lavar la solución con agua, y
- c) precipitar la base de pridopidina de la solución con un volumen de uno o más alcanos para formar una base de pridopidina sólida.

En una realización, el alcano es n-heptano.

En una realización, la solución comprende uno o más solventes orgánicos o agua, o una mezcla de los mismos. Preferiblemente la solución es una mezcla de tolueno y agua.

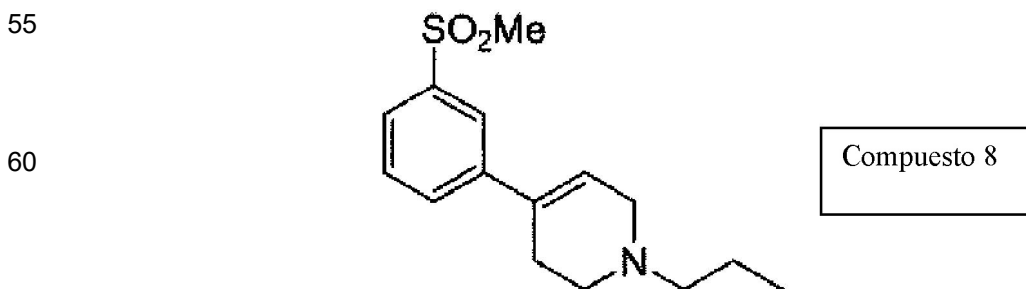
En una realización, el proceso comprende añadir una base fuerte a la solución, en donde la base fuerte se añade hasta que el pH de la solución sea pH 8- 14, pH 11-14 o pH 13.

En una realización, la solución comprende una capa acuosa y una capa orgánica, y el proceso comprende además separar la capa orgánica de la capa acuosa y lavar la capa orgánica con agua para eliminar el Compuesto 1 (4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1-propilpiperidin-4-ol) de la capa orgánica.

En una realización, el proceso comprende además formar la base de pridopidina sólida con una pureza química en la que el porcentaje en peso del Compuesto 1 sea menor del 0,2% o sea menor del 0,15% de la cantidad total de base de pridopidina sólida y Compuesto 4 ((3R,4S)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1-propilpiperidin-3-ol).

En una realización, el proceso comprende además eliminar una cantidad del solvente orgánico bajo destilación al vacío para obtener una mezcla que comprende un volumen del solvente orgánico. Opcionalmente, el proceso comprende además precipitar la base de pridopidina después de la destilación al vacío, en donde el proceso comprende además formar la base de pridopidina sólida, y en donde la proporción del volumen del solvente orgánico con el volumen de uno o más alcanos durante el paso de precipitación de la pridopidina está entre 1:1,3 y 1:3 o 1:2.

En una realización, el proceso comprende además una reducción catalítica del compuesto del Compuesto 8



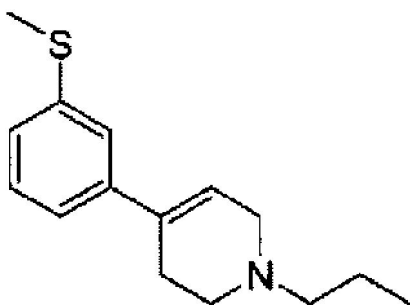
a una temperatura de reducción predeterminada y con una cantidad de un catalizador de reducción para formar la base de pridopidina, opcionalmente

en donde el catalizador de reducción se selecciona de un catalizador de paladio, un catalizador de platino, un catalizador de rutenio, y un catalizador de paladio sobre carbono, en donde la cantidad del catalizador de reducción es del 5%-20% p/p, 5%-15% p/p, 5%-12% p/p, 8%-10% p/p, 10% p/p o 8% p/p, y en donde la reducción catalítica se completa en 0,1-20 horas, 0,1-10 horas, 0,1-5 horas, 0,5-5 horas, 0,5-1 horas o 50 minutos,

en donde la temperatura de reducción predeterminada es de 0-39° C, 0-35° C, 0-30° C, 10-30° C, 20-30° C, 5-60° C, 30-50° C, 40-50° C, 36-50° C o 40° C, en donde la base de pridopidina formada está libre de pridopidinio, en donde la reducción catalítica comprende disolver el Compuesto 8 en agua, y mezclar el Compuesto 8 con un ácido débil, y/o

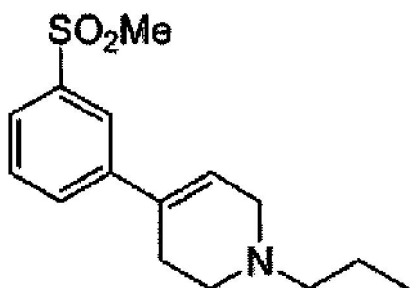
en donde el proceso comprende además la adición en frío para evitar la formación de pridopidinio.

En una realización, el proceso comprende además oxidar el Compuesto 10:



Compuesto 10

con un agente de oxidación catalítico y un oxidante; para dar el Compuesto 8:



Compuesto 8

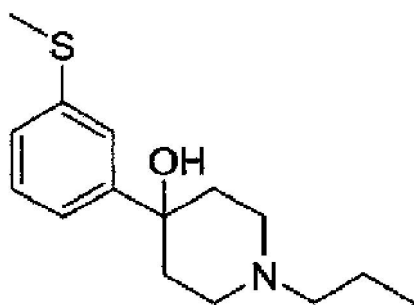
en donde el paso de oxidar el Compuesto 10 se realiza a una temperatura de 40-60° C, 35-38° C, o 35-55° C, o

en donde el oxidante es un peróxido, o

en donde el oxidante se añade en dos lotes, un primer lote y un segundo lote, y/o el primer lote se añade seguido del segundo lote de oxidante después de que se libere el calor acumulado, y/o

en donde el Compuesto 8 formado está libre de Compuesto 1.

En una realización, el proceso comprende además deshidrata el Compuesto 9:



Compuesto 9

con un ácido fuerte durante una cantidad de tiempo y a una temperatura, para dar el Compuesto 10 o una solución que comprende el Compuesto 10, en donde el rendimiento del paso de deshidratación del Compuesto 9 es del 20-95%, 50-95%, o 50-95%, en donde la cantidad de ácido fuerte es de 1,5-4,5 equivalentes, 1,8-4,0 equivalentes, 1,8-3,0 equivalentes, 1,0-2,2 equivalentes, 1,8-2,5, o 2,0 equivalentes, en donde la cantidad de tiempo es 1-22 horas, 2-5 horas, o 3,5 horas, y en donde la temperatura está por debajo de 118° C, 90° C, por debajo de 83° C, por debajo de 80° C, por debajo de 70° C, entre 57° C y 80° C, o 70° C.

En una realización, el ácido fuerte es ácido sulfúrico, en donde la deshidratación del Compuesto 9 con un ácido fuerte se realiza en un solvente seleccionado de tolueno, xileno o hexanos, en donde el Compuesto 10 se extrae de la solución que comprende el Compuesto 10 usando agua y sin usar NaOH, en donde la pureza química del Compuesto 10 es del 90-99,4%, 95-99,4%, 98,9-99,7%, o 98,9-99,4% y/o en donde el rendimiento del paso de deshidratación del Compuesto 9 es del 20-95% o 50-95%.

En una realización, el proceso comprende además litiar 3-bromotioanisol con un agente de litiación usando un reactor de flujo continuo para obtener 3-litio tioanisol, en donde el reactor de flujo continuo comprende un solvente y en donde la litiación del 3-bromotioanisol tiene un tiempo de residencia medio de 1-60 segundos, 2,8-14 segundos, 7-14 segundos, 4-10 segundos o 5,6 segundos.

En una realización, el proceso comprende además realizar una reacción de acoplamiento entre 3-litio tioanisol y 1-propil-4-piperidona para formar el Compuesto 9 o una solución que comprende el Compuesto 9 usando un reactor de flujo continuo, en donde el acoplamiento tiene un tiempo de residencia medio de 8-480 segundos, 10-480 segundos, 8-15 segundos, o 8 segundos, en donde la litiación del 3-bromotioanisol y/o el acoplamiento se realiza a una temperatura de entre 15° C y -100° C, entre -5° C y -100° C, entre -40° C y -100° C, entre -60° C y -100° C, entre -60° C y -80° C, entre -80° C y -100° C, entre 15° C y -25° C, entre 15° C y -10° C, entre 5° C y -5° C, entre 0° C y 10° C, entre 2° C y 8° C, 0° C o -5° C, en donde la cantidad de equivalentes del agente de litiación usados está entre 0,97 y 1,20, o

el proceso comprende además precipitar el compuesto 9 de la solución para formar Compuesto 9 sólido, o el proceso comprende además inactivar la solución que comprende el Compuesto 9 con agua para formar una solución que comprende un compuesto del Compuesto 9 y/o que comprende además añadir tolueno a la solución que comprende Compuesto 9 y lavar con agua, y/o que comprende además destilar una solución que comprende el Compuesto 9 mediante destilación al vacío, y/o en donde el Compuesto 9 formado tiene una pureza química con un nivel de THF de 2-150ppm, 2-100ppm, 5-90ppm, 7-84ppm, 7-79ppm, o 7-23ppm, o

El Compuesto 9 se precipita con un alcano seleccionado de pentano, hexano, heptano, y octano, y/o la precipitación del Compuesto 9 se completa a una temperatura de entre -70° C y 10° C, entre -70° C y 0° C, entre -70° C y -5° C, entre -30° C y 0° C, o -5° C, y en donde el Compuesto 9 formado está libre del Compuesto 16.

En una realización, el proceso comprende además litiar 3-bromotioanisol con un agente de litiación seguido de la realización de un acoplamiento entre 3-litio tioanisol y 1-propil-4-piperidona para formar la sal de clorhidrato del Compuesto 9 a una solución que comprende la sal de clorhidrato del Compuesto 9 y usar una destilación al vacío para obtener una composición que comprende la sal de clorhidrato del Compuesto 9 en donde la composición comprende menos del 1% p/p, menos del 0,9% p/p o menos del 0,5% p/p de THF.

En una realización, la composición que comprende la sal de clorhidrato del Compuesto 9 tiene una pureza de ensayo por encima del 90%, por encima del 95% o del 100% y/o una pureza química de más del 99,5%, más del 99%, más del 95%, o más del 90%.

En una realización, el proceso comprende además añadir simultáneamente el 3-bromotioanisol y el agente de litiación a un solvente adecuado, y/o comprende además añadir el 3-bromotioanisol a una solución de un agente

de litiación en un solvente adecuado en donde la temperatura se mantiene a menos de -70° C o menos de -60° C.

En una realización, la solución que comprende la sal de clorhidrato del Compuesto 9 o la sal de clorhidrato sólida del Compuesto 9 está libre de THF o residuos de THF.

En otra realización, la solución que comprende el Compuesto 9 o el Compuesto 9 sólido está libre de THF o residuos de THF.

La presente invención también proporciona un proceso para preparar clorhidrato de pridopidina a partir de la base libre de pridopidina sólida que comprende:

obtener base libre de pridopidina sólida de acuerdo con el proceso de la invención, disolver la base libre de pridopidina sólida en un alcohol para formar una solución, filtrar la solución, y añadir a la solución una mezcla de ácido clorhídrico y un alcohol que es el mismo que el alcohol en el que se disuelve la base de pridopidina en el paso (b) para precipitar clorhidrato de pridopidina.

En una realización, el alcohol es alcohol isopropílico.

En una realización el clorhidrato de pridopidina formado está libre del Compuesto 4 o tiene menos del 0,01% en peso, menos del 0,07% en peso, o menos del 0,05% en peso del Compuesto 4.

La presente invención también proporciona la base de pridopidina sólida, por ejemplo preparada o pudiéndose preparar mediante el proceso de la invención, en donde la base de pridopidina tiene una pureza química en la que el porcentaje en peso del Compuesto 1 (4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1-propilpiperidin-4-ol) es menor del 0,2% o es menor del 0,15% de la cantidad total de base de pridopidina sólida y Compuesto 4 ((3R,4S)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1-propilpiperidin-3-ol).

La presente invención también proporciona una composición que comprende la base de pridopidina sólida en donde la composición está libre de alcohol isopropílico. En una realización, la composición está libre de cloruro o libre de clorhidrato de pridopidina. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende dicha composición.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se basa en parte en la identificación de un método para sintetizar una base de pridopidina sólida que puede usarse per se o convertirse en una sal para su uso como sustancia farmacológica.

El proceso conocido para la síntesis de pridopidina HCl es defectuoso porque requiere, entre otras cosas, condiciones duras que incluyen temperaturas extremas (por ejemplo, litiación a menos de -35° C y eliminación a 110° C), destilación y extracciones. La presente divulgación proporciona, entre otras cosas, un proceso optimizado para la síntesis de la forma sólida de una base de pridopidina, que puede usarse per se o convertirse en una sal, incluyendo la pridopidina HCl.

La presente invención proporciona por tanto un proceso para preparar base de pridopidina sólida que comprende

obtener una solución que comprende base de pridopidina, lavar la solución con agua, y precipitar la base de pridopidina de la solución con un volumen de uno o más alcanos para formar una base de pridopidina sólida.

Esta invención también proporciona una composición que comprende una base de pridopidina, por ejemplo preparada de acuerdo con el proceso de la invención, en donde la composición está libre de alcohol isopropílico. En una realización, la composición está libre de cloruro o libre de clorhidrato de pridopidina.

Esta invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una base de pridopidina, por ejemplo preparada de acuerdo con el proceso de la invención. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está libre de alcohol isopropílico. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está libre de cloruro o libre de clorhidrato de pridopidina.

En una realización, el alcano es n-heptano.

En una realización, la solución comprende uno o más solventes orgánicos o agua, o una mezcla de los mismos.

En una realización, la solución es una mezcla de tolueno y agua.

En una realización, el proceso comprende además añadir una base fuerte a la solución.

En una realización, la base fuerte es NaOH.

En una realización, la base fuerte se añade hasta que el pH de la solución sea pH 8-14, pH 11-14 o aproximadamente pH 13.

En una realización, la solución comprende una capa acuosa y una capa orgánica, y el proceso comprende además separar la capa orgánica de la capa acuosa y lavar la capa orgánica con agua.

En una realización, el paso de lavar la capa orgánica con agua elimina el Compuesto 1 de la capa orgánica.

En una realización, el proceso comprende además formar la base de pridopidina con una pureza química en la que el porcentaje en peso del Compuesto 1 es menor del 0,2% o menor del 0,15% de las cantidades totales de la base de pridopidina y Compuesto 4.

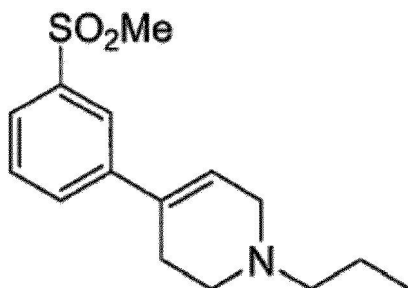
En una realización, el proceso comprende además eliminar una cantidad del solvente orgánico mediante destilación al vacío para obtener una mezcla que comprende un volumen del solvente orgánico.

En una realización, el proceso comprende además precipitar la base de pridopidina después de la destilación al vacío.

En una realización, el proceso comprende además formar la base de pridopidina.

En una realización, la proporción entre el volumen de solvente orgánico con el volumen de uno o más alcanos durante el paso de precipitación de la base de pridopidina está entre 1:1,3 y 1:3 o aproximadamente 1:2.

En una realización, el proceso comprende además una reducción catalítica del Compuesto 8



Compuesto 8

a una temperatura de reducción predeterminada y con una cantidad de catalizador de reducción para formar una base de pridopidina.

En una realización, el catalizador de reducción es un catalizador de paladio, un catalizador de platino, un catalizador de rutenio o un catalizador de paladio sobre carbono.

En una realización, el catalizador es un catalizador de paladio, preferiblemente un catalizador JM tipo 402.

En una realización, el catalizador es un catalizador JM tipo 402.

En una realización, la cantidad del catalizador de reducción está presente en una cantidad del 5%-20% p/p, 5%-15% p/p, 5%-12% p/p, 8%-10% p/p. aproximadamente el 10% p/p o aproximadamente el 8% p/p. En una realización, la reducción catalítica se completa en 0,1-20 horas, 0,1-10 horas, 0,1-5 horas, 0,5-5 horas, 0,5-1 hora o aproximadamente 50 minutos.

En una realización, la temperatura de reducción predeterminada es de 5-60° C, 30-50° C, 40-50° C, 36-50° C o aproximadamente 40° C.

En una realización, la temperatura de reducción predeterminada es de 0-39° C, 0-35° C, 0-30° C, 10-30° C o 20-30° C.

5 En una realización, la base de pridopidina formada está libre de pridopidinio.

En una realización, el catalizador es un catalizador JM tipo 402 y la cantidad de catalizador JM tipo 402 presente en la reacción es del 8%-10% p/p.

10 En una realización, la reacción se completa después de 0,1-2 horas, 0,1-1 horas, aproximadamente 1 hora o aproximadamente 50 minutos.

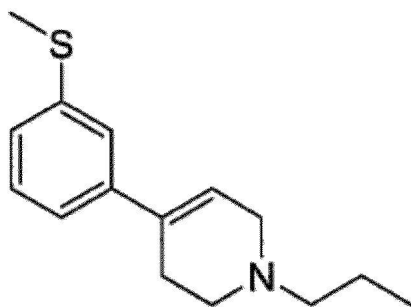
En una realización, el proceso comprende además disolver el Compuesto 8 en agua.

15 En una realización, el proceso comprende además mezclar el Compuesto 8 con un ácido débil.

En una realización, el ácido débil es ácido fórmico.

20 En una realización, el proceso comprende además la adición en frío para evitar la formación de pridopidinio.

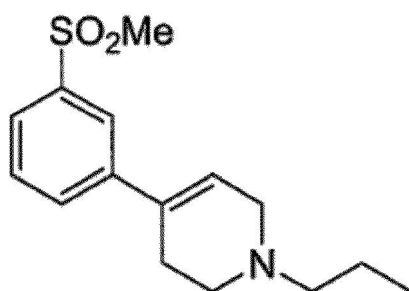
En una realización, el proceso comprende además oxidar el sulfuro del Compuesto 10:



II

Compuesto 10

con un agente oxidante catalítico y un oxidante; para dar el Compuesto 8:



Compuesto 8

55 El Compuesto 10 puede tener la forma que se muestra arriba o, en cambio, puede tener la forma que se muestra en la Tabla 1.

60 En una realización, el paso de oxidación del sulfuro del Compuesto 10 se realiza a una temperatura de 40-60° C, 35-38° C o 35-55° C. En alguna realización, la temperatura es de aproximadamente 45° C.

En una realización, el agente oxidante catalítico es un agente oxidante de tungsteno.

En una realización, el agente oxidante de tungsteno es tungstato de sodio.

En una realización, el oxidante es un peróxido.

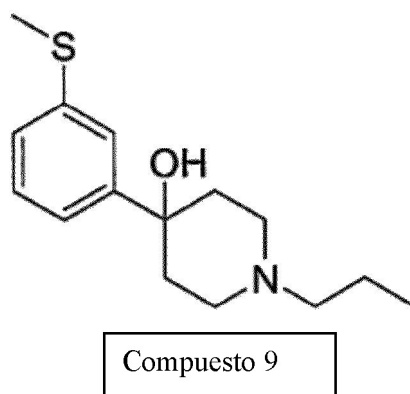
En una realización, el peróxido es peróxido de sodio.

En una realización, el proceso comprende además añadir el oxidante en dos lotes en un primer lote y en un segundo lote.

En una realización, el proceso comprende además añadir un lote de oxidante, seguido de la adición del segundo lote después de que se haya liberado el calor acumulado.

En una realización, el Compuesto 8 formado está libre del Compuesto 1.

En una realización, el proceso comprende además deshidratar el Compuesto 9:



con un ácido fuerte durante una cantidad de tiempo y a una temperatura; para dar el Compuesto 10 o una solución que comprende el Compuesto 10. En algunas realizaciones, el rendimiento del paso de deshidratación del Compuesto 9 es del 20-95%, 50-95% o 50-95%.

En una realización, la cantidad de ácido fuerte es de 1,0-4,5 equivalentes, 1,8-4,0 equivalentes, 1,8-3,0 equivalentes, 1,8-2,5 equivalentes o aproximadamente 1,0-2,0 equivalentes.

En una realización, la cantidad de tiempo es de 1-22 horas, 2-5 horas o de aproximadamente 3,5 horas. En una realización, la temperatura es menor de 118° C, menor de 90° C, menor de 83° C, menor de 80° C, menor de 70° C, 57° C-80° C, o aproximadamente 70° C.

En una realización, el ácido fuerte es ácido sulfúrico.

En una realización, la deshidratación del Compuesto 9 con un ácido fuerte se realiza en un solvente seleccionado entre tolueno, xileno y hexanos.

En una realización, el Compuesto 10 se extrae de una solución que comprende el Compuesto 10 usando agua y sin usar NaOH.

En una realización, la pureza química del Compuesto 10 es del 90-99,4%, 95-99,4%, 98,9-99,7% o 98,9-99,4%. En otra realización, el rendimiento del paso de deshidratación del Compuesto 9 es del 20-95%, 50-95% o 50-95%.

En una realización, el proceso comprende además litiar 3-bromotioanisol con un agente litiación usando un reactor de flujo continuo para obtener 3-litio tioanisol.

En una realización, el reactor de flujo continuo comprende un solvente y en donde el solvente es tetrahidrofurano (THF).

En una realización, la litiación de 3-bromotioanisol tiene un tiempo de residencia medio de 1-60 segundos, 2,8-14 segundos, 7-14 segundos, 4-10 segundos o aproximadamente 5,6 segundos.

En una realización, el proceso comprende además realizar una reacción de acoplamiento entre 3-litio tioanisol y 1-propil-4-piperidona para formar el Compuesto 9 o una solución que comprende el Compuesto 9 usando un reactor de flujo continuo. En una realización, el acoplamiento tiene un tiempo de residencia medio de 8-480 segundos, 10-480 segundos, 8-15 segundos o aproximadamente 8 segundos.

En una realización, la litiación del 3-bromotioanisol y/o el acoplamiento se realiza a una temperatura de entre 15° C y -100° C, entre -5° C y -100° C, entre -40° C y -100° C, entre -60° C y -100° C, entre -60° C y -80° C, entre -80° C y -100° C, entre 15° C y -25° C, entre 15° C y -10° C, entre 5° C y -5° C, entre 0° C y 10° C, entre 2° C y 8° C, aproximadamente 0° C o aproximadamente -5° C.

En una realización, la cantidad de equivalentes del agente de litiación usado está entre 0,97 y 1,20. En una realización, el agente de litiación es un alquil-litio. En una realización, el alquil-litio es Hex-Li.

En una realización, el proceso comprende además precipitar el Compuesto 9 de la solución para formar el Compuesto 9 sólido.

En una realización, el proceso comprende además inactivar la solución que comprende el Compuesto 9 con agua para formar una solución que comprende el Compuesto 9.

En una realización, el proceso comprende además añadir tolueno a la solución que comprende el Compuesto 9 y lavar con agua.

En una realización, el proceso comprende además destilar una solución que comprende el Compuesto 9 mediante destilación al vacío. En una realización, el Compuesto 9 formado tiene una pureza química con un nivel de THF de 2-150 ppm, 2-100 ppm, 5-90 ppm, 7-84 ppm, 7-79 ppm o 7-23 ppm.

En una realización, el Compuesto 9 se precipita con un alcano seleccionado de pentano, hexano, heptano y octano.

En una realización, el alcano es heptano. En una realización, la precipitación del Compuesto 9 se completa a una temperatura de entre -70° C y 10° C, entre -70° C y 0° C, entre -70° C y -5° C, entre -30° C y 0° C, o aproximadamente -5° C.

En una realización, el Compuesto 9 formado está libre del Compuesto 16.

En una realización, el proceso comprende además litar 3-bromotioanisol con un agente de litiación seguido de realizar un acoplamiento entre 3-litio tioanisol y 1-propil-4-piperidona para formar la sal de clorhidrato del Compuesto 9 o una solución que comprende la sal de clorhidrato de Compuesto 9 y usar una destilación al vacío para obtener una composición que comprende la sal de clorhidrato del Compuesto 9 en donde la composición comprende menos del 1% p/p, menos del 0,9% p/p o menos del 0,5% p/p de THF.

En una realización, la composición que comprende la sal de clorhidrato del Compuesto 9 tiene una pureza de ensayo por encima del 90%, por encima del 95% o del 100%.

En una realización, la composición que comprende el Compuesto 9 tiene una pureza química por encima del 99,5%, por encima del 99%, por encima del 95% o por encima del 90%.

En una realización, el proceso comprende además añadir simultáneamente el 3-bromotioanisol y el agente de litiación a un solvente adecuado.

En una realización, el proceso comprende además añadir 3-bromotioanisol a una solución de un agente de litiación en un solvente adecuado en donde la temperatura se mantiene a menos de -70° C o menos de -60° C.

En una realización, el solvente adecuado es THF y en donde el THF se mantiene a una temperatura menor de -70° C o menor de -60° C.

En una realización, la solución que comprende la sal clorhidrato del Compuesto 9 o el clorhidrato sólido del Compuesto 9 está libre de THF o restos de THF. En una realización, la sal de clorhidrato del Compuesto 9 o el clorhidrato sólido del Compuesto 9 está libre de THF residual.

Esta invención también proporciona un proceso para preparar clorhidrato de pridopidina a partir de una base libre de pridopidina que comprende

- a) obtener base libre de pridopidina sólida de acuerdo con el proceso de la invención descrita en la presente,
- b) disolver la base libre de pridopidina sólida en un alcohol para formar una solución,
- c) filtrar la solución, y
- d) añadir a la solución una mezcla de ácido clorhídrico y un alcohol que es el mismo que el alcohol en el que se disuelve la base de pridopidina en el paso (b) para precipitar el clorhidrato de pridopidina.

En una realización, el alcohol es alcohol isopropílico (IPA).

En una realización, el clorhidrato de pridopidina formado está libre del Compuesto 4 o tiene menos del 0,01% en peso, menos del 0,07% en peso o menos del 0,05% en peso del Compuesto 4.

Esta invención también proporciona una forma sólida aislada de la base libre de pridopidina preparada mediante el proceso divulgado en la presente.

La invención también proporciona una composición que comprende pridopidina HCl, en donde la cantidad de Compuesto 4 presente en la composición es menor del 0,15% en peso o menor del 0,10% en peso.

En una realización, el clorhidrato de pridopidina se cristaliza adicionalmente. En algunas realizaciones, la cristalización se realiza en una mezcla de IPA/HCl.

Esta invención proporciona además clorhidrato de pridopidina formado mediante el proceso descrito en la presente.

La presente invención contempla cada paso individual de la invención o cada realización individual de la invención sin otro paso del proceso. Como ejemplo, la presente invención incluye un proceso de deshidratación del Compuesto 9 con un ácido fuerte durante una cantidad de tiempo y a una temperatura, para dar el Compuesto 10.

Para las realizaciones anteriores, cada realización divulgada en la presente se contempla como aplicable a cada una de las otras realizaciones divulgadas. Además, los elementos enumerados en las realizaciones de la composición farmacéutica pueden usarse en las realizaciones de uso descritas en la presente.

Sales farmacéuticamente aceptables

Los compuestos activos preparados de acuerdo con el proceso de la invención pueden proporcionarse en cualquier forma adecuada para la administración pretendida. Las formas adecuadas incluyen sales farmacéuticamente (es decir, fisiológicamente) aceptables y formas de prefármaco o profármaco del compuesto de la invención.

Los ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, las sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos no tóxicas como el clorhidrato, el bromhidrato, el nitrato, el perclorato, el fosfato, el sulfato, el formiato, el acetato, el aconato, el ascorbato, el bencenosulfonato, el benzoato, el cinamato, el citrato, el embonato, el enantato, el fumarato, el glutamato, el glicolato, el lactato, el maleato, el malonato, el mandelato, el metanosulfonato, el naftaleno-2-sulfonato, el ftalato, el salicilato, el sorbato, el estearato, el succinato, el tartrato, el tolueno-p-sulfonato y similares. Tales sales pueden formarse mediante procedimientos bien conocidos y descritos en la técnica.

Composiciones farmacéuticas

Aunque los compuestos preparados de acuerdo con el proceso de la invención pueden administrarse en forma de compuesto bruto, se prefiere introducir los ingredientes activos, opcionalmente en forma de sales fisiológicamente aceptables, en una composición farmacéutica junto con uno o más adyuvantes, excipientes, portadores, tampones, diluyentes y/u otros agentes auxiliares farmacéuticos habituales.

En una realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos activos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables de los mismos y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos conocidos y usados en la técnica. El o los portadores deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no ser dañinos para el receptor de la misma.

La composición farmacéutica de la invención puede administrarse por cualquier vía conveniente, que se adapte a la terapia deseada. Las vías de administración preferidas incluyen la administración oral, en particular en comprimidos, cápsulas, grageas, en polvo o en forma líquida, y la administración parenteral, en particular por inyección cutánea, subcutánea, intramuscular o intravenosa. El experto en la técnica puede fabricar la composición farmacéutica de la invención mediante el uso de métodos estándar y técnicas convencionales apropiadas para la formulación deseada. Cuando se desee, pueden emplearse composiciones adaptadas para dar una liberación sostenida del ingrediente activo.

Detalles adicionales sobre las técnicas de formulación y administración pueden encontrarse en la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA).

Como se usa en la presente, "eficaz" en una cantidad eficaz para lograr un fin y significa la cantidad de un

componente que es suficiente para producir una respuesta terapéutica indicada sin efectos secundarios adversos indebidos (como toxicidad, irritación o respuesta alérgica) acorde con una proporción de beneficio/riesgo razonable cuando se usa de la manera de esta divulgación. Por ejemplo, una cantidad eficaz para tratar un trastorno del movimiento. La cantidad eficaz específica varía con factores como la afección particular que se está tratando, la condición física del paciente, el tipo de mamífero que se está tratando, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente (si la hay) y las formulaciones específicas empleadas y la estructura de los compuestos o sus derivados.

Como se usa en la presente, una cantidad de pridopidina medida en miligramos se refiere a los miligramos de pridopidina (4-[3-(metilsulfonil)fenil]-1-propil-piperidina) presentes en una preparación, independientemente de la forma de la preparación. Por ejemplo, una dosis unitaria que contiene "90 mg de pridopidina" significa que la cantidad de pridopidina en una preparación es de 90 mg, independientemente de la forma de la preparación. Por tanto, cuando se encuentra en forma de sal, por ejemplo, clorhidrato de pridopidina, el peso de la forma de sal necesaria para proporcionar una dosis de 90 mg de pridopidina será mayor de 90 mg debido a la presencia de la sal. Como se usa en la presente, "tratar" o "que tratar" abarca, por ejemplo, reducir un síntoma, inducir la inhibición, regresión o estasis del trastorno y/o enfermedad. Como se usa en la presente, "inhibición" de la progresión de la enfermedad o complicación de la enfermedad en un sujeto significa prevenir o reducir la progresión de la enfermedad y/o la complicación de la enfermedad en el sujeto.

Como se usa en la presente, una composición que está "libre" de una entidad química significa que la composición contiene, en todo caso, una cantidad de la entidad química que no se puede evitar. En otra realización, una composición que está libre de una entidad química contiene menos del 5% de la entidad química, en peso. En una realización adicional, una composición que está libre de una entidad química contiene menos del 1% de la entidad química, en peso. En otra realización, una composición que está libre de una entidad química contiene menos del 0,5% de la entidad química, en peso. En una realización adicional, una composición que está libre de una entidad química contiene menos del 0,1% de la entidad química, en peso. En una realización adicional, una composición que está libre de una entidad química contiene el 0,0% de la entidad química, en peso.

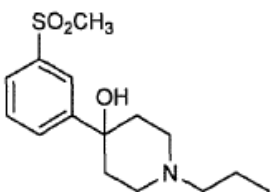
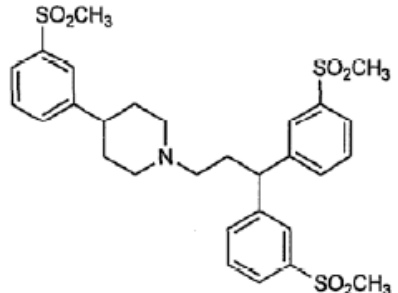
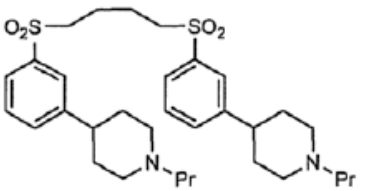
Ciertas realizaciones de la invención hacen uso de reactores de flujo continuo, algunos de los cuales están disponibles comercialmente, como los reactores Corning® Advanced-Flow™ (incluyendo el reactor Corning® Advanced-Flow™ LF, el reactor Corning® Advanced-Flow™ G1).

En la presente solicitud, debe entenderse que la referencia a la cantidad de una impureza en un producto significa que el producto es en realidad una composición que comprende el producto y la impureza. Por ejemplo, cuando se hace referencia a la cantidad del Compuesto 11 en el Compuesto 8, debe entenderse que significa que una composición comprende el Compuesto 8 y la cantidad del Compuesto 11.

A lo largo de esta solicitud se usan las siguientes abreviaturas:
 3BTA (3-bromotioanisol); 3LTA (3-Litio tioanisol); AcN (acetonitrilo); BrT (3BTA); cGMP (buenas prácticas de fabricación actuales); crist (Cristalizado); DS (Sustancia farmacológica); eq (Equivalente/s); Exp. (Experimento/s); FB (base libre); GL (línea de vidrio); GVS (sorción gravimétrica de vapor); HAZOP (estudio de peligrosidad y operatividad); h/hs (hora/horas); IPA (isopropanol); IPC (control en proceso); KF (Karl Fischer); LOD (Pérdida por secado); LT (menor que); MeOH (metanol); Me-THF (Metil THF); Min (minuto/s); ML (licor madre); MT (Más de); MTBE (metil terc-butil éter); ND (No determinado); NLT (no menos de); NM (No medido); NMP (N-Metil-2-pirrolidona); NMT (no más de); QL (Límite de cuantificación); PTFE (politetrafluoroetileno); ref. (Referencia); RM/s (Materia/s prima/s); rpm (rondas por minuto); ta (temperatura ambiente); RT (Tiempo de retención); TRR (Tiempo de retención relativo); Seg. (Segundo); SS (estado estacionario); TA (tioanisol); Tr (temperatura de reacción); Temp. (Temperatura); THF (tetrahidrofurano); Tol (tolueno); y Vol (Volumen/s).

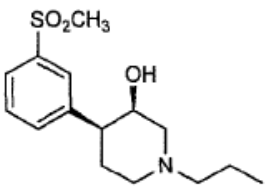
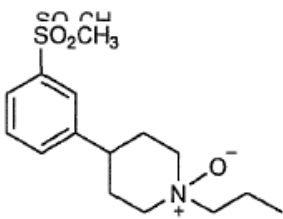
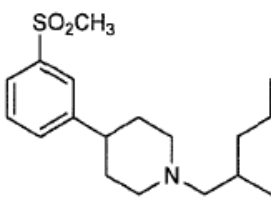
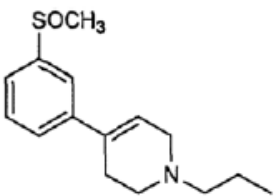
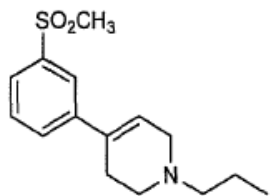
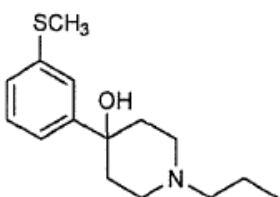
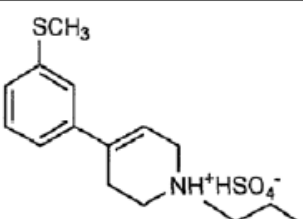
La Tabla 1 muestra las estructuras químicas de varios Compuestos divulgados en la presente.

Tabla 1

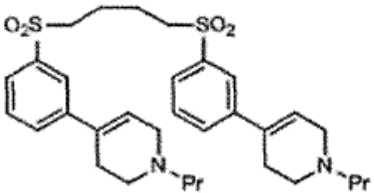
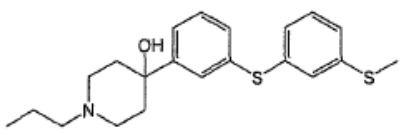
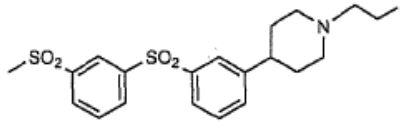
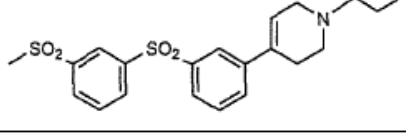
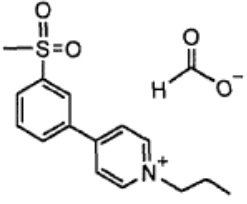
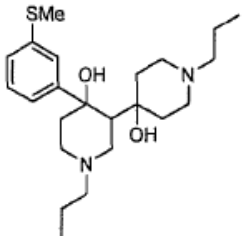
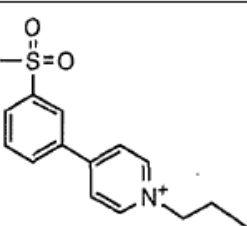
5	Compuesto - 1		4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1-propilpiperidin-4-ol
10	Compuesto 2		1-(3,3-bis(3-(metilsulfonil)fenil)propil)- 4-(3-(metilsulfonil) fenil)piperidona
20	Compuesto 3		1,4-bis((3-(1-propilpiperidin-4-il)fenil)sulfonyl)butano

30

(continuación)

5	Compuesto 4		(3R,4S)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1-propilpiperidin-3-ol
10	Compuesto 5		1-óxido de 4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1-propilpiperidina
15	Compuesto 6		1-(2-metilpentil)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil) piperidina
20	Compuesto 7		4-(3-(metilsulfinil)fenil)-1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
25	Compuesto 8		4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
30	Compuesto 9		4-(3-(metiltio)fenil)-1-propilpiperidin-4-ol
35	Compuesto 10		hidrogeno sulfato de 4-(3-(metiltio)fenil)-1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-io
40			
45			
50			
55			

(continuación)

5	Compuesto 11		1,4-bis((3-(1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)sulfonyl)butano
10	Compuesto 12		4-(3-((3-(metiltio)fenil)tio)fenil)-1-propilpiperidin-4-ol
15	Compuesto 13		4-(3-((3-(metilsulfonyl)fenil)sulfonyl)fenil)-1-propilpiperidina
20	Compuesto 14		4-(3-((3-(metilsulfonyl)fenil)sulfonyl)fenil)-1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
25	Compuesto 15		4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1-propilpiridin-1-io formiato
30	Compuesto 16		4-(3-(metiltio)fenil)-1,1'-dipropil-[3,4'-bipiperidina]-4,4'-diol
35	Pridopidinio		4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1-propilpiridin-1-io

EJEMPLOS**Ejemplo 1: Síntesis de pridopidina-HCl**

En el Esquema 1 se muestra un proceso inicial para sintetizar pridopidina HCl y es una modificación del proceso divulgado en la Patente de Estados Unidos Nº 7.923.459.

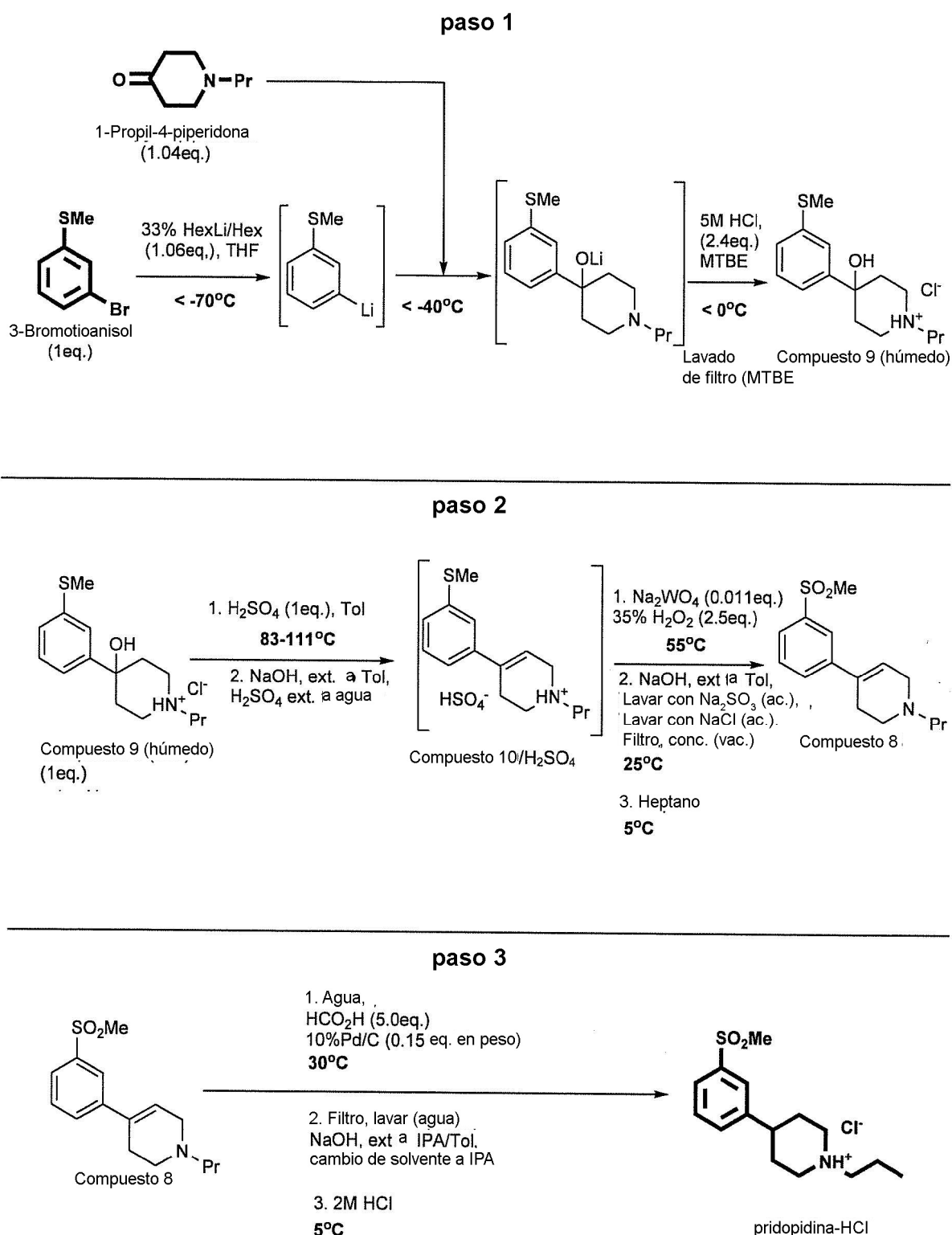
La síntesis del Compuesto 9 comenzó con el intercambio de halógeno-litio de 3-bromotioanisol (3BTA) en THF empleando n-hexillitio (HexLi) en hexano como fuente de litio. El Li-tioanisol (3LTA) intermedio formado de este modo se acopló con 1-propil-4-piperidona (1P4P) formando un Li-Compuesto 9. Estas dos reacciones requieren baja temperatura (criogénica). La inactivación del Li-Compuesto 9 se realizó en agua/HCl/MTBE dando como resultado la

precipitación de la sal de HCl del Compuesto 9. Se desarrolló y optimizó un proceso de modo por lotes criogénico para este paso. El 3BTA y el THF se enfriaron a menos de -70°C . Se añadió una solución de HexLi en n-hexano (33%) a una temperatura por debajo de -70°C y la reacción se agitó durante más de 1 hora. Se tomó una muestra de control en proceso y se analizó para completar el intercambio de halógeno. Luego se añadió 1-propil-4-piperidona (1P4P) a la reacción a aproximadamente -70°C , dejando que la mezcla de la reacción alcanzara -40°C y se agitó adicionalmente a esta temperatura durante aproximadamente 1 hora. Se analizó una muestra en proceso para monitorizar la conversión de acuerdo con los criterios de aceptación (Compuesto 9 con una pureza no menor del 83%). La mezcla de la reacción se añadió a una mezcla de ácido clorhídrico 5N (HCl) y metil terc-butil éter (MTBE). El precipitado resultante se filtró y se lavó con MTBE para dar la sal clorhídrica del Compuesto 9 (Compuesto 9-HCl) húmedo.

La técnica de modo por lotes para el paso 1 requiere un sistema criogénico caro y que consume mucha energía que enfría el reactor con un intercambio térmico de metanol, en el que el metanol circula en nitrógeno líquido a contracorriente. Este proceso también trae consigo problemas adicionales originados por el procedimiento de tratamiento. El tratamiento comienza cuando la mezcla de la reacción se añade a una mezcla de MTBE y HCl acuoso. Esto da tres fases: (1) una fase orgánica que contiene los solventes orgánicos MTBE, THF y hexano junto con otros materiales orgánicos relacionados, como tioanisol (TA), bromuro de hexilo, 3-hexiltioanisol y otras impurezas orgánicas de reacción secundaria (2) una fase acuosa que contiene sales inorgánicas (LiOH y LiBr), y (3) una fase sólida que es principalmente el Compuesto 9-HCl pero también restos de 1P4P como una sal de HCl.

El aislamiento del Compuesto 9-HCl de la mezcla de tratamiento trifásica se realiza mediante filtración seguida de lavados con MTBE. Un problema importante con este tratamiento es la dificultad de la filtración que dio lugar a largas operaciones de filtración y lavado. El tiempo que se tarda en completar un ciclo de centrifugación y lavado supera con creces la duración normal de dicha operación de fabricación. El segundo problema es el ensayo inevitablemente bajo y no reproducible (pureza de $\sim 90\%$ en base seca) del Compuesto 9-HCl debido a los residuos de las otras dos fases. Cabe señalar que un ensayo alto es importante en el paso siguiente para controlar la cantidad de reactivos. El tercer problema es la existencia de THF en la sal de HCl del Compuesto 9 húmeda que es responsable de la impureza del Compuesto 3 que se analiza a continuación.

Esquema 1:



Por lo tanto, algunas de las deficiencias de la síntesis de la base libre de pridopidina sólida que deben abordarse incluyen:

1. Tecnología criogénica: En el primer paso del Esquema 1, el proceso se realiza a una temperatura muy baja (de -70°C a -80°C) y como una producción en modo por lotes tradicional. Cuanto menor sea la temperatura,

mayor será el rendimiento del primer producto intermedio (Compuesto 9-HCl). Estas condiciones requieren un sistema criogénico, que es costoso y consume una gran cantidad de energía.

2. Ensayo del Compuesto 9-HCl: La inactivación de la mezcla de la reacción del paso 1 del esquema 1 en una solución acuosa de HCl/MTBE da un producto intermedio sólido, el Compuesto 9-HCl, que se filtra tal cual. El Compuesto 9-HCl húmedo resultante con un ensayo relativamente bajo (de aproximadamente el 85-95% en base seca). El ensayo obtenido en este proceso siempre fue muy diferente de su pureza cromatográfica que es del 98-99%. Además, como un ensayo alto es importante para el cálculo de las cantidades de reactivos necesarias para la etapa siguiente (Compuesto 8), se necesita un tratamiento que proporcione un ensayo más alto.

3. THF residual: Los residuos de THF son responsables de la impureza del Compuesto 3 en el producto final de pridopidina-HCl. El THF debe eliminarse antes de la siguiente etapa de la reacción de eliminación.

4. Dificultades de filtración en el paso 1: La filtración y el lavado del Compuesto 9-HCl obtenido después de la inactivación es muy difícil y, en consecuencia, requiere un tiempo de centrifugación mucho más largo en la producción. Este es un problema importante relacionado con el proceso para esta etapa. Hay una necesidad de acortar la filtración y los lavados para esta etapa.

5. Purificación de impurezas que acompañaron al paso 1: deben eliminarse el hexilbromuro, el 4-clorobutanol, el 3BTA y el tioanisol.

6. Degradación durante la reacción de eliminación, paso 2 (Compuesto 8): La eliminación lleva una cantidad de tiempo sustancial porque se realiza en destilación azeotrópica atmosférica. Esta destilación requiere un largo paso de calentamiento para alcanzar la alta temperatura de destilación (111-118° C) y eliminar toda el agua eliminada. Esta destilación también tiene un tiempo de enfriamiento largo. Durante la destilación de agua a alta temperatura, un paso usado para obtener el Compuesto 10 intermedio, tanto el Compuesto 9-HCl como el Compuesto 10 se descomponen parcialmente, lo que da como resultado un rendimiento reducido del Compuesto 9-HCl aislado. Son necesarias diferentes condiciones para disminuir la temperatura y realizar la reacción de eliminación.

7. Mejor control sobre la adición de peróxido de hidrógeno:

8. Especificación de liberación restrictiva del Compuesto 1 en el paso H (Compuesto 8): La cantidad máxima permitida de impureza del Compuesto 1 en el Compuesto 8 es pequeña (menos del 0,05%) para garantizar que los siguientes pasos tengan éxito. La razón de esto es que el paso 3 del esquema 1 no es capaz de purificar el Compuesto 1. Como resultado, la conversión del Compuesto 9-HCl en el Compuesto 10 debería ser eficiente ya que cualquier rastro del Compuesto 9-HCl dará impurezas al Compuesto 1 después del proceso de oxidación. El proceso del esquema 1 logró este objetivo hirviendo la mezcla de la reacción durante mucho tiempo para asegurar que se obtiene una conversión muy alta del Compuesto 9 (más del 99,9%). Se necesita un proceso mejorado.

9. Alta cantidad de catalizador de Pd/C en el paso 3: El catalizador de Pd/C es el reactivo más caro del proceso. También hay preocupaciones ambientales asociadas con el catalizador de Pd/C. Durante el paso 3, la cantidad de Pd/C usada es del 0,15% p/p. Hay una necesidad de reducir la cantidad de este catalizador usado.

10. Optimizar las extracciones de los pasos 2 y 3: En los pasos 2 y 3 del Esquema 1 hay una gran cantidad de extracciones, algunas de las cuales son para intercambio de solventes y cambio de una sal a una base libre, mientras que otras son para tratamiento. Preferiblemente, debe minimizarse el número de extracciones.

11. Intercambio de solventes en el paso 3: Después de la reducción y durante el tratamiento de la pridopidina hay 2 intercambios de solventes (agua por tolueno y tolueno por IPA). El último intercambio de solventes con IPA fue realizado mediante 3 destilaciones repetidas monitorizadas por IPC que afectan negativamente al rendimiento. Es deseable minimizar esos intercambios de solventes y simplificar este paso.

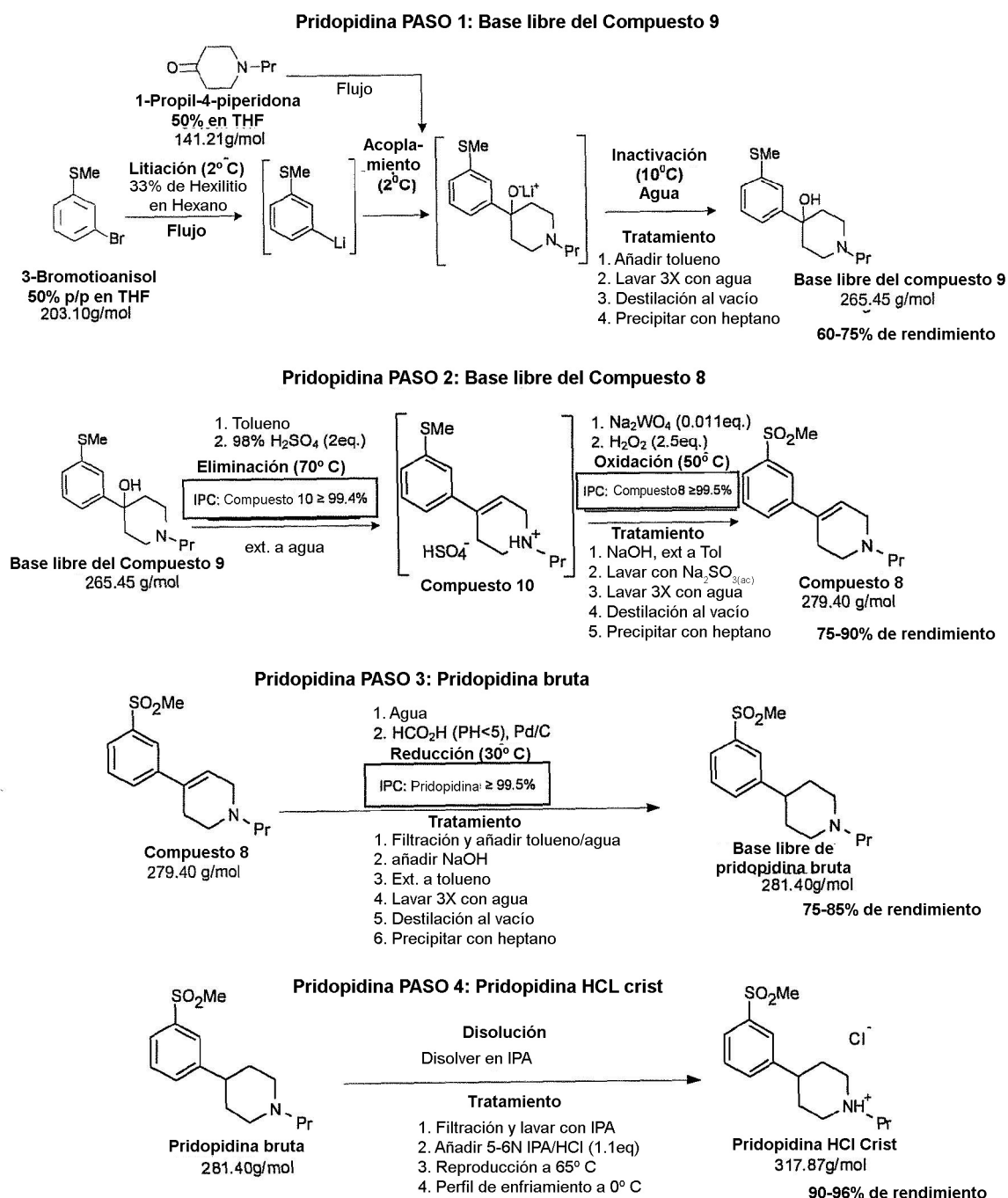
12. Mejorar el rendimiento del paso de producto bruto de pridopidina.

13. Aislamiento de base libre de pridopidina sólida: Para controlar las propiedades físicas de la pridopidina-HCl.

14. Añadir un paso de cristalización: en el proceso mostrado en el Esquema 1, la pridopidina-HCl se precipita en IPA mediante la adición de HCl/IPA en lugar de por cristalización. Este proceso no da control sobre la distribución del tamaño de partículas (PSD) de pridopidina-HCl. El sólido fino resultante hace que la formulación de la mezcla seca sea difícil de lograr y forma grumos durante el almacenamiento. Debe desarrollarse un proceso de cristalización para controlar mejor las propiedades físicas de la pridopidina-HCl.

Ejemplo 2:

Esquema 2: Proceso mejorado para la síntesis de clorhidrato de pridopidina



El Esquema 2 muestra una síntesis mejorada de clorhidrato de pridopidina, a través de una base libre sólida de pridopidina.

Para resolver los problemas mencionados anteriormente, se mejoraron tanto la técnica de reacción como el proceso de tratamiento. Para empezar, la tecnología de reacción del primer paso se cambió de lote a flujo, lo que permite temperaturas de trabajo mucho más altas (-20°C a 5°C) y evita la necesidad de un sistema criogénico y una infraestructura dedicada. Durante esta adaptación de la tecnología de flujo, se optimizó la cantidad de THF. Además, se desarrolló un tratamiento en el que se aisló el Compuesto 9-FB (base libre en lugar de sal de HCl) que tenía un ensayo por encima del 98% y una pureza química (CP) por encima del 99%. Estos cambios no afectaron al rendimiento obtenido en el proceso del Ejemplo 1 (60-75% en base seca).

Los siguientes ejemplos analizan con más detalle el proceso mostrado en el Ejemplo 2.

Ejemplo 3: Resumen de la preparación del Compuesto 9 (Paso 1 del Esquema 2)

5 El compuesto 9 se preparó siguiendo la síntesis siguiente:

Una solución de 3-bromotioanisol (3-BTA) al 50% p/p en THF extra seco (<0,05% de agua) que luego se hace fluir y se enfría a 1-2° C (Q3BTA=61,0 g/min, Q3BTA>30 g/min, Tj <2° C). La solución filtrada de 30% p/p de hexilitio en n-hexano se hace fluir en paralelo y se enfría a 1-2° C (Tj <2° C, QLi=46,5 g/min QLi=0,76 Q3BTA±5%, 1,11 eq. ±5%). Las dos corrientes se mezclan para formar 3LTA a Tr=5-9° C (exotérmica), cuando el tiempo de residencia es de 6 s (tiempo de residencia=4-8 s, Tr=(-30) -10° C). El 3LTA se mezcla inmediatamente con una solución filtrada enfriada de 50% p/p de 1P4P en THF extra seco (Tj <2° C, 1,06 eq±5%, Q1P4P=45,0 g/min, Q1P4P=0,73Q3BTA+5% g/min) para formar el Compuesto 9 litiado cuando el tiempo de residencia es de 9 s (tiempo de residencia >5 s, Tr=(-30) -10° C, P=1,5-15 bar). La solución del Compuesto 9 litiado se inactiva haciéndola fluir a un reactor que contiene 5 volúmenes de agua a 5° C (Tr <30° C), formando un Compuesto 9 FB sólido. Se realiza un ciclo de lavado cada 40-45 min. El ciclo de lavado incluye 1-1,5 min de lavado con flujo de solvente (THF/n-hexano), luego lavado con agua durante 8-10 min y finalmente lavado de nuevo con solventes (THF/n-hexano) durante 1-1,5 min. Cuando finaliza la reacción de flujo, se añaden al reactor 5 Vol de tolueno. La mezcla de la reacción se calienta a 40° C para disolver el Compuesto 9 FB sólido en la fase orgánica. Se mezclan entre sí las dos fases a 40° C (Tr=35-50° C, pH=12-14) durante 30 min, se detiene el mezclado para permitir la separación de fases y después de 20 min se elimina la fase turbia acuosa inferior (primera extracción). Se añaden 4 Vol de agua dulce y se mezclan durante 20 min, manteniendo la temperatura a 40° C (Tr=35-50° C, pH=11-13). Se detiene la mezcla para permitir que se separen las fases, dando una fase acuosa transparente que se elimina después de 15 min (segunda extracción). Se añaden cuatro (4) Vol de agua dulce y se mezclan durante 20 min a 40° C (Tr=35-50° C, pH<10). Se detiene el mezclado durante 15 min y se elimina la fase acuosa transparente inferior (última extracción). La mezcla de la reacción se enfría a Tr <15° C y se destila al vacío en dos etapas. En la primera etapa, cuando la mezcla está formando espuma, la presión se reduce a P<80 mbar, la Tj se calienta con cuidado a 25° C y la agitación es a alta velocidad para romper las burbujas. Después de que se haya destilado la mayor parte del THF (~1/2 Vol en el destilado), la Tj se calienta a 40-60° C y la P<90 mbar hasta que quedan 2-3 Vol en el reactor. Se añade un (1) Vol de n-heptano a 35-45° C y la lechada formada se disuelve calentando hasta 50-60° C. Cuando se obtiene una solución transparente, la mezcla se enfría a 40-50° C para la cristalización. La mezcla se mezcla a 40-50° C durante no menos de (NLT de 4 h) (tiempo de reproducción). La lechada se enfría durante 4 h a -5° C y se mezcla durante no menos de 4 h. Se añaden tres (3) volúmenes de n-heptano a la suspensión y se mezclan durante 1 h adicional. El sólido se filtra, se lava con 2 Vol de n-heptano y se seca al vacío (P<50 mbar) a 40° C hasta peso constante. El Compuesto 9 FB seco se obtiene como un sólido de color amarillento a blanco, con un rendimiento del 50%-70%.

En este ejemplo y en otros ejemplos, un Vol de un solvente es el número de volúmenes del solvente específico en comparación con el solvente de referencia.

Ejemplo 3.1: Aplicación de la tecnología de reacción de flujo a la preparación del Compuesto 9

El uso de una reacción de flujo para el intercambio de halógeno-litio seguido de una reacción de adición con cetona genera seguridad, estabilidad y beneficios económicos. El uso de un sistema de flujo es casi independiente de la escala y proporciona flexibilidad al fabricante.

El uso de un reactor de flujo continuo tiene los siguientes beneficios con respecto a esta preparación particular para el Compuesto 9:

1. el riesgo de que se produzca una fuga debido a las dos reacciones rápidas y exotérmicas se reduce en comparación con el modo de reacción por lotes, y
2. un reactor de flujo continuo elimina la necesidad de tecnología criogénica que es costosa y requiere mucha energía e infraestructura en comparación con un modo de reacción por lotes.

Después de realizar experimentos de laboratorio que imitaban las condiciones de reacción de flujo, se concluyó que la configuración de la reacción de flujo para el paso 1 no solo es posible, sino que también puede ser favorable, ya que permite una reacción rápida a una temperatura relativamente alta. También se demostró que los equivalentes de Hex-Li se pueden variar de 1,04 a 1,10.

Sistema de reacción de flujo

La viabilidad de las dos reacciones del Compuesto 9 en un sistema de reactor continuo se determinó en base a estudios de laboratorio. Para este propósito, se eligió un sistema de reactor Corning® Advanced-Flow™. Las dos reacciones se llevaron a cabo en reactores con forma de placa de flujo, mientras que la inactivación y el tratamiento posterior continuaron en un modo de proceso por lotes. Los materiales de construcción del sistema son o vidrio o cerámica y tienen una alta resistencia química a los reactivos.

Viabilidad de las reacciones del compuesto 9 utilizando el sistema de flujo

El reactor de flujo se enfrió a -52°C , lo que provocó la precipitación de 3LTA. Por tanto, la temperatura del baño se limitó a más de -30°C . En la misma reacción, excepto por una temperatura más alta, el enfriamiento (-22°C) 3LTA no precipitó. La configuración se estableció para mezclar el flujo de 3LTA con el flujo de 1P4P lo más rápido posible y eliminar los volúmenes muertos. Se realizaron varias pruebas usando una solución de THF al 50% de cada SM usando el tratamiento del Ejemplo 1 (MTBE/precipitación con HCl) para el aislamiento. La Tabla 2 muestra los datos del paso 1 de la síntesis de pridopidina HCl del Esquema 2.

Tabla 2: Preparación del Compuesto 9 usando reacción de flujo

Ej. Nº.	T _{lote}	Flujo establecido de 3BTA	Tiempos de residencia [reacción I/II]	Conversión IPC ₂		CP	Ensayo	Rendimiento
				[% Compuesto 9]	[%3BTA]			
701	-22°C	20ml/min	14seg/54seg	84.1%	<0.05%	99.9%	77.5%	63%
702	-22°C	36ml/min	8seg/33seg	88.8%	<0.05%	99.9%	78.6%	59%
703	$\sim 7^{\circ}\text{C}$	40ml/min	7seg/29seg	87.9%	<0.05%	99.8%	74.2%	60%

Estas pruebas proporcionaron buenos resultados de análisis y pureza. La pureza química (CP) está por encima del 99% y ni TA ni 3BTA se identifican en el Compuesto 9-HCl como en el método divulgado en el Ejemplo 1. El ensayo tiene una pureza de entre el 70 y el 80%, que son los valores habituales para el Compuesto 9-HCl seco. HCl obtenido mediante el procedimiento del Ejemplo 1. El rendimiento está entre el 55 y el 70% y todavía está sujeto a mejoras adicionales (el rendimiento de la prueba del lote criogénico de referencia fue del 67%).

El proceso de flujo es factible a temperaturas de baño de -7°C y -22°C y proporciona resultados similares independientemente de los tiempos de residencia.

La Tabla 3 muestra datos de experimentos en los que $T_{\text{baño}} = -7^{\circ}\text{C}$ y -22°C . T_1 representa la temperatura de la camisa en la corriente de entrada de 3BTA antes de que reaccione con HexLi. T_2 representa la temperatura de la camisa de salida de la placa de reacción de intercambio de halógeno-litio. T_3 representa la temperatura de la camisa de salida en la primera placa de la reacción de acoplamiento y T_4 en la salida de la segunda placa.

Tabla 3: Compuesto 9, segundo conjunto de experimentos usando configuración de reacción de flujo de 3bombas con medidores de flujo

Ej. Nº	Temp. (SS)	Flujos reales de bombas A, B, y C	Tiempos de residencia [reacción I/II]	Conversión [% Compuesto 9]	Pureza	Rendimiento (basado en ensayo)
801	T _{bat} = -22°C T ₁ = -18.7°C T ₂ = -17.6°C T ₃ = -12.5°C T ₄ = -20.9°C	A=27.4g/min (1.17eq) B=34.5g/min C=25.1g/min (1.05eq)	8seg/23seg	86.9%	CP=99.4% Ensayo=75.2%	64%
802	T _{bat} = -22°C T ₁ = -18.2°C T ₂ = -17.9°C T ₃ = -12.7°C T ₄ = -19.5°C	A=26.5g/min (1.17eq) B=33.1g/min C=25.6g/min (1.11eq)	8.4seg/11.8seg	86.4%	CP=99.6% Ensayo=76.1%	64%

(continuación)

Ej. Nº	Temp. (SS)	Flujos reales de bombas A, B, y C	Tiempos de residencia [reacción I/II]	Conversión [% Compuesto 9]	Pureza	Rendimiento (basado en ensayo)
803	$T_{bat} = -7^{\circ}\text{C}$ $T_1 = -3.0^{\circ}\text{C}$ $T_2 = -1.2^{\circ}\text{C}$ $T_3 = 2.5^{\circ}\text{C}$ $T_4 = -3.7^{\circ}\text{C}$	A=35g/min (1.34eq) B=38g/min C=25.5g/min (1.04eq)	6.8seg/10.1seg	69.5%	CP=96.7% Ensayo=54.5%	70%
804	$T_{bat} = -7^{\circ}\text{C}$ $T_1 = -3.4^{\circ}\text{C}$ $T_2 = -1.7^{\circ}\text{C}$ $T_3 = 3.2^{\circ}\text{C}$ $T_4 = -4.0^{\circ}\text{C}$	A=30g/min (1.23eq) B=35.5/min C=28.4g/min (1.15eq)	7.6seg/10.7seg	76.9%	CP=99.1% Ensayo=52.0%	66%

Los resultados de la Tabla 3 muestran que la reducción del tiempo de residencia de la reacción de acoplamiento no tuvo efecto sobre el rendimiento ni sobre la pureza química (Experimentos Nº 801 y 802). En ambos casos T_4 es similar a T_3 lo que indica que la configuración con medio tiempo de residencia en la reacción II es suficiente para eliminar el calor generado en esta reacción. Los resultados de la Tabla 3 también muestran que cuando la $T_{baño}$ se elevó a -7°C no hubo ningún efecto práctico sobre el rendimiento. Los resultados en la Tabla 3 demuestran además que el uso de equivalentes más altos de HexLi da como resultado una conversión más baja y un ensayo más bajo; sin embargo, se produjo un rendimiento más alto (basado en el ensayo). Se supone que el exceso de HexLi produce más reacciones secundarias que aparentemente reducen el ensayo y aumentan el producto secundario TA.

Por lo tanto, es factible producir el Compuesto 9 en un sistema de flujo.

Parámetros para la reacción de flujo

El compuesto 9-FB se aisló de acuerdo con el presente tratamiento desarrollado (Ejemplo 2). La Tabla 4 muestra datos de experimentos de reacción de flujo en un sistema de reactor continuo.

Tabla 4: Compuesto 9: tercer conjunto de experimentos

Ej. Nº	Temp.	Flujos	Tiempos de residencia [seg]	Conversión [% Compuesto 9]	Pureza	Rendimiento
902	$T_{bat} = -7^{\circ}\text{C}$ $T_1 = -5.7^{\circ}\text{C}$ $T_2 = -1.2^{\circ}\text{C}$ $T_3 = -5.6^{\circ}\text{C}$ $T_4 = -5.7^{\circ}\text{C}$	HexLi=27.4g/min (1.1eq) 3BTA=36g/min 1P4P=26g/min	8.4/12.0	77.9%	CP=99.0% Ensayo=101.4%	70.0%
903	$T_{bat} = -7^{\circ}\text{C}$ $T_1 = 0.7^{\circ}\text{C}$ $T_2 = 6.0^{\circ}\text{C}$ $T_3 = 0.8^{\circ}\text{C}$ $T_4 = 0.8^{\circ}\text{C}$	HexLi=41g/min (1.1eq) 3BTA =54g/min 1P4P =39g/min	5.6/7.9	76.7%	CP=98.7% Ensayo=101.2%	73.0%
904	$T_{bat} = -2^{\circ}\text{C}$ $T_1 = -1.0^{\circ}\text{C}$ $T_2 = 5.1^{\circ}\text{C}$ $T_3 = -0.8^{\circ}\text{C}$ $T_4 = -1.1^{\circ}\text{C}$	HexLi=40.5 g/min (1.1eq) 3BTA =54g/min 1P4P =38.7g/min	5.6/8.0	79.5%	CP=97.5% Ensayo=93.7%	75.0%

(continuación)

Ej. N°	Temp.	Flujos	Tiempos de residencia [seg]	Conversión [% Compuesto 9]	Pureza	Rendimiento
905	$T_{bat} = -2^{\circ}\text{C}$ $T_1 = -0.9^{\circ}\text{C}$ $T_2 = 6.1^{\circ}\text{C}$ $T_3 = -0.7^{\circ}\text{C}$ $T_4 = -0.7^{\circ}\text{C}$	HexLi=54g/min (1.0eq) 3BTA =79g/min 1P4P =57g/min	4.0/5.7	82.6%	CP=97.1% Ensayo=93.2%	70.0%
906	$T_{bat} = 1^{\circ}\text{C}$ $T_1 = 0.5^{\circ}\text{C}$ $T_2 = 6.4^{\circ}\text{C}$ $T_3 = 1.1^{\circ}\text{C}$ $T_4 = 0.8^{\circ}\text{C}$	HexLi=40.5g/min (1.1eq) 3BTA =54g/min 1P4P =39g/min	5.6/8.0	78.1%	CP=99.1% Ensayo=96.9%	70.0%
907	$T_{bat} = 2^{\circ}\text{C}$ $T_1 = 2.8^{\circ}\text{C}$ $T_2 = 7.8^{\circ}\text{C}$ $T_3 = 2.9^{\circ}\text{C}$ $T_4 = 2.6^{\circ}\text{C}$	HexLi=40g/min (1.1eq) Bromo=54g/min Piperidona=39g/min	5.6/8.0	79.7%	CP=98.9% Ensayo=96.4%	74%

Los datos de la Tabla 4 indican que no hay correlación entre el ensayo relativamente bajo (<95%) obtenido en los Experimentos N° 904 y 905 con la temperatura (en los Experimentos N° 906 y 907 la temperatura del baño es más alta) y el tiempo de residencia. Es probable que el ensayo bajo sea el resultado de un control insuficiente de la temperatura durante la destilación en el tratamiento. En los Experimentos N° 907 y 906 la pureza química y el ensayo fueron más altos. El límite inferior del tiempo de residencia de la reacción de intercambio de halógeno-litio se puede reducir a 4 segundos (Experimento N° 905) o incluso a 2,8 segundos (Experimento N° 901). El límite inferior del tiempo de residencia de la reacción de acoplamiento puede reducirse a 8,0 s sin afectar al rendimiento o al ensayo. Es probable que pueda reducirse incluso a 5,7 seg (Experimento N° 905). La temperatura del baño puede elevarse a 2° C (la reacción exotérmica dio 7,8° C cerca de la salida de la reacción de intercambio de halógeno-litio) sin efecto sobre la pureza. Los rendimientos están constantemente por encima del 70%, lo que es similar al modo de reacción criogénica.

en resumen, el intervalo de trabajo de la reacción de flujo del Compuesto 9 en un sistema de reactor continuo (sistema G1) se determinó en el conjunto de experimentos detallados anteriormente. El tiempo de residencia de la reacción de intercambio halógeno-litio debería ser de 2,8 a 14 segundos, preferiblemente de 5,6 segundos, y el tiempo de residencia de la reacción de acoplamiento no debería ser menor de 8 segundos. El Experimento N° 906 se definió como un lote representativo que proporciona 1,9 kg del Compuesto 9 en 51 minutos con un rendimiento del 70% y un ensayo del 96,8%.

Ejemplo 3.2: Tratamiento del Compuesto 9

La torta húmeda del Compuesto 9-HCl formada al final del paso 1 del Ejemplo 1 tiene una mala capacidad de filtración de sólidos. El tratamiento mejorado resuelve la dificultad de filtración usando aislamiento y cristalización controlada en lugar de precipitación del Compuesto 9-HCl. Además, el tratamiento debería aumentar el valor del ensayo, que es relativamente bajo y, lo que es más importante, no consistente.

Precipitación del Compuesto 9 como Base Libre

Se usaron tolueno y n-heptano para el tratamiento del Compuesto 9-FB. Primero, el Compuesto 9-HCl se puso en agua/tolueno seguido de división con NaOH. Se descartó la fase acuosa y se añadió n-heptano a la fase de tolueno como antisolvente para la precipitación del Compuesto 9-FB.

La Tabla 5 muestra los datos de la precipitación del Compuesto 9.

Tabla 5: Precipitación del Compuesto 9 en sistema con tolueno/n-heptano

Ej. Nº	Disolución en tolueno	Mezcla de precipitación de tolueno/n-heptano ¹	Filtración	Ensayo	CP	Rendimiento
1201	5Vol	4Vol/7Vol	Suave (LT 1min)	97.0%	99.9%	65%
1202	2Vol	2Vol/0Vol	Suave (LT 1min)	99.0%	99.9%	61%
1203	2.5Vol	2Vol/0Vol	Suave (LT 1min)	99.1%	99.8%	60%
1204	2.5Vol	2Vol/2.5Vol	Suave (LT 1min)	99.6%	99.8%	93%
¹ Después de la eliminación parcial del tolueno mediante evaporación al vacío						

Los datos presentados en la Tabla 5 muestran las ventajas del sistema de precipitación con tolueno/n-heptano para el aislamiento del Compuesto 9-FB. En este sistema, la filtración es fácil y se mejora significativamente el ensayo del Compuesto 9. La materia prima para estos experimentos fue el compuesto 9-HCl seco de ensayo bajo (72-82%) y el experimento produjo el compuesto deseado con ensayos por encima del 97%. El ensayo aumentó drásticamente debido a las extracciones con agua después de la adición de NaOH. Además, el n-heptano actúa como un antisolvente que ayudó a aumentar también el rendimiento. Con la proporción correcta de tolueno/n-heptano (Experimentos Nº 1204 y 1203) puede lograrse un buen rendimiento. El equilibrio de masa del Experimento Nº 1204 fue del 98% cuando el 5% del producto está en M.L y menos del 2% perdido en la pérdida mecánica (principalmente pared del reactor). Durante la extracción no se identificó ningún producto en las fases acuosas. La temperatura de filtración fue de -5° C.

La Tabla 6 proporciona datos del paso de precipitación.

Tabla 6: Producir Compuesto 9-FB con tratamiento actual

Ej. Nº	Disolución en tolueno	Tolueno/n-heptano precipitación mezcla ¹	Filtración	Ensayo	CP	Rendimiento
1301	3Vol	3Vol/3Vol	Suave (LT 1min)	98.3%	99.3%	53%
1202	5Vol	3Vol/3Vol	Suave (LT 1min)	97.8%	99.3%	62%
1302	5Vol	3Vol/2Vol	Suave (LT 1min)	98.4%	99.4%	60%
1303	5Vol	2.5Vol/3Vol	Suave (LT 1min)	96.7%	99.0%	67%
1304	5Vol	2.5Vol/5.5Vol	Suave (LT 1min)	97.3%	99.1%	68%
1305	5Vol	2.5Vol/5.5Vol	Suave (LT 1min)	98.2%	99.3%	70%
1306	5Vol	2.5Vol/4.2Vol	Suave (LT 1min)	97.8%	99.2%	68%
¹ Después de la eliminación parcial del tolueno mediante evaporación al vacío						

Los datos de la Tabla 6 muestran que la precipitación del Compuesto 9-FB proporciona un producto con una pureza mayor que la precipitación del Compuesto 9-HCl mostrado en el Ejemplo 1. Todos los resultados del ensayo superan el 96,5% y el CP no es menor del 99,0%. Las filtraciones se realizaron sin dificultad en todas las proporciones de tolueno/n-heptano. Los rendimientos estuvieron entre 68-70% usando las condiciones correctas. Por tanto, se recomienda utilizar unos 5 Vol de tolueno para la extracción y lavar la mezcla orgánica con aproximadamente 3x5 Vol de agua hasta pH≤10. Las extracciones con agua eliminan las sales de litio (LiBr y LiOH) y eliminan parcialmente el THF. Se añadió destilación al vacío para reducir los volúmenes de tolueno. Después de alcanzar aproximadamente 2,5 Vol de mezcla de la reacción, se añaden 2,5 Vol de n-heptano. En este caso, la

precipitación dio lugar a una lechada densa no agitable.

La lechada se disolvió por calentamiento y cristalizó por enfriamiento gradual. Para disolver el Compuesto 9-FB en una mezcla de tolueno/n-heptano, la mezcla de la reacción se calentó con una mezcla de tolueno enriquecida (2,5 Vol/1 Vol). Luego, la mezcla de la reacción se enfrió a -5° C durante la que empezó la cristalización. Para mejorar la cristalización y aumentar el rendimiento, se añadieron tres volúmenes adicionales de n-heptano 1 h antes de la filtración. Se estableció un intervalo estrecho para el ensayo porque la siguiente etapa requiere equivalentes precisos de ácido sulfúrico. Por lo tanto, se decidió establecer la especificación del ensayo en no menos del 95%.

Capacidad de purificación del tratamiento actual

Este tratamiento actual incluye extracciones, destilación al vacío y perfil de enfriamiento. La Tabla 7 muestra los niveles de 3BTA en el presente tratamiento.

Tabla 7: Nivel de 3BTA en Compuesto 9-FB

Ej. Nº	Conversión (IPC ₁)		3BTA en Compuesto 9	Ensayo	Rendimiento
	[% TA]	[%3BTA]			
1401	70.5%	29.5%	LT 0.06%	97.4%	52%
1402	83.4%	16.6%	LT 0.06%	98.8%	52%
1403	84.9%	15.1%	LT 0.06%	97.8%	68%
1302	96.9%	3.1%	LT 0.06%	98.4%	60%

La Tabla 7 muestra la eficacia de la purificación de 3BTA mediante el presente tratamiento (Esquema 2). Si la mezcla de la reacción contiene un alto nivel de 3BTA (acompañado de un bajo rendimiento debido a una litiación incompleta), el tratamiento puede purificar hasta un 30% de 3BTA. Esta observación hace que IPC1 sea innecesario para mantener la calidad.

Otras impurezas que pueden identificarse en el Compuesto 9-FB son bromuro de hexilo y TA. El bromuro de hexilo es un subproducto orgánico líquido que se forma durante la reacción de litiación. TA se forma a partir de 3LTA que no había reaccionado con 1P4P y se sometió a inactivación con agua. Como el presente tratamiento se basa en aislar el Compuesto 9-FB de la fase orgánica y tanto el bromuro de hexilo como el TA son compuestos orgánicos, su purificación es importante durante el tratamiento (Tabla 8).

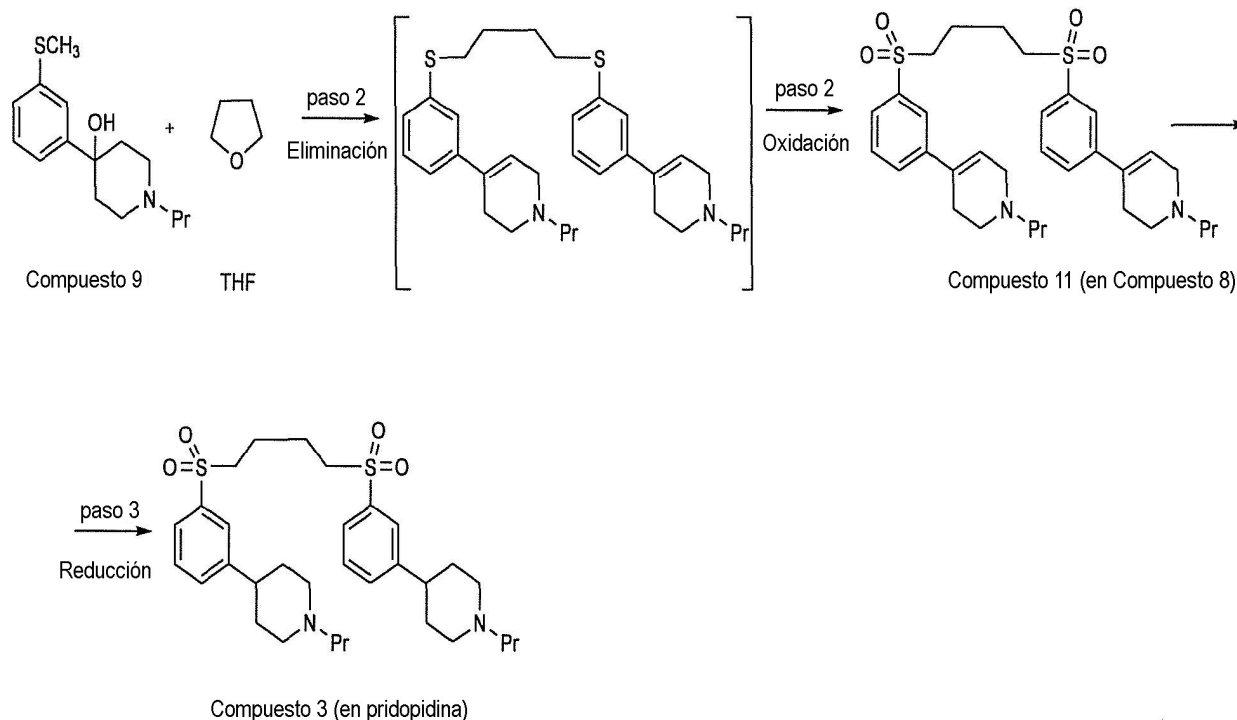
Tabla 8: Niveles de TA y bromuro de hexilo a lo largo de las etapas de tratamiento (Experimento N° 1302)

Etapas	TA [% de área]	Bromuro de hexilo [%de área]	Pureza cromatográfica del Compuesto 9
fin de segunda reacción	17.6%	NM ¹	79.8%
Después de extracción 1	13.9%	10.7%	67.2%
Después de extracción 2	14.6%	11.4%	69.6%
Después de extracción 3	14.2%	10.6%	69.3%
Fin de destilación	12.75%	0.94%	78.3%
Compuesto 9 aislado	LT DL	LT QL	99.4%
¹ No identificado debido a diferente método analítico			

La Tabla 8 muestra que durante las extracciones la capacidad para purificar el producto de ambas impurezas (TA y bromuro de hexilo) es pobre. Sin embargo, después de la destilación hay una reducción significativa en la cantidad de bromuro de hexilo pero no en TA. La capacidad limitada de eliminar ambas impurezas en las extracciones puede explicarse por su naturaleza orgánica y pobre solubilidad en agua (el bromuro de hexilo es insoluble en agua y el TA tiene una solubilidad de 0,5 mg/ml). El TA y el bromuro de hexilo tienen ambos un alto punto de ebullición (188° C y 154° C, respectivamente). La solubilidad de ambas impurezas es alta tanto en tolueno como en una mezcla de tolueno y heptano. La mezcla de tolueno y heptano lleva a la eliminación total de ambas impurezas y del Compuesto 9-FB de alta pureza.

Eliminación de THF del Compuesto 9

El proceso del Ejemplo 1 puede llevar a un producto de pridopidina-HCl que no es deseable debido a los altos niveles de impureza del Compuesto 3, como se muestra en el Esquema 3. Se estudió la formación de esta impureza y se identificó su precursor, el Compuesto 11, en el Compuesto 8 (paso II). Se descubrió que el Compuesto 11 es un producto de oxidación de la impureza de 1,4-bis((3-(1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)tio)butano que se encuentra en el Compuesto 10. Esta impureza se formó durante la eliminación ácida del Compuesto 9 en presencia de trazas de THF del paso I. Se examinó el nivel de THF en el Compuesto 9-FB obtenido del presente tratamiento y se expone en la Tabla 9.

Esquema 3: Formación del Compuesto 3 en el proceso de síntesis de pridopidinaTabla 9: Nivel de THF en lotes de laboratorio de compuesto 9-FB

Ej. Nº	1501	1401	1502	1403	1504	1505	1506	1507
Nivel de TF	79ppm	23ppm	84ppm	<RL	<RL	21ppm	22ppm	7ppm

La Tabla 9 muestra que el THF se elimina eficazmente mediante el tratamiento del Compuesto 9-FB.

El tratamiento del Compuesto 9-FB descrito en este ejemplo aborda todos los problemas planteados en el tratamiento del Ejemplo 1. Los lavados con agua eliminan las sales que se formaron durante el proceso y la inactivación, lo que da como resultado un alto ensayo cercano a los niveles de pureza química. La evaporación proporciona una buena eliminación de THF y otras impurezas orgánicas con pérdidas intermedias mínimas. La cristalización controlada proporciona un tiempo de filtración más corto debido a mejores características de sólidos. La etapa de secado proporciona un buen control sobre el ensayo del material que es importante para la operatividad de la siguiente etapa y también reduce la cantidad de THF a niveles de ppm.

Resultados de aumento de escala del compuesto 9 de acuerdo con el proceso descrito en los Ejemplos 2 y 3.

La Tabla 10 resume los resultados de calidad de todos los lotes de aumento a escala del compuesto 9 de acuerdo con la especificación recomendada. El método del perfil de impurezas se basa en el porcentaje de área.

Tabla10: Perfil de pureza de lotes de aumento a escala del compuesto 9

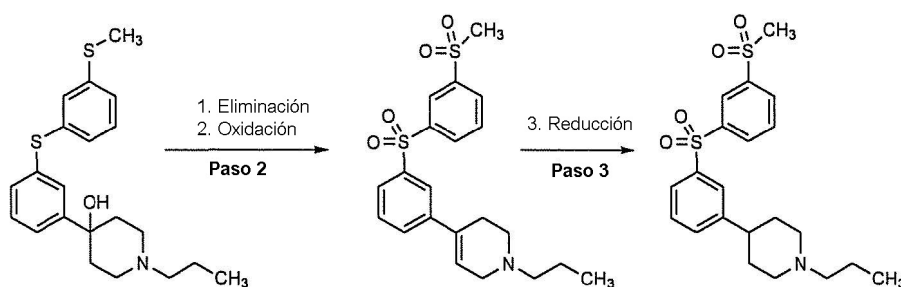
Ej. Nº	Ensayo	Comp. 9 (CP)	Comp. 12	TA	3BTA	Impurezas totales
Especificaciones recomendadas	≥95.0%	Valor de informe	≤ 0.8	Valor de informe	Valor de informe	≤ 3.5
1601	99.9%	99.5%	0.20%	<0.06%	<0.05%	0.28%
1602	99.3%	99.3%	0.23%	<0.06%	<0.05%	0.50%
1603	97.0%	98.2%	0.24%	<0.06%	<0.05%	1.53%
1604	97.4%	98.6%	0.20%	<0.06%	<0.05%	1.15%
1605	97.8%	98.6%	0.31%	<0.06%	0.14%	0.96%
1606	99.9%	98.3%	0.19%	<0.1%	<0.04%	2.11%
1607	102.1%	98.9%	0.18%	<0.06%	<0.04%	1.31%
1608	99.9%	98.3%	0.15%	<0.1%	<0.04%	1.73%
1609	100.8%	98.4%	0.20%	<0.1%	<0.04%	1.15%
1610	101.7%	99.4%	<0.04%	<0.1%	<0.04%	0.61%

Ensayo y CP

La especificación recomendada para el ensayo no es menor del 95,0%. Todos los lotes tienen un ensayo por encima del límite sugerido. El ensayo alto muestra que el tratamiento elimina de manera eficiente las impurezas orgánicas e inorgánicas. Las técnicas eficaces de filtración y secado eliminan las trazas de n-heptano, tolueno y TA. Los lotes del Compuesto 9 tienen CP y niveles de ensayo similares.

Impureza del Compuesto 13

El nivel de Compuesto 13 en lotes fabricados de acuerdo con los procedimientos expuestos en el Ejemplo 1 fue del 0,46-1,36%. Cuando el Compuesto 13 era >1,2%, la pridopidina-HCl estaba fuera de especificación (OOS) debido al alto nivel del Compuesto 13.

Esquema 4: Del Compuesto 12 en el Compuesto 9 FB al Compuesto 13 en pridopidina-HCl

Compuesto 12 (en Compuesto 9 FB) Compuesto 14 (en Compuesto 8) Compuesto 13 (en pridopidina-HCl)

El nivel del Compuesto 12 en lotes de aumento a escala estuvo entre el 0,04% y el 0,30%, que es significativamente más bajo que los lotes fabricados de acuerdo con el Ejemplo 1 y el límite de especificación. A este respecto, la reacción de flujo tiene una ventaja sobre la reacción criogénica por lotes ya que el tiempo de la reacción de litación es de unos pocos segundos en comparación con las horas del proceso por lotes. Incluso cuando la reacción de litación se realiza a una temperatura más alta, por ejemplo, 2-8° C, la formación del Compuesto 12 sigue siendo lenta.

TA y 3BTA

El TA y el 3BTA son líquidos y se detectan tanto en la cromatografía IPC₂ como en los licores madre (ML) después de la filtración del Compuesto 9. El TA puede formarse cuando el 3LTA reacciona con agua durante la inactivación o como una reacción secundaria cuando extrae hidrógeno α para la cetona 1P4P. El 3BTA puede estar en la mezcla inactivada cuando no ha reaccionado todo con HexLi.

Tabla 11: % de área de TA y 3BTA en Etapas de producción

Número de lote	Composición en Mezcla inactivada (% de Área)	Composición in Compuesto 9 sólido después de tratamiento (% de Área)
1601	TA = 13.5% 3BTA = 0.7%	TA = LT 0.05% 3BTA = LT 0.06%
1602	TA = 15.0% 3BTA = 4.3%	TA = LT 0.05% 3BTA = LT 0.06%
1603	TA = 14.0% 3BTA = 4.3%	TA = LT 0.05% 3BTA = LT 0.06%
1604	TA = 26.9% 3BTA = 33.0%	TA = LT 0.05% 3BTA = LT 0.06%
1605	TA = 25.4% 3BTA = 43.1%	TA = LT 0.05% 3BTA = 0.14%

La Tabla 11 muestra que grandes cantidades de 3BTA y TA en la mezcla de inactivación se purifican fácilmente en el tratamiento del esquema 2, que da el Compuesto 9 con solo trazas de 3BTA y TA.

Nivel de solvente residual de THF

La cantidad de THF en el Compuesto 9 es muy importante ya que el THF reacciona en la 2ª etapa con el Compuesto 9 para dar 1,4-bis((3-(1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo)fenil)tio)butano seguido de oxidación al Compuesto 11 y finalmente reducción en la 3ª etapa para dar el Compuesto 3. En los lotes de aumento a escala, el THF se elimina de manera tan eficiente que el Compuesto 9 tiene una cantidad insignificante de THF (0-19 ppm). La Tabla 12 proporciona los niveles de THF en varios lotes.

Tabla 12: Nivel de THF en Compuesto 9

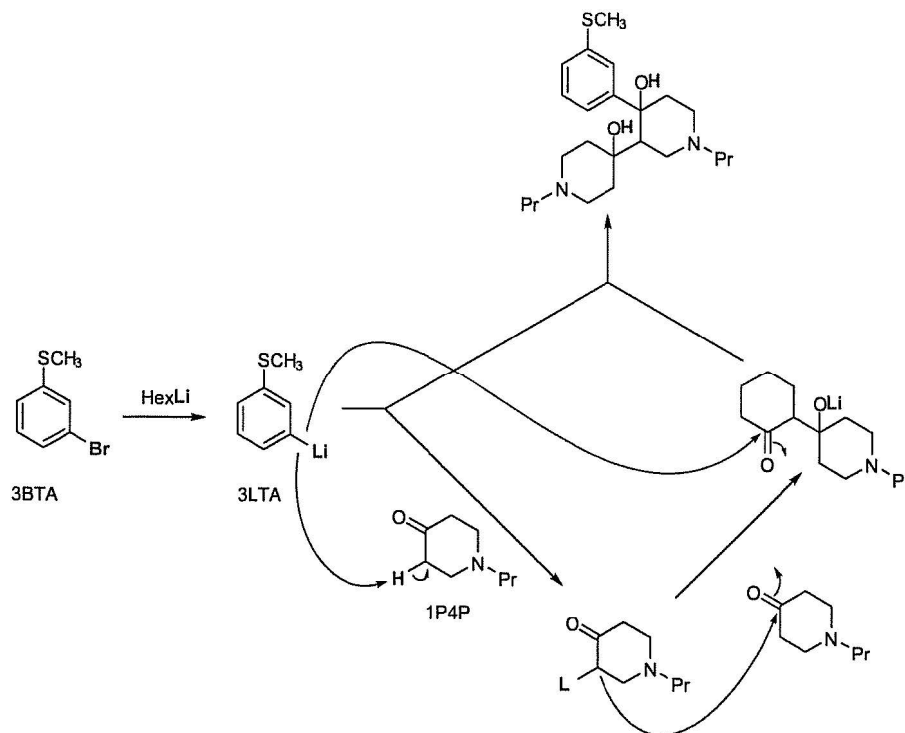
Número de lote	Nivel de TF	Número de lote	Nivel de TF
1601	19 ppm	1606	0 ppm
1602	3 ppm	1607	0 ppm
1603	3 ppm	1608	0 ppm
1604	0 ppm	1609	0 ppm
1605	0 ppm	1610	13 ppm

La Tabla 12 muestra claramente que todos los lotes de aumento a escala contienen niveles bajos de THF, si los hay.

Compuesto 16 en Compuesto 9

En los lotes del Compuesto 9 preparados usando el procedimiento del Ejemplo 1, el nivel del Compuesto 16 fue típicamente del 0,05-0,09% del área en el laboratorio y del 0,11-0,14% en la producción. Sin embargo, el nivel de esta impureza en el ML está entre el 3-17% debido al carácter hidrofílico de su di-sal.

Esquema 5: Estructura del Compuesto 16 y mecanismo de formación

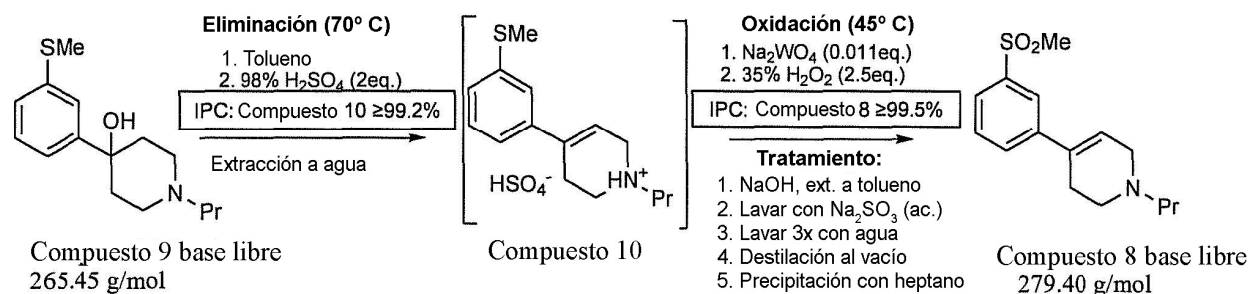


Se identificaron niveles bajos del Compuesto 16 (0,06-0,07%) en solo dos de diez lotes de aumento a escala del Compuesto 9. Esta impureza no se detectó en las muestras de ML o IPC. Sin desear estar limitados por esta teoría, es el tiempo de reacción de acoplamiento corto lo que evita la formación del Compuesto 16.

Ejemplo 4: Desarrollo de paso 2 de pridopidina del Esquema 2: Base libre del compuesto 8

A continuación se describen mejoras significativas sobre el segundo paso del procedimiento del Ejemplo 1. El ensayo y el rendimiento del Compuesto 8-FB mejoraron drásticamente debido a la reacción de eliminación más controlada. La mayor pureza del Compuesto 9-FB permite una temperatura de eliminación reducida. Además, se optimizaron el número de extracciones y los tipos de extracciones.

Esquema 6: paso II de pridopidina: proceso de Compuesto 8-FB del Ejemplo 4



Ejemplo 4.1: Preparación del compuesto 8-FB

El compuesto 8 se preparó siguiendo la síntesis siguiente:
El Compuesto Sólido 9 FB se carga en el reactor seguido de 5 Vol de tolueno. La mezcla se calienta y se mezcla a 45° C (Tr=40-50° C). Se añaden gota a gota 0,38 Vol de ácido sulfúrico al 95-98% manteniendo la temperatura por debajo de 80° C (1,9 eq, adición exotérmica, Tr=30-90° C). cuando se finaliza la adición de ácido, se calienta la mezcla con buena agitación a 70° C para la reacción de eliminación (sistema bifásico, Tr=60-80° C). Las dos fases se mezclan entre sí con un buen mezclado durante no menos de 3,0 horas a 70° C. La conversión se analiza mediante IPC a partir de una muestra tomada de la fase inferior pegajosa. La reacción de eliminación se completa cuando el Compuesto 10≥99,9%. Una vez completada la conversión, la mezcla se enfría a 30° C (Tr≤40° C, sin

punto de parada). Se añaden cinco (5) Vol de agua y se mezclan por lo menos durante 20 min a 30° C para la extracción (Tr = 20-40° C). Las fases se separan y la fase superior de tolueno se elimina después de por lo menos 30 min a 30° C. Es importante pasar directamente a la siguiente etapa. Se añaden 0,014 p/p de tungstato de sodio dihidrato (0,011 eq) a la mezcla a 25-35° C. La mezcla se calienta a 40° C y se añade lentamente 1,0 p/p de peróxido de hidrógeno al 30%-35% (2,5 eq), manteniendo la temperatura a Tr=30-55° C. Las dos reacciones de oxidación son muy exotérmicas y tienen lugar secuencialmente. Por tanto, es crítico mantener la temperatura a Tr≤58° C para obtener un producto con un ensayo alto. Primero se añaden 0,5 p/p de peróxido de hidrógeno al 30%-35%, y pasados 20 min, cuando ha comenzado y finalizado la segunda exotérmica, se añade la segunda mitad). Después de la adición de todo el peróxido de hidrógeno y el final de la reacción exotérmica, la mezcla se calienta a 50° C. (Tr=45-55° C) y se mezcló durante por lo menos 2 h para finalizar la reacción. La conversión se analiza mediante IPC y se ejecuta hasta completarse cuando el Compuesto 8 ≥99,50%. (Acción correctora: esperar otra hora y añadir más peróxido de hidrógeno si es necesario). La mezcla de la reacción se enfría a 30° C y el catalizador se filtra y se lava con 1 Vol de agua (Tr=25-35° C). Se añaden cinco (5) Vol de tolueno. Es necesario purgar el reactor con nitrógeno a través de un respiradero y añadir hidróxido de sodio al 40% (ac.) para ajustar el pH en la fase acuosa por encima de 11 (Tr≤25° C, ~1-1,5 Vol, pH~13, O₂<11%, bajo condiciones de N₂). La mezcla se mezcla durante por lo menos 45 min a 30° C (Tr≤40° C, se forma oxígeno y es necesario burbujear desde la fase acuosa). Se detiene el mezclado para permitir que se separen las fases, dando una fase acuosa verde turbia que se elimina después de 45 min (primera extracción). Se añaden cuatro (4) volúmenes de sulfito de sodio al 5% (ac.) y se mezclan durante por lo menos 30 min a 30° C para inactivar el residuo de peróxido. Se detiene el mezclado para permitir que las fases se separen, dando una fase acuosa ligeramente turbia que se elimina después de 20 min (segunda extracción, debe medirse con papel KI para peróxidos, LT 20 ppm). Se realizan otros tres lavados con 5 Vol de agua a 30° C para purificar el producto (pH≤10). La mezcla de la reacción se destila al vacío cuando la presión se reduce a P≤80 mbar, la Tj se calienta cuidadosamente desde 15° C hasta 65° C hasta que queden en el reactor 2-3 Vol de tolueno (Tc=0-5° C, Tr=15-40° C, Tj≤70° C). Después de la destilación al vacío, se añaden 4 volúmenes de n-heptano a 40° C durante por lo menos 15 min y se forma una lechada espesa. La mezcla de la reacción se enfría a 0-10° C y se agita durante no menos de 4 h. El sólido se filtra y se lava con 2 Vol de n-heptano frío (<10° C) para eliminar la costra del reactor (se podrían añadir más lavados con n-heptano frío para eliminar la costra, si la hubiera). La torta húmeda se seca al vacío (P<50 mbar) a 40° C hasta peso constante (aproximadamente 4-8 h). El Compuesto 8 seco se obtiene con un rendimiento del 70%-90%.

Ejemplo 4.2: Mejora de la reacción de eliminación

El proceso del Ejemplo 1 para elaborar el Compuesto 8 es un proceso telescópico que contiene 3 reacciones químicas: eliminación seguido de dos oxidaciones sucesivas. El Compuesto 8-FB se forma a partir del Compuesto 9-FB a través de dos productos intermedios no aislados: el Compuesto 10 y el Compuesto 7. La primera reacción es la eliminación de agua del Compuesto 9-FB al Compuesto 10-sulfato. La eliminación comienza con la adición de tolueno y ácido sulfúrico concentrado para obtener el Compuesto 9-HCl. Luego, la solución se destila para eliminar el agua, que es la fuerza impulsora de la eliminación. La reacción dura un par de horas ya que procede por destilación azeotrópica a alta temperatura (110-116° C).

Temperatura de la reacción de eliminación

La reproducción del Compuesto 8 mediante el proceso del Ejemplo 1 dio un rendimiento y una pureza muy bajos (Rendimiento = 19,9% imp total = 1,86%).

Para evitar el largo tiempo requerido para calentar la reacción de eliminación, se bajó la temperatura y se siguió la conversión del Compuesto 9-FB al Compuesto 10 (usando 2 eq. de ácido sulfúrico). La Tabla 13 muestra los datos de dicha síntesis.

Tabla 13: Conversión de reacción de eliminación a diferente temperatura:

Ej. Nº	Temp [°C]	Conversión [% Compuesto 10]	Impurezas en Compuesto 8	CP [Compuesto 8]	Rendimiento [%]
1701	114°C	99.83% después de 01:10hr	Compuesto 7<0.03% Compuesto 9=0.02% Desconocidos totales= 0.64%	99.2%	52%

(continuación)

Ej. N°	Temp [°C]	Conversión [% Compuesto 10]	Impurezas en Compuesto 8	CP [Compuesto 8]	Rendimiento [%]
1702	57°C	99.18% después de 06:00hr 99.21 % después de 22:00hr	Compuesto 7=0.07% Compuesto 9<0.02% Desconocidos totales= 0.32%	99.4%	82%
1703	70°C	99.16% después de 02:00hr (mezclado durante la noche a ta)	Compuesto 7=0.04% Compuesto 9<0.02% Desconocidos totales= 0.73%	99.0%	83%
1704	80°C	99.21 % después de 01:30hr (mezclado durante la noche a ta)	Compuesto 7<0.03% Compuesto 9<0.02% Desconocidos totales= 0.92%	98.9%	87%

La Tabla 13 demuestra la relación entre la temperatura de la reacción de eliminación y el rendimiento. Comparado con el bajo rendimiento del Compuesto 8 en el Experimento N° 1701, el rendimiento del Compuesto 8 estuvo por encima del 80% cuando la reacción se realizó a baja temperatura sin destilación azeotrópica (destilación azeotrópica atmosférica). Inesperadamente, la conversión fue alta incluso cuando no se eliminó el agua (conversión por encima del 99,1%). Las impurezas totales aumentaron a medida que aumentaba la temperatura de reacción de 57° C a 70° C y a 80° C. El tiempo de reacción fue más corto cuando la temperatura estuvo entre 57 y 80° C. Por tanto, es probable que cuando la mezcla estaba hirviendo, la mayor parte de la reacción se había completado después de que la temperatura alcanzara los 110° C para la destilación azeotrópica.

La temperatura recomendada para la reacción de eliminación para obtener un alto rendimiento y un bajo nivel de impurezas totales es de unos 70° C.

Equivalente de ácido sulfúrico en la reacción de eliminación

En el Ejemplo 1, se usó 1 eq de ácido sulfúrico al 98% junto con 1 eq de HCl y Compuesto 9-sal de HCl. Sin embargo, el presente tratamiento con THF permite el uso de solo 1,1 eq de ácido sulfúrico con el Compuesto 9-FB. Se identificó una relación entre equivalente alto de ácido sulfúrico y pureza baja después de la destilación azeotrópica.

Tabla 14: Conversión al Compuesto 10 con diferentes equivalentes de ácido sulfúrico a 70° C

Ej. N°	1h de Conversión [% Compuesto 10]	1.5 h de Conversión [% Compuesto 10]	Última conversión [% Compuesto 10]	CP [Compuesto 8]	Rendimiento [%]
1703 (2.0eq)	97.89%	98.97%	99.16% (2hr)	99.0%	83%
1901 (2.5eq)	96.86%	97.89%	98.51 % (2hr)	98.9%	83%
1902 (1.1eq)	11.18%	11.15%	¹ 99.21% (2.5hr)	98.9%	83%
1903 (5.0eq)	No muestreado	No muestreado	² 100% (3hr)	NM	0%

(continuación)

Ej. Nº	1h de Conversión [% Compuesto 10]	1.5 h de Conversión [% Compuesto 10]	Última conversión [% Compuesto 10]	CP [Compuesto 8]	Rendimiento [%]
1904 (1.8eq)	93.11%	³ 96.92%	No muestreado	99.5%	87%
¹ En este experimento, después de 1,5 h, se añadieron 0,9 eq de ácido sulfúrico para completar la reacción. ² Conversión completa pero baja pureza que puede verse en la cromatografía IPC. El Compuesto 8 no pudo aislarse. ³ Este experimento no continuó hasta una conversión completa.					

Quando se usaron 2,0 eq de ácido sulfúrico al 98%, la conversión del Compuesto 10 alcanzó un nivel de conversión suficientemente alto después de 2 horas. Por tanto, se debería haber esperado que equivalentes más altos de ácido sulfúrico aumentaran la tasa de conversión, sin embargo, esto no se encontró cuando se usaron 2,5 eq de ácido sulfúrico al 98% donde el rendimiento y la pureza fueron similares a los de 2,0 eq. El uso de 1,1 eq dio una conversión pobre después de 1,5 h, pero se descubrió que la adición de 0,9 eq de ácido sulfúrico (un total de 2 eq) es una acción correctora eficaz que proporciona resultados similares a los de una reacción con 2 eq desde el principio. Añadir 5,0 eq de ácido sulfúrico deteriora completamente la reacción. Con 1.8 eq la reacción es algo más lenta pero da resultados similares a los de 2 eq. Por lo tanto, se recomienda usar 2,0 eq de ácido sulfúrico a 70° C durante 3,5 h para asegurarse de que se ha logrado una conversión máxima estable. El ácido sulfúrico no es solo el reactivo de deshidratación, el solvente de reacción también es un reactivo de deshidratación. Por lo tanto, debería haber suficientes equivalentes para solubilizar el Compuesto 9-FB.

Otros parámetros de la reacción de eliminación

Tiempo de reacción: En el experimento N° 1702, la conversión alcanzó el 99,18% después de 6 horas a 57° C. La mezcla adicional durante la noche no cambió la conversión (99,21% después de 22 horas). Esto fue similar al Experimento N° 1703, que después de 2 h a 70° C dio un 99,16% y después de agitar durante la noche dio un 99,10%.

Tratamiento de reacción de eliminación

La siguiente reacción telescópica (dos oxidaciones consecutivas) se completó en agua como solvente.

En el proceso del Ejemplo 1, al terminar la eliminación, se completaron una serie de extracciones. Primero se añade agua al tolueno-ácido sulfúrico para obtener 2 fases. Luego, se ajusta el pH con NaOH al 50% (acuoso) y se desecha la fase acuosa inferior. Luego, se añaden agua y ácido sulfúrico a la fase de tolueno hasta que el pH sea menor de 2. Después de la extracción, se desecha la fase de tolueno y la mezcla está lista para la reacción de oxidación como una sal de sulfato del Compuesto 10.

La optimización del tratamiento en el presente proceso de eliminación finaliza con la sal sulfúrica del Compuesto 10 sin la sal de HCl. Además, la reacción de eliminación es más pura en comparación con la reacción de eliminación del Ejemplo 1. Por lo tanto, solo se requiere una extracción para extraer la sal a la fase acuosa y continuar directamente con la reacción de oxidación. En el Experimento N° 1702 solo se completó una extracción y no hubo efecto sobre el rendimiento y la pureza (rendimiento = 82%, impurezas totales = 0,57%). Esta mejora simplifica el proceso y ahorra tiempo, reactivos y solventes.

Ejemplo 4.3: La reacción de oxidación

El paso de oxidación se compone de dos reacciones de oxidación consecutivas. El tiempo de reacción disminuyó (1,5 horas) debido a una mejora en la pureza del Compuesto 10 y se mejoró el tratamiento para tratar la impureza del Compuesto 1. Se eliminaron las extracciones innecesarias y se añadieron otros lavados eficaces con agua.

La importancia de la temperatura durante la reacción de oxidación

La tabla 15 muestra datos de experimentos en los que la temperatura de la reacción de oxidación se mantuvo a 50° C.

Tabla 15: Efecto de diferentes temperaturas de reacción de oxidación sobre el ensayo

Ej. Nº	Temperatura durante la adición de H ₂ O ₂	Temperatura durante la reacción de oxidación	Pureza cromatográfica [% Compuesto 8]	Ensayo
2001	38-62°C	50°C	98.7%	96.4%
2002	39-58°C	50°C	99.9%	99.9%

El Ejemplo 1 tiene un intervalo de temperatura de reacción de oxidación de $50 \pm 5^\circ \text{C}$. La tabla muestra el efecto de la temperatura durante la reacción sobre la pureza y el ensayo del Compuesto 8. La temperatura de reacción puede mantenerse estable a 50°C , sin embargo, si la temperatura supera los 58°C durante la adición de peróxido de hidrógeno, el ensayo cae y el aspecto sólido del Compuesto 8 se vuelve de color marrón verdoso (Experimento 2001). Las dos reacciones de oxidación son muy exotérmicas. La primera reacción de oxidación comienza una vez que se añade el reactivo oxidante y se observa inmediatamente la naturaleza exotérmica de la reacción. La segunda oxidación es una reacción catalítica y, por tanto, la naturaleza exotérmica de la reacción se retrasa hasta que la adición de peróxido de hidrógeno y la acumulación de reactivo pueden dar lugar a una fuerte reacción exotérmica. La temperatura crítica debe ser $\text{Tr} \leq 58^\circ \text{C}$.

Resultados de aumento a escala del compuesto 8 de acuerdo con el proceso del ejemplo 3

La Tabla 16 resume los resultados de calidad de todos los lotes de aumento a escala del compuesto 8 de acuerdo con la especificación recomendada.

Tabla 16: Resultados de calidad de lotes de aumento a escala del Compuesto 8

Parámetro	Especificación recomendada	Lote Nº 2101	Lote Nº 2102	Lote Nº 2103
IPC ₃ (Compuesto 10)	Valor de informe	99.51% (2.0 h)	99.59% (2.5 h)	99.62% (2.0 h)
IPC ₄ (Compuesto 8)	NMT 99.5%	99.51% (1.5 h)	100% (1.5 h)	99.64% (1.0 h)
Descripción	Sólido de blanco a amarillo	Blanco	Blanco	Blanco
Ensayo	NLT 99.5%	100%	100.4%	100.0%
Compuesto 1	Valor de informe	0.15%	0.10%	0.15%
Compuesto 9	Valor de informe	<0.02%	<0.02%	<0.02%
Compuesto 7	NMT 0.10%	<0.03%	<0.03%	<0.03%
Compuesto 11	NMT 0.2%	ND	NR	<0.02%
Compuesto 14	NMT 0.36%	ND	ND	0.05%
Cualquier otra imp.	NMT 0.2%	0.09%	0.13%	0.08%
Imp. totales	NMT 0.9%	0.24%	0.23%	0.23%

IPC₃ monitorizó la conversión en la reacción de eliminación (el Compuesto 8 se convierte en el Compuesto 10). Todos los lotes alcanzaron una conversión por encima del 99,5%.

CIP₄ monitorizó la conversión en la segunda reacción de oxidación cuando el Compuesto 7 (monooxidado, un compuesto de sulfóxido) se convierte en el Compuesto 8 (dioxidado, un compuesto de sulfona). El residuo del Compuesto 7 en el Compuesto 8 aislado inhibe la reducción en el siguiente paso de reacción (pidopidina bruta) envenenando el catalizador. La tabla muestra que el tratamiento del Compuesto 8 elimina eficazmente el 0,5% del Compuesto 7 (lote Nº 2101 tenía un 0,41% del Compuesto 7 y un 99,51% del Compuesto 8). La Tabla 16 también muestra que los tres lotes de aumento a escala cumplieron con las especificaciones recomendadas. Los polvos de los tres lotes eran de color blanco, mejor que el color amarillo sólido en la escala de laboratorio. Los resultados del ensayo también fueron mejores que la escala de laboratorio (97-99%). El Compuesto 9 se detectó, como se esperaba, en todos los lotes pero por debajo del límite de cuantificación porque se oxida al Compuesto 1.

El Compuesto 14, la forma oxidada de la impureza del Compuesto 12 tiene un nivel del 0,15-0,30%.

El Compuesto 11, un precursor de la impureza del Compuesto 3 en el DS, tampoco se detectó como se esperaba debido a que el THF, la razón para el Compuesto 1,4-bis((3-(1-propil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil)tio)butano, fue muy bajo.

En resumen, la calidad del Compuesto 8 en los lotes de aumento a escala fue mejor que la calidad del Compuesto 8 en los lotes preparados mediante el proceso del Ejemplo 1.

Ejemplo 5: Desarrollo del Procedimiento para la Purificación del Compuesto 1 en el Compuesto 8 en el Esquema 2

Este ejemplo describe la reducción de los niveles del Compuesto 1 en el Compuesto 8 como se muestra en el Esquema 2 y la mejora de su ensayo. Este procedimiento implica disolver el Compuesto 8 en 5 Vol de tolueno a 20-30° C y añadir 5 Vol de agua seguido de 3 lavados con 5 Vol de agua. Luego, la mezcla de tolueno se destila hasta 2,5 Vol en el reactor y se añaden 4 Vol de heptano para la cristalización. Se realizaron dos experimentos (Experimentos N° 2202 y 2203), el primero con tolueno puro y el segundo con IPA al 5% en tolueno. La purificación del Compuesto 1 es posible en este sistema porque el Compuesto 1 es más hidrófilo que el Compuesto 8 (es decir, el grupo hidroxilo se compara con el enlace doble) y, por lo tanto, es más soluble en agua o agua/IPA. La Tabla 17 resume los resultados.

Tabla 17. Nivel de Compuesto 1 en procedimiento de retrabajo de Compuesto 8

Sustancia relacionada	Ej. N° 2201 (Compuesto 8)	Ej. N° 2202 (retrabajo bruto)	Ej. N° 2203 (con 5% de IPA)
Compuesto 1	0.45%	0.30%	0.28%
Compuesto 7	<DL	<DL	<DL
Compuesto 9	0.08%	<DL	<DL
Compuesto 11	<DL	<DL	<DL
Compuesto 14	<QL	<DL	<DL
Desconocido total	0.33%	0.07%	0.07%
Imp. totales	0.78%	0.37%	0.35%
Ensayo	102.0%	101.8%	103.5%
Rendimiento	86%p/p	92% p/p	93% p/p

La Tabla 17 muestra que este procedimiento purifica eficazmente el Compuesto 1, reduciendo su nivel por un factor de 1,6 en el Compuesto 8, mejora el ensayo y proporciona un rendimiento razonable (>90%). La purificación del Compuesto 1 usando 5% de IPA/tolueno como solvente orgánico es ligeramente mejor para reducir los niveles del Compuesto 1 y el ensayo del Compuesto 8. El Compuesto 14 es una impureza que se encuentra en el Compuesto 8.

Adición de peróxido de hidrógeno en dos porciones

El peróxido de hidrógeno se usa para la oxidación en la segunda etapa de reacción del Compuesto 8. El intervalo de temperatura permitido de la adición de peróxido de hidrógeno es <58° C. Cuando la temperatura supera los 58° C, puede formarse una impureza de epóxido e hidrolizar a la impureza del Compuesto 4 y el ensayo puede reducirse. Durante la adición de peróxido de hidrógeno (en una porción como se describe en el Ejemplo 1, la temperatura subió a 68° C durante 5 min en el lote N° 2101, a pesar del hecho de que la adición fue muy lenta y llevó más de 1 h. Así, se cambió el modo de adición de peróxido de hidrógeno para resolver la elevación espontánea de temperatura dividiendo en dos porciones de 1,25 eq cada una y esperando que se liberara el calor acumulado entre las dos adiciones.

Cuando se representan en un gráfico de tiempo (minutos) frente a la masa de H₂O₂ añadida (g)/T_{reactor} (° C)/T_{camisa} (° C)/qr_{rtc} (W), la primera curva de adición de peróxido de hidrógeno muestra que el calor evolucionó al comienzo de la adición y permaneció constante hasta la finalización de la oxidación, que se produce después de la adición de 1 eq de peróxido de hidrógeno. La segunda evolución de calor comenzó después de aproximadamente 15 min, durante los cuales participaron 0,25 eq en la segunda oxidación. Este retraso es el resultado de la acumulación de calor. Un gráfico similar al de la segunda oxidación a la que se le añadieron 1,25 eq, la forma de la curva indica un comportamiento de reacción diferente en el que el calor se acumula y se retrasa su liberación (reacción catalítica). Este modo de adición es necesario para controlar mejor la temperatura de reacción y para evitar una reacción descontrolada que puede producirse si todo el reactivo de oxidación se hubiera añadido en una sola adición.

En los siguientes dos lotes de aumento a escala, la adición de peróxido de hidrógeno se realizó de la siguiente manera: la primera cantidad (1,25 eq) se añadió a una temperatura entre 35 y 55° C, mientras que la temperatura de reacción se mantuvo a 40° C y la segunda adición de peróxido de hidrógeno tuvo lugar justo después de finalizada la segunda etapa "mini exotérmica" (parte de la segunda oxidación ~20 min), luego se añadió a una temperatura entre 30-55° C. manteniendo la temperatura de reacción mantenida a 35° C. Estos dos lotes trabajaron sin ninguna desviación de temperatura.

Ejemplo 6: Paso 3 del Esquema 2: Pridopidina en bruto

En el Ejemplo 1, este paso es una reacción de reducción que usa ácido fórmico como donante de hidrógeno y paladio sobre carbono (Pd/C) como catalizador. Esta técnica de reducción se realiza a baja temperatura y con agua como solvente. La técnica de reducción es poco exotérmica. En el presente ejemplo, se optimizaron los volúmenes de agua y se usó Pd/C para proporcionar un proceso más eficaz con una cantidad menor de reactivo. Sin embargo, la mejora más significativa fue la simplificación del tratamiento que originalmente incluía dos intercambios de solventes que requerían tres destilaciones. El presente tratamiento también proporciona una mejor purificación del Compuesto 1. El presente tratamiento da como resultado pridopidina en bruto, que es una base libre con un sólido cristalino grande. Esta pridopidina bruta es más fácil de producir con alto rendimiento y tiene la misma pureza que el procedimiento del Ejemplo 1.

Preparación de base libre de pridopidina bruta - Procedimiento actual

La base libre de pridopidina bruta se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento: Se carga el Compuesto sólido 8 FB en el reactor seguido de 2,5 Vol de agua. La mezcla se enfría a $T_r=10^\circ\text{C}$ ($T_r<15^\circ\text{C}$). Se añaden gota a gota 0,7 Vol de FA manteniendo la $T_r < 20^\circ\text{C}$ (ligeramente exotérmica). La lechada se disuelve y se forma la sal de formiato del Compuesto 8. La mezcla se mantiene a 10°C ($T_r=5-15^\circ\text{C}$). El reactor se purga con nitrógeno y se carga 0,1% p/p de catalizador húmedo de Pd/C al 10%, seguido de otro lavado con nitrógeno (adición ligeramente exotérmica, $T_r<20^\circ\text{C}$, 0,08-0,12% p/p Pd/C N° 402). Cuando se finaliza la adición, la mezcla negra se calienta con buena agitación a 30°C para la reacción de reducción (sistema heterogéneo, $T_r=20-35^\circ\text{C}$). La mezcla se mezcla durante no menos de 3,5 h a 30°C hasta que finalice la reacción (el tiempo de reacción puede ser de 2-15 h debido a su estabilidad en estas condiciones). La conversión es analizada por IPC cuando la muestra se filtra del catalizador. La reacción se completa cuando el Compuesto 8 $\leq 0,50\%$. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtra para eliminar el catalizador y se lava con 2 Vol de agua a $T_r = 25-35^\circ\text{C}$. El filtrado se recoge en otro reactor con 5 Vol de tolueno. Las dos fases se mezclan y se enfrían a $T_r<15^\circ\text{C}$. Posteriormente, se añade lentamente hidróxido de sodio acuoso al 40% para ajustar el pH de la fase acuosa entre pH 11-14 y la solución se mezcla durante por lo menos 30 min a 30°C ($T_r \leq 40^\circ\text{C}$, $\sim 0,8$ Vol 40% de NaOH, pH ~ 13). Se detiene la mezcla para permitir que las fases se separen, proporcionando una fase acuosa de color amarillo transparente que se separa después de 20 min. Se realizan otros tres lavados con 5 Vol de agua a 30°C para purificar el producto (pH <11). En la última separación de fases, la interfase, si la hay, debe eliminarse. La mezcla de la reacción se enfría a 15°C ($T_r = 10-20^\circ\text{C}$) para la destilación al vacío. La mezcla transparente se destila al vacío cuando se reduce la presión a $P\leq 80$ mbar, la T_j se calienta cuidadosamente a $30-45^\circ\text{C}$ hasta que quedan 2-3,0 Vol de tolueno en el reactor ($T_c=0-5^\circ\text{C}$, $T_r=15-45^\circ\text{C}$, $T_j\leq 65^\circ\text{C}$, destilación espumosa mientras quede agua en la mezcla de la reacción). Una vez completada la destilación al vacío, se añaden 4 volúmenes de n-heptano a $30-40^\circ\text{C}$ para formar una lechada. La lechada se calienta a $45-55^\circ\text{C}$ y se mezcla para disolución. La solución amarilla transparente se enfría a 42°C y se mezcla durante 4 h para la cristalización (si la lechada sigue siendo transparente después de 1 h, se requiere sembrado). La lechada densa se enfría a 0°C durante 4 h y se agita durante no menos de 4 h. El sólido se filtra y se lava con 2 Vol de n-heptano para eliminar la costra, si la hay, del reactor. La torta húmeda se seca al vacío ($P<50$ mbar) a 40°C a peso constante (aproximadamente 2-4 h).

Ejemplo 6.1: Paso de pridopidina bruta**Cantidad de catalizador en la reducción**

El ejemplo 1 usa catalizador de Pd/C al 15% p/p para la reducción. Anteriormente, cuando se intentaba reducir la cantidad de catalizador, la reacción avanzaba más lentamente y no se producía la conversión completa hasta pasadas las 22 horas. Se necesita un catalizador más eficaz para reducir la cantidad de catalizador usado en beneficio del medio ambiente y para minimizar los costes asociados con el proceso. La Tabla 18 muestra los datos resultantes de realizar el método con catalizadores de diferentes fuentes.

Tabla 18: Ajuste de catalizador de Pd/C para estudio de reducción, carga y temperatura

Ej. Nº	Tipo de catalizador	% p/p de catalizador	Temp	Conversión
2301	Sigma 10%Pd/C	7.5%	50°C	2.3% después de 1h 2.4% después de 4h 4.3% durante la noche
2302	Sigma 10%Pd/C	15%	30°C	76.0% después de 2h 99.9% después de 3.5h
2303	Sigma 10%Pd/C	15%	40°C	99.9% después de 2.5h
2304	JM tipo 425 5% Pd/C	10%	40°C	13.2% después de 4.5h 30.3% durante la noche

(continuación)

Ej. Nº	Tipo de catalizador	% p/p de catalizador	Temp	Conversión
2305	JM tipo 487 10% Pd/C	5%	40°C	8.8% después de 1h 12.9% después de 4h 38.8% durante la noche
2306	JM tipo 487 5% Pd/C	10%	40°C	21.3% después de 4.5h 44.5% durante la noche
2307	JM tipo 402 10% Pd/C	5%	40°C	24.3% después de 1h 39.1% después de 4h 65.5% durante la noche
2308	JM tipo 402 10% Pd/C	10%	40°C	99.9% después de 50min
2309	JM tipo 402 10% Pd/C	10%	50°C	99.9% después de 50min
2310	JM tipo 402 10% Pd/C	8%	40°C	99.9% después de 2.5h

La Tabla 18 anterior muestra que la carga de catalizador afecta a la velocidad de reacción más que un aumento de la temperatura; sin embargo, la temperatura sigue acelerando la reacción. Una reacción realizada en las condiciones del Ejemplo 1 se completó después de 3,5 h a 30° C con 15% p/p de catalizador. Sin embargo, después de cambiar el catalizador al catalizador tipo 402 de Johnson Matthey (JM) más eficiente (disponible de Johnson Matthey PLC), la reacción se completó después de 2,5 horas a 40° C con solo un 8% p/p de catalizador (Experimento N° 2310). Cuando la temperatura de reacción y el tipo y la cantidad de catalizador no están optimizados, es posible que la conversión no alcance su valor más alto. En este caso, el tiempo no será la acción correctora.

Se recomienda usar un 8% p/p de catalizador JM tipo 402 húmedo del 50% de Pd/C al 10% a 30-40° C durante no menos de 2,5 horas y analizar la conversión por IPC. Si la conversión es menor del 99,5%, se recomienda muestrear cada hora para ver el progreso de la reacción. Si dos resultados de IPC seguidos son iguales, puede añadirse más catalizador.

Mejorar el rendimiento de pridopidina-FB cambiando el modo de adición de reactivos:
En el Ejemplo 1, la adición de FA se completa a 30-40° C y el tiempo de reacción y los rendimientos aislados no fueron consistentes ni se optimizaron. Se asumió que la adición de FA no es óptima. Sin pretender estar limitados por la teoría, esto puede explicarse por el hecho de que la reacción de reducción necesita tanto FA como donante de hidrógeno como Pd/C como catalizador simultáneamente. La presencia del catalizador en la mezcla cuando solo existe una parte del FA puede crear una reacción secundaria que puede disminuir el rendimiento. Por tanto, se sugirió poner toda la cantidad de FA junto con el catalizador a temperatura fría y calentarlo lentamente hasta la temperatura de reacción. Esta técnica de adición se llama "adición en frío". La Tabla 19 resume estos experimentos.

Tabla 19: Experimentos de adición en frío de pridopidina bruta

Nº de Ej.	Modo de adición	Condición de reacción	Tasa de reacción (% de pridopidina)	Fin de reacción	Rendimiento
2311	Experimento de referencia: Se añadió el Compuesto 8 a TA Se añadió Agua+0.2 Vol de FA a TA Se añadió Pd/C a TA Se añadieron 0.5 Vol de FA gota a gota	40°C 10% Pd/C	1h 55.9% 2 h 86.2% 2.5 h 100%	2.5 h Compuesto 8 es ND	83%
2312	Adición en frío: Se añadió el Compuesto 8 a TA Se añadió agua a TA Se añadieron 0.7 Vol de FA a 15°C Se añadió Pd/C a 9°C Calentar a 20°C	20°C 10% Pd/C	1 h 9.1% 2 h 21.8% 3 h 30.5% 4 h 44.6% 5 h 72.1% 6 h 97.1%	6 h Compuesto 8 es 0.2%	92%

(continuación)

Nº de Ej.	Modo de adición	Condición de reacción	Tasa de reacción (% de pridopidina)	Fin de reacción	Rendimiento
2313	Adición en frío: Se añadió Compuesto 8 a TA Se añadió agua a TA Se añadieron 0.7 Vol de FA a 20°C Se añadió Pd/C a 10°C Calentar a 30°C	30°C 10% Pd/C	1 h 24.8% 2 h 65.3% 2.5 h 95.3%	2.5 h Compuesto 8 es 0.8%	91%
2314	Adición en frío: Se añadió Compuesto 8 a TA Se añadió agua a TA Se añadieron 0.7 Vol de FA a 21 °C Se añadió Pd/C a 10°C Calentar a 30°C	30°C 10% Pd/C	1.1 h 35.7 % 2 h 76.4% 2.5 h 98.9% agitación durante la noche 99.3%	2.5 h Compuesto 8 es 0.10%	90%
2315	Adición en frío: Se añadió Compuesto 8 a TA Se añadió agua a TA Se añadieron 0.7 Vol de FA a 19°C Se añadió Pd/C a 10°C Calentar a 25°C	25°C 10% Pd/C	3.5 h 30.3 % 5.5 h 66.8% Agitación durante la noche 98.8%	Compuesto 8 es 0.14%	88%

La Tabla 19 muestra claramente que las adiciones en frío elevan el rendimiento en un 6-9% en comparación con el experimento de referencia (Experimento N° 2311). De acuerdo con el Experimento N° 2313, la reacción tardó 2,5 horas en terminar a 30° C. El Experimento N° 2314 tuvo condiciones de reacción idénticas a las del Experimento N° 2313 y tuvo resultados cinéticos y de rendimiento consistentes. Se esperaba que la reacción fuera más lenta a 25° C y 20° C en comparación con una temperatura más alta. La reacción también fue estable durante la noche. Con un rendimiento del 88-92% y una pérdida mecánica del 7% (como se ha descrito anteriormente), el equilibrio de masa puede estar cerca del 100%.

“Impureza de pridopidinio” (Compuesto 15), un subproducto del paso de reducción

Los beneficios de la adición en frío y la temperatura de reacción sobre el rendimiento son ahora claros. Tener una mejora del rendimiento del 7-9% a baja temperatura en comparación con la alta temperatura planteó la cuestión de cuál es el subproducto responsable de esta pérdida de rendimiento. La reacción se realizó en condiciones de temperatura de estrés para investigar esta cuestión.

En el Experimento N° 2316 todos los reactivos se pusieron a TA de acuerdo con el procedimiento habitual y la mezcla de la reacción se calentó a reflujo. Se tomó IPC (por HPLC) para analizar el perfil de pureza. Los resultados se resumen en la Tabla 20.

Tabla 20: Perfil de pureza del Experimento N° 2316 (% de área) durante la reducción en condición de reflujo

Tiempo	Tj (°C)	Tr(°C)	pridopidina C.P	Compuesto 8	Compuesto 15
0	26	21	0.04%	99.08%	0.19%
1 h	110	79	75.31%	17.77%	6.08%
2.5 h ¹	110	75	78.68%	14.27%	6.24%
5 h ²	110	72	81.64%	11.12%	6.35%
6 h	110	80	93.49%	<QL	5.63%
Fase orgánica	31	30	98.55%	0.16%	0.18%
Fase acuosa	31	30	2.18%	ND	96.74%
Antes de des.	30	30	98.88%	0.15%	0.03%
Bruto seco	C.P=99.2%, Ensayo=99.1%, I=85%			<QL	ND
1 Después 2.5 h la tasa de reacción era lenta, se añadieron 0.25 Vol de FA.					
2 Después 5 h se añadieron 0.25 Vol de FA y 3% de Pd/C para finalizar la reacción.					

La Tabla 20 muestra que durante esta reacción de reducción, en condiciones de reflujo, se formó el Compuesto 15 y se incrementó hasta ~5-6% del área durante la reacción. El compuesto 15 se extrae completamente en la fase acuosa durante los lavados con agua y no se detectó en el producto seco aislado. El rendimiento aislado (85%) muestra que la reacción es estable a alta temperatura,

El compuesto 15 puede encontrarse solo en la fase acuosa después de la basificación. Sin querer estar limitados por la teoría, su formación puede explicarse de la siguiente manera: cuando la mezcla de FA/Pd/C no puede suministrar suficiente hidruro para mantener el ritmo de reducción, el Pd/C puede desprotonar el derivado de tetrahidropiridina (Compuesto 8) para dar el derivado de piridinio aromático (Compuesto 15). Esto puede ocurrir si la reacción comienza con todo el Pd/C pero solo el 28% del FA (como en el proceso original) o cuando parte del FA escapa del reactor en condiciones de ebullición (como en el Experimento N° 2316). En el presente procedimiento de adición en frío, el Pd/C está con el FA desde el principio y, por lo tanto, forma hidruro con FA (que reduce el doble enlace del Compuesto 8) y no está disponible como catalizador para la aromatización del Compuesto 8 para formar el derivado de piridinio.

En resumen, el proceso de pridopidina bruta que usa el modo de "adición en frío" puede ofrecer consistentemente rendimientos elevados de entre el 80 y el 95%. El rendimiento está influenciado por reacciones secundarias que se relacionan con la temperatura de reacción y la disponibilidad de FA. La principal reacción secundaria es la aromatización del Compuesto 8 al Compuesto 15 de pridopidinio. No existe ningún problema de calidad con respecto al Compuesto 15 ya que se elimina con los lavados con agua.

Ejemplo 6.2: Pridopidina bruta - Desarrollo de tratamiento

Después de la reducción, se precipita pridopidina HCl añadiendo HCl/IPA a la solución de base libre de pridopidina en IPA en el proceso del Ejemplo 1. Antes de eso, se completa un intercambio de solvente de tolueno a IPA mediante 3 destilaciones al vacío consecutivas. La cantidad de tolueno en la solución de IPA afecta al rendimiento y se fijó en no más del 3% (IPC por método GC). La precipitación espontánea produce cristales finos con PSD amplia. Para reducir la PSD, el Ejemplo 1 logra la adición de HCl/IPA en dos ciclos con un perfil de enfriamiento/calentamiento.

El proceso actualizado es ventajoso para cristalizar la base libre de pridopidina sobre el procedimiento del Ejemplo 1 por dos razones.

Primero, simplifica el tratamiento del producto bruto porque no se requiere el cambio de tolueno a IPA. La base libre de pridopidina se cristaliza a partir del sistema tolueno/n-heptanos. Solo se necesita una destilación al vacío de tolueno (en comparación con las tres del tratamiento del Ejemplo 1) para eliminar el agua y aumentar el rendimiento.

En segundo lugar, para controlar las propiedades físicas de pridopidina-HCl. La base libre de pridopidina es un material de partida mucho mejor para el paso de cristalización final en comparación con la sal de HCl de pridopidina porque se disuelve fácilmente en IPA, lo que permite una filtración absoluta suave (0,2μ) requerida en el paso final de la fabricación de API.

Cristalización de base libre de pridopidina en sistema tolueno/n-heptano

En primer lugar, se probó la cristalización de la base libre de pridopidina en una mezcla de tolueno/n-heptano para encontrar la proporción adecuada para maximizar el rendimiento. Para obtener la base libre de pridopidina, se alcalinizó pridopidina-HCl en un sistema agua/tolueno con NaOH (ac) a $\text{pH} \geq 12$. Dos lavados más con agua de la fase de tolueno llevaron el pH de la fase acuosa a ≤ 10 . La adición de n-heptano a la solución de tolueno dio como resultado la precipitación de la base libre de pridopidina. La Tabla 21 muestra datos de los experimentos de cristalización de tolueno/n-heptano.

Tabla 21: Sistema de cristalización de tolueno/n-heptano

Ej. Nº	sistema de tolueno/n-heptano	Temp y tiempo de Filtración	Rendimiento	Licor madre	Restos en el reactor	Equilibrio de masa
2401	3Vol/4Vol	10°C durante la noche	77%	12.0%	5.6%	95%
2402	2Vol/6Vol	10°C 2hr	84%	13.5%	2.1%	100%
2403	3Vol/6Vol ¹	10°C durante la noche	80%	15.5%	4.5%	100%
2404	3Vol/9Vol	10°C durante la noche	80%	12.0%	5.5%	98%
2405	3Vol/6Vol	10°C durante la noche	88%	6.9%	3.1%	98%
2406	2Vol/4Vol	0°C durante la noche	89%	5.3%	2.3%	97%
¹ Añadir lavados con 10% de NaCl (ac)						

La Tabla 21 muestra que no se perdió la base libre de pridopidina durante las extracciones porque los equilibrios de masa están cerrados por completo ($>95\%$, la desviación de masa del 0-5% puede referirse a pérdida mecánica). Sin embargo, el rendimiento se ve afectado por la proporción de tolueno/n-heptano y los volúmenes totales, la temperatura de enfriamiento y el tiempo de mezclado a baja temperatura. El factor que afecta más significativamente al rendimiento es la relación tolueno/n-heptano. El mejor rendimiento se obtiene de la proporción 1:2 presentada en el Experimento N° 2405 y el Experimento N° 2406, en dos volúmenes totales diferentes. Cuando se había usado más heptano en proporción 1:3, se obtuvo un rendimiento menor debido a que los volúmenes totales son mayores (Experimento N° 2402). Además, cantidades más altas de heptano provocan la precipitación en las paredes del reactor y hacen que la lechada se vuelva viscosa.

Efecto del pH durante la adición de NaOH acuoso

Se usa la solución acuosa de NaOH para neutralizar el ácido fórmico y crear una base libre de pridopidina soluble en tolueno a partir de la sal de ácido (formiato de pridopidina). Durante la adición exotérmica de la solución acuosa de NaOH, la pridopidina comienza a precipitar a $\text{pH} = 7-8$ pero se disuelve inmediatamente en la fase de tolueno.

En el Experimento N° 2301, se llevó a cabo la neutralización hasta que el pH fue de 9 y el rendimiento cayó drásticamente al 12,4% y se encontró un 58,4% de pridopidina en todos los lavados con agua recogidos. Por lo tanto, se debería añadir NaOH para obtener un pH mayor de 10. Si se añade más NaOH y el pH excede 14, se requerirán más lavados con agua para bajar el pH de nuevo a $\text{pH}=9-10$, que es el pH más eficaz para precipitar la base de pridopidina. Demasiados lavados también pueden influir negativamente sobre el rendimiento y producir más residuos.

Niveles del compuesto 1 en pridopidina bruta

Hay una necesidad de diseñar un tratamiento que purifique la impureza del Compuesto 1.

Tabla 22: Nivel de impureza de Compuesto 1 en etapa bruta (Experimento 2407)

Etapas	pridopidina [% de área]	Compuesto 8 [% de área]	Compuesto 1 [% de área]	Compuesto 4 [% de área]
Después de filtración de catalizador y adición de NaOH	96.29%	0.04%	1.3%	0.16%
Extracción I (fase acuosa, f=13)	98.66% (< DL)	< DL (< DL)	0.89% (23.0%)	0.16% (<DL)
Extracción II (fase acuosa, f=11)	99.28% (19.71%)	< DL (< DL)	0.51% (16.8%)	0.16% (<DL)
Extracción III (fase acuosa, f=9)	99.77% (71.54%)	< DL (< DL)	0.22% (7.44%)	0.16% (<DL)
Producto final	99.68%	< DL	0.18%	0.15%
Licor madre	100%	< DL	< DL	< DL

La Tabla 22 muestra los niveles de impurezas en todas las etapas del producto bruto.

Los lavados con agua de la fase de tolueno extraen eficazmente el Compuesto 1 como lo demuestra el nivel del Compuesto 1 antes (1,3%) y después (0,22%) de los lavados. Por lo tanto, se añaden 3 lavados a la fase de tolueno para reducir el nivel del Compuesto 1.

Adición de destilación a la pridopidina bruta durante el tratamiento

Después de este procedimiento de tratamiento y de la reacción de reducción, los volúmenes de tolueno deben ser adecuados para las extracciones (5 Vol) y el procedimiento de precipitación (2-2,5 Vol). Por lo tanto, es necesaria la reducción del volumen de la fase de tolueno.

Tabla 23: Efecto de la adición de destilación sobre el rendimiento

Nº de experimento	procedimiento	Rendimiento
2302	Sin destilación	77%
2303	Destilación al vacío a 2.5Vol	90%
2310	Destilación al vacío a 2.5Vol	88%
2408	Destilación al vacío a 2.5Vol	91%

La Tabla 23 muestra que el rendimiento mejoró mucho después de añadir un paso de destilación al vacío. La destilación de tolueno no solo redujo el volumen total sino que también eliminó agua y, como resultado, aumentó el rendimiento. La destilación se realizó en las siguientes condiciones: $T_j < 70^\circ \text{C}$, $P < 80 \text{ mbar}$ y $T_c = 0^\circ \text{C}$. La destilación debe iniciarse desde baja temperatura ($T_r = 10\text{-}20^\circ \text{C}$) y la temperatura de la camisa debe incrementarse lentamente. En estas condiciones, la T_r durante la destilación estará entre 15 y 45°C . El volumen final de tolueno en el reactor después de la destilación debe ser de 2 a 2,5, luego pueden añadirse 4 volúmenes de heptano y puede emplearse un perfil de enfriamiento para obtener el máximo rendimiento y cristales grandes.

Ejemplo 7: Desarrollo del procedimiento de purificación del Compuesto 1 en base libre de pridopidina

El presente ejemplo describe la reducción de los niveles del Compuesto 1 en la base libre de pridopidina. Este procedimiento consiste en disolver pridopidina FB en 5 Vol de tolueno a $20\text{-}30^\circ \text{C}$, se añaden 5 Vol de agua y después del mezclado se separan las fases y se lava la fase orgánica tres veces con 5 Vol de agua. Luego se destila la mezcla de tolueno hasta 2,5 Vol en el reactor y se añaden 4 Vol de heptano para cristalizar. El Experimento Nº 2501 se completó usando este procedimiento. La Tabla 24 resume los resultados.

Tabla 24: Nivel de Compuesto 1 en procedimiento de retrabajo de pridopidina bruta

Sustancia relacionada	Nº de experimento 2502 (Bruto)	Nº de experimento 2501 (Retrabajo bruto)
Compuesto 1	0.29%	0.17%
Compuesto 4	0.22%	0.16%
Compuesto 8	<DL	<DL
Cada uno desconocido	0.05%	0.05%
Imp. totales	0.51%	0.33%
Ensayo	98.9%	99.2%
Rendimiento	94%p/p	94% p/p

La Tabla 24 muestra que este procedimiento purifica eficazmente el Compuesto 1 (factor de 1,7) y el Compuesto 4 (factor de 1,4).

Ejemplo 8: Paso 4 en el Esquema 2: Proceso de clorhidrato de pridopidina

Este ejemplo analiza el paso usado para formular pridopidina-HCl a partir de pridopidina bruta. La etapa correspondiente en el Ejemplo 1 fue parte de la última (tercera) etapa en la que se obtuvo pridopidina-HCl directamente del Compuesto 8 sin aislamiento de pridopidina bruta. Para controlar mejor las propiedades físicas de pridopidina-HCl, es preferible comenzar con una base libre de pridopidina bien definida que permita el control de la cantidad exacta de HCl e IPA.

Preparación de pridopidina-HCl - Procedimiento actual

Se preparó pridopidina-HCl de acuerdo con el siguiente procedimiento: Se cargó pridopidina bruta sólida en el primer reactor seguido de 8 Vol de IPA (no más de (NMT) un 0,8% de agua por KF) y la mezcla se calentó a Tr=40-45° C. (disolución a Tr=25-28° C). Luego, la mezcla se filtró a través de un filtro de 0,2 µm y se transfirió al segundo reactor (de cristalización). El primer reactor caliente se lavó con 3,8 Vol de IPA. El lavado se transfirió a través del filtro al segundo reactor. Se elevó la temperatura a 65-67° C y se añadieron a la mezcla 1,1 eq de IPA/HCl (1,1 eq de HCl, de solución IPA/HCl 5N, 0,78 v/w). La adición de IPA/HCl a la base libre es exotérmica; por lo tanto, se realizó lentamente y la temperatura se mantuvo a Tr=60-67° C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 15 min y se midió el pH (pH≤4). Si era necesario ajustar el pH, son opcionales 0,2 eq de HCl (de una solución de IPA/HCl 5 N) l. Al final de la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora a Tr = 66° C para iniciar la sedimentación. Si la sedimentación no comienza, es opcional la siembra con cristales de clorhidrato de pridopidina al 0,07% a esta temperatura. La reproducción de los cristales se realizó agitando durante 2,5 horas a Tr = 64-67° C. La línea de adición de HCl se lavó con 0,4 vol de IPA para dar ~13 Vol de solución. La mezcla se enfrió a Tr = 0° C. El sólido se filtró y se lavó con 4,6 Vol de IPA enfriado a LT 5° C. El secado se realizó al vacío (P<) a 30-60° C hasta peso constante: Se obtuvo pridopidina seca-HCl como un sólido blanco.

Purificación del compuesto 4 durante el proceso de pridopidina-HCl

Se ha observado una relación entre la alta temperatura en la reacción de reducción y los altos niveles de impureza del Compuesto 4. Una reducción a 50° C lleva a un 0,25% del Compuesto 4. Por esa razón, el proceso del Ejemplo 1 limita la temperatura de la reacción de reducción a 30±5° C, ya que este es el paso final y el nivel del Compuesto 4 no debe ser superior a 0,15%. El presente proceso tiene otra etapa de cristalización mediante la cual puede purificarse el Compuesto 4.

Tabla 25 Nivel de impureza de Compuesto 4 en etapas de pridopidina bruta y pridopidina-HCl

Nº de experimento	Nivel de Compuesto 4 en el producto bruto	Seguido por Experimento de crist. Nº	Nivel de Compuesto 4 en la crist
2601	0.20%	OM-373	0.07%
2310	0.11%	OB-1337	0.05%
2408	0.12%	OB-1338	0.05%

La Tabla 25 muestra que el procedimiento de pridopidina-HCl produjo el Compuesto 4 por un factor de aproximadamente 3. Esto significa que la reacción de reducción en la etapa bruta puede realizarse a una temperatura alta para proporcionar un nivel de no menos del 0,2%, que es un nivel aceptable.

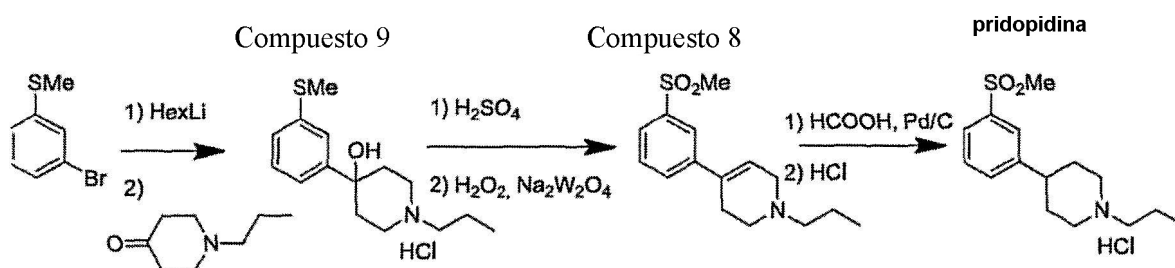
Ejemplo 9: Eliminación de THF en el Compuesto 9 para controlar el Compuesto 11 y el Compuesto 3 posterior en el proceso para elaborar pridopidina

En el proceso del Ejemplo 1, se descubrió que una impureza, específicamente el Compuesto 3, se originaba a partir del THF presente en el paso 2 (formación del Compuesto 8) del proceso de pridopidina. El ejemplo 9 proporciona un proceso que elimina el THF en el paso 1.

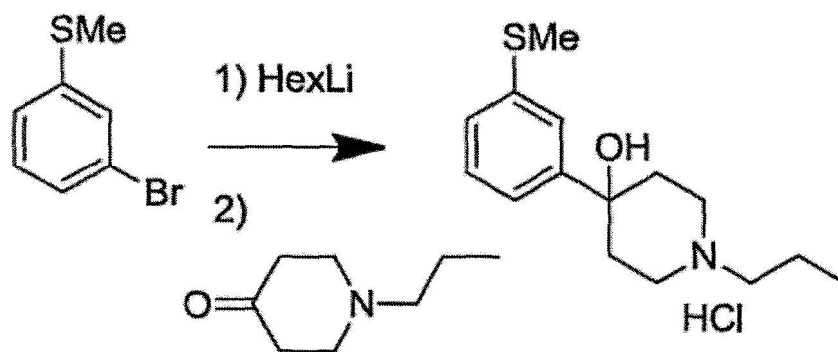
El método modificado para el paso 1 proporciona un producto con un perfil de impurezas igual o mejorado y menos del 0,20% de la impureza del Compuesto 11 en el Compuesto 8. Además, la impureza del Compuesto 3 formada en el paso final, que se origina en el Compuesto 11, debe estar bien por debajo del 0,15% usando el Compuesto 8 intermedio del proceso modificado.

El proceso de este Ejemplo para producir pridopidina se detalla a continuación en el Esquema 7:

Esquema 7:

**Método del Ejemplo 1**

Sal de HCl del Compuesto 9

**Paso 1**

Cargar 3-bromotioanisol y THF a temperatura ambiente. Agitar y enfriar la solución por debajo de -70° C. Añadir 33% de hexil litio en hexanos por debajo de -70° C durante por lo menos 60 minutos y agitar a esta temperatura hasta que se apruebe la IPC. Añadir 1-propil-4-piperidona entre -75 y -35° C durante por lo menos 60 minutos y luego agitar la mezcla entre -60 y -30° C hasta que se apruebe la IPC. La mezcla de la reacción se inactiva en una mezcla preenfriada de HCl diluido y MTBE mientras se mantiene la temperatura por debajo de 0° C. Agitar la mezcla a 0±10° C durante por lo menos 30 minutos. Filtrar la mezcla de la reacción y lavar los cristales con MTBE.

Eliminación y control de THF por destilación al vacío de agua ácida/fase de producto

El objetivo es eliminar la mayor cantidad posible de THF del producto Compuesto 9 mediante destilación al vacío de la fase de agua ácida/Compuesto 9 que resulta después de inactivar la mezcla de la reacción.

Aquí se realizaron tres experimentos, lotes 2601, 2602 y 2603. Los tres experimentos se realizaron en una escala de 3 l. La configuración fue seguir el método original (Ejemplo 1) y 3-bromotioanisol litiado seguido de la adición de piperidona y luego inactivar la mezcla de la reacción en una mezcla de agua/HCl/MTBE. El producto, el

Compuesto 9, se disolvería en agua calentando ligeramente la mezcla de dos fases y la mayor parte del THF se eliminó simplemente separando la fase acuosa de la fase orgánica. Esto proporciona una ventaja adicional ya que muchas de las impurezas orgánicas que no contienen aminas se eliminan eficazmente con la fase de MTBE. Por ejemplo, usando este enfoque el hexano, el bromuro de hexilo y el tioanisol se eliminan en gran medida antes de la cristalización. Los experimentos se resumen en la Tabla 26, a continuación.

Tabla 26: Experimentos para la eliminación de THF por destilación al vacío

Lote	Tratamiento experimental
2601	se trató 3-bromotioanisol con hexillitio al 33% en THF por debajo de -70° C. Cuando se hubo completado la reacción, se dosificó 1-propil-4-piperidona mientras se mantenía la temperatura por debajo de -35° C. Después de que IPC mostrara una conversión de más del 83% (área) del Compuesto 9, la mezcla se inactivó con una mezcla de agua/HCl/MTBE preenfriada. Luego, la lechada resultante se calentó a 50° C. Se añadió agua adicional y la mezcla se calentó a 57° C hasta que todos los sólidos estuvieron en solución. La fase orgánica superior se descartó y la fase acuosa se dejó a 45° C durante 22 horas y luego a temperatura ambiente durante 4 días adicionales. Luego, la fase acuosa se calentó de nuevo. El THF se eliminó por destilación al vacío. Se produjeron algunos golpes y espuma durante la destilación. Cuando se hubieron eliminado por destilación ~250 ml de THF/agua, la mezcla se enfrió y se trató con hidróxido de sodio para obtener el Compuesto 9 de base libre, que se extrajo posteriormente en MBTE y se cristalizó mediante la adición lenta de HCl.
	Resultado Nivel de THF antes de la destilación: 0,5 % p/p Nivel de THF después de la destilación: No detectado. Pureza por HPLC: 98,5% Sin desear estar limitados por la teoría, este nivel muy bajo de THF ya presente antes de la destilación fue provocado por el largo tiempo estacionario después de la inactivación. Sin embargo, muestra que el THF puede eliminarse de manera efectiva por destilación de la fase de agua ácida. La filtración del producto no fue muy rápida y se consideró similar a lo que se ha visto antes en esta escala, es decir, no mucho mejor que lo que se ve en la planta piloto.
2602	Tratamiento experimental Este experimento se llevó a cabo usando los mismos procedimientos que el Lote 2601 hasta la inactivación y posterior eliminación de MTBE. La lechada resultante después del enfriamiento rápido se calentó a 57° C para obtener todos los sólidos en solución. De manera similar al Lote 2601, se necesitó agua adicional. Se descartó la fase orgánica superior. La fase acuosa se recargó en el reactor y el THF se eliminó por destilación al vacío. Se produjeron algunos golpes y espuma durante la destilación. Cuando se hubieron recogido ~120 ml de THF/agua, la lechada se enfrió a 5°C y el producto se aisló por filtración. Los cristales se lavaron con agua.
	Resultado Nivel de THF antes de la destilación: 8,9 % p/p Nivel de THF después de la destilación: 0,5 % p/p Nivel de THF en compuesto aislado 9:195 ppm Pureza por HPLC: 99,6% Nivel del Compuesto 11 en el Compuesto 8 producido usando este material: Por debajo del límite de informe. La filtración y el lavado con agua se consideraron buenos. Esto también se refleja en el nivel muy bajo de THF en el material final. La pureza fue superior a cuando se cristalizó a partir de la fase de MTBE, principalmente porque las impurezas de elución temprana se eliminan de manera muy eficiente mediante la cristalización en agua.
2603	Tratamiento experimental Este experimento fue una repetición del Lote 2602 para verificar el método, con respecto a la pureza y el rendimiento de HPLC. La adición de 1-propil-4-piperidona se realizó usando un perfil de temperatura más directo, es decir, se realizó sin usar un aumento rápido de temperatura inicial para evitar la formación de la impureza de elución tardía que se identificó en el Lote 2602 como tioanisol alquilado. El tioanisol alquilado se forma por una reacción entre el tioanisol litiado y el bromuro de hexilo.
	Resultado Nivel de THF después de la destilación: 0,9% Pureza por HPLC: 99,8% Nivel del Compuesto 11 en el Compuesto 8 producido usando este material: Por debajo del límite de informe El método funcionó de manera similar tanto en el Lote 2603 como en el Lote 2602. El rendimiento fue ligeramente más alto en el Lote 2603.

Resultados y análisis:Nivel de THF y formación del Compuesto 3

La destilación al vacío proporciona un muy buen control del contenido de THF tanto durante el tratamiento como en el Compuesto 9 aislado. Un nivel bajo de THF en el material del Compuesto 9 aislado también asegura que la impureza del Compuesto 3 esté bajo control en el API final que se muestra cuando el material con una cantidad baja de THF se llevó al producto final.

El nivel exacto de THF que puede estar presente antes de la cristalización y el aislamiento es difícil de determinar porque existe una gran probabilidad de que los factores dependan del aumento a escala. Un nivel de no más del 1,0% de THF en la fase acuosa antes de la cristalización debe ser práctico de alcanzar y lo suficientemente bajo para garantizar que las impurezas del Compuesto 11 y el Compuesto 3 estén bajo control. En los experimentos de laboratorio, un nivel de entre el 0,5 y el 0,9% de THF en la fase acuosa dio como resultado un nivel muy bajo de Compuesto 11 en el Compuesto 8 y el posterior nivel bajo de Compuesto 3 en pridopidina.

Ejemplo de rendimiento y pureza

El perfil de pureza del Compuesto 9 aislado fue mejor al realizar la cristalización a partir de agua (Lote 2602 y Lote 2603; ambos tenían purezas de más del 99,5%) en comparación tanto con la cristalización en agua/mezcla de MTBE (pureza del 98,5%) como MTBE puro (Lote 2601; la pureza fue del 98,5%). La principal mejora es la eliminación de impurezas polares/de elución temprana. El rendimiento del presente método puede ser ligeramente inferior porque habrá una pequeña pérdida de material en el licor madre. La solubilidad estimada del Compuesto 9 en el licor madre a 5-20° C es del 0,8-0,9% (Lote 2602 y Lote 2603). En el método actual esto correspondería a un 4-5% del material que se pierde. Esto se considera una pérdida aceptable debido a la pureza mejorada del Compuesto 9.

Método para gran escala

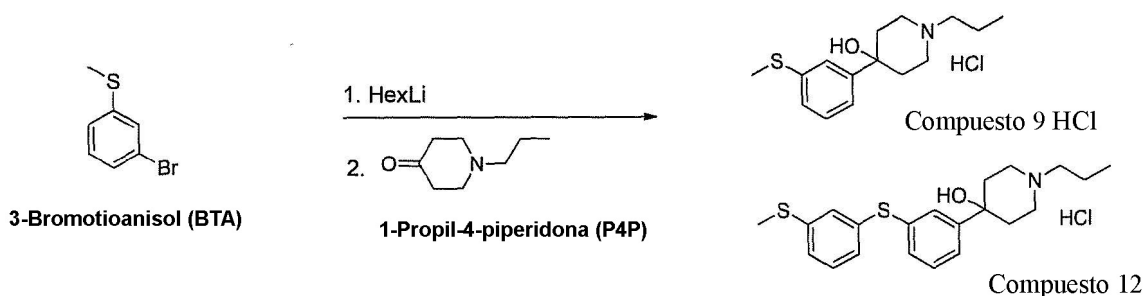
Cargar 3-bromotioanisol y THF a temperatura ambiente. Inertizar cuidadosamente el sistema y mantenerlo inertizado hasta que se inactive. Agitar y enfriar la solución por debajo de -70° C. Añadir 33% de hexil litio en hexanos por debajo de -70° C (máximo -60° C) durante por lo menos 60 minutos y agitar a esta temperatura durante por lo menos 30 min y luego hasta que IPC muestre una conversión de no menos del 99,5%. Añadir 1-propil-4-piperidona a una temperatura de -75 a -35° C durante por lo menos 60 minutos (se debe tener cuidado para evitar un aumento rápido de la temperatura al comienzo de la adición, ya que se ha demostrado que esto puede provocar la alquilación de la especies litiadas con bromuro de hexilo, ver el lote 2602 y el lote 2603) y luego agitar la mezcla a -60 a -30° C durante por lo menos 30 minutos y luego hasta que IPC muestre una conversión no menor del 83,0%. Inactivar la mezcla de la reacción en una mezcla de agua, HCl y MTBE premezclada y preenfriada (0-10° C) manteniendo la temperatura por debajo de 20° C. El producto cristalizará aquí. Calentar la mezcla a 55±5° C y agitar vigorosamente durante 15 min. La mezcla se separa en dos capas transparentes sin sólidos. Si no se pueden lograr soluciones/capas transparentes, puede cargarse agua adicional. Dejar que las capas se separen y transferir la capa acuosa inferior a otro reactor. Filtrar la mezcla de la reacción y lavar los cristales con agua. El licor madre puede circular. El material c-seco se usa tal cual en el paso siguiente.

Conclusión

El THF es controlable en el paso 1 por destilación al vacío de la fase que contiene el producto acuoso después de la inactivación. Esto permite un método fácil y robusto para controlar también la formación del Compuesto 11 y la correspondiente impureza del Compuesto 3 en el API final.

Ejemplo 10: Cambiar el modo de adición de 3BTA y HexLi en el Ejemplo 1

La siguiente reacción (como se describe en el Ejemplo 1) proporciona el Compuesto 9 pero también el producto secundario Compuesto 12, Esquema 8



La Tabla 27 proporciona ejemplos de los niveles del Compuesto 12 en el Compuesto 9-HCl.

Tabla 27: Niveles de Compuesto 12 en Compuesto 9-HCl en producción

Lote	Compuesto 12 (área-%) Límite ≤ 1.20
2701 (25 kg)	0.53
2702(100 kg)	0.60
2703 (100 kg)	0.55 - 0.62
2704 (100 kg)	0.91 - 1.20
2705 (40 kg)	0.46 - 0.84

La Tabla 27 muestra altos niveles del Compuesto 12 en los experimentos.

Se descubrió que hay una correlación entre el tiempo de litiación y los niveles del Compuesto 12, específicamente, a mayor tiempo de litiación, mayor contenido de Compuesto 12 en el Compuesto 9.

Se realizó un estudio de laboratorio para comprender la razón del alto nivel del Compuesto 12 en el Compuesto 9-HCl.

Tabla 28: Adición normal (3BTA a HexLi/THF)

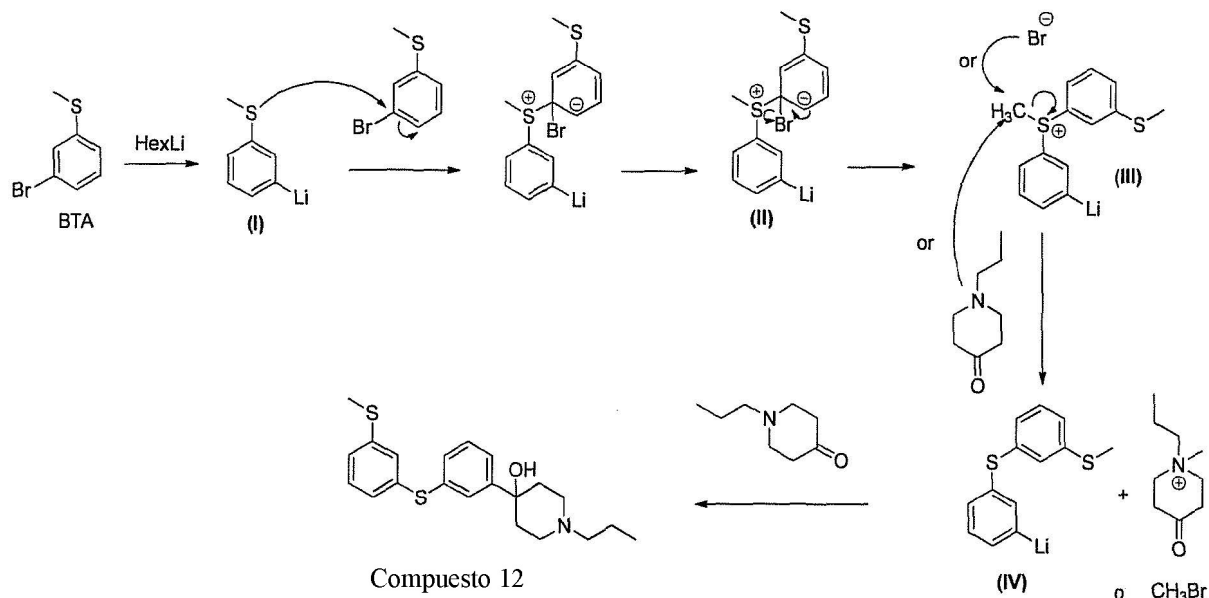
Nº de experimento	HexLi eq.	Temp (°C)	Tiempo de adición de HexLi (h)	Tiempo de retención (h)	Compuesto 12 (área-%)
2801	1.08	-73 a -71	1.3	1	0.44
2802	1.05	-75 a -71	3	20	0.49
2803	1.07	-40	1	0.5	1.95
2804	0.86	-78 a -73	12	11	1.50
2805	1.01	-80 a -74	18.5	0.5	1.07
2806	1.07	-72 a -71	8	1	0.92
2807	1.07	-79 a -62	5 porciones en 1 h	1	0.34
2808	1.07	-76 a -58	3 porciones en 1 h	1	0.28

La Tabla 28 muestra que en el proceso estándar (adición de 3BTA a HexLi/THF), se encontraron altos niveles del Compuesto 12 en el Compuesto 9-HCl en diferentes condiciones. Se encontraron niveles altos cuando la temperatura era alta (Experimento Nº 2803), cuando había escasez de HexLi (Experimento Nº 2804) y cuando se empleaba un tiempo prolongado de adición de HexLi.

Estos resultados llevaron a sugerir que el mecanismo que lleva a la formación del Compuesto 12 es el mecanismo de S_NAr .

Mecanismo de reacción

Como los cambios simples descritos anteriormente, es decir, lavados extractivos o recristalización de la base libre, no eran una opción para resolver el problema, se evaluó otra opción para examinar el mecanismo de reacción previamente desconocido y suprimir el Compuesto 12 en la síntesis.

Esquema 9: Mecanismo de S_NAr 

BTA reacciona con hexillitio para dar (I). La especie litiada luego experimenta una sustitución nucleófila aromática con la segunda molécula de BTA para formar el compuesto (II), también llamado producto intermedio de Meisenheimer. La desmetilación por ataque de nucleófilos sobre el compuesto (III) podría ser de la fracción bromuro o amina de 1-propil-4-piperidona y dar como resultado el compuesto (IV). La última transformación para dar el Compuesto 12 es la adición del compuesto de especies litiadas (IV) con 1-propil-4-piperidona. En la bibliografía se encontró un artículo (Ebenezer 2014) que respalda el mecanismo propuesto.

Después de entender que la formación del Compuesto 12 está relacionada con el exceso de 3BTA sobre HexLi y que todo el HexLi está en el reactor y el 3BTA se añade en porciones durante un período de tiempo prolongado, se concluyó que la adición simultánea de 3BTA y HexLi, o la adición de HexLi a 3BTA (adición inversa) puede ser una solución para evitar la formación de altos niveles de Compuesto 12 durante la preparación del Compuesto 9.

Tabla 29. Adición inversa, condiciones y resumen de resultados

Entrada	Tiempo de adición de BTA (h)	HexLi eq.	Temp (°C)	IPC1 (%)	RRT 0.84 en licor madre (área%)	RRT 0.84 en Compuesto 9 (área%)	Compuesto 12 en licor madre (área-%)	Compuesto 12 en Compuesto 9 aislado	Ensayo (%)	Rendimiento (%)
1	1 h 10 min	1.07	-74		8.6	0	<0.05	0.01	n.d.	60
2	18 h	1.07	-76		13.5	0.09	0.05	0.06	97.7	67
3	18 h	0.97	-67 a -73	85.1	10	0.08	0	0.55	95.6	42
4	16 h	1.07	-70 a -76	99.1	6.7	0.07	0	0.16	98.0	69.1
5	4 h	1.07	-75					0.04		64
6	4 h	1.07	-50					0.65	78.2	64
7	10 h, 1 h tiempo de retención, agitación pobre	1.07	-70 a -55	79.4	17.5	0.52	0.15	2.13	n.d.	63
8	8 h	0.89	-76 a -80	82		0.05		0.13	n.d.	57
9	8 h, 2 h tiempo de retención	1.07	-78 a -80		5.4		< 0.05	0.15	n.d.	48
10	8 h	1.07	-84 a -60	95.6		0.05		0.07	99.2	70
11	8 h	1.6	-79 a -70	100		0		0	100.1	69
12	8 h, h8 tiempo de retención	1.07	-75 a -67	92.9	17	0.05	0	0.06	99.7	70
13	8 h	1.08	-60°C		6.0	0	0.26	0.81	n.d.	55
14	8 h, Agitación pobre	1.07	-79 a -75	64	6	0.05	0	0.17	n.d.	48
15	8h, 8h tiempo de retención	1.2	-60	86.8	17	0.07	0	1.12	n.d.	69
16	HexLi/T F mantener a -65°C durante 15.5 h, BTA añadido en 4.5 h	1.2	-65	96.3	13	0.07	0	0.13	97.5	70

(continuación)

Entrada	Tiempo de adición de BTA (h)	HexLi eq.	Temp (°C)	IPC1 (%)	RRT 0.84 en licor madre (área %)	RRT 0.84 en Compuesto 9 (área %)	Compuesto 12 en licor madre (área %)	Compuesto 12 en Compuesto 9 aislado	Ensayo (%)	Rendimiento (%)
17	9 h HexLi, 3.5 h tiempo de retención, 8 h BTA, 4 h tiempo de retención	1.2	-65	89.8		0		0.34	96.4	70
18	2 h HexLi, 2 tiempo de retención, 14 h BTA, 1 h tiempo de retención	1.2	-74 a -71	96.1	3.5	0.04	0	0.11	97.0	73

Tiempo de adición y tiempo de retención después de la adición

Con el resultado alentador logrado en el primer experimento (entrada 1 en la Tabla 29), se inició el siguiente trabajo de desarrollo del método examinando la adición y el tiempo posterior a la reacción de BTA. Los resultados mostrados en la Tabla 29 y las entradas 1-5 mostraron que el tiempo de adición no es crucial siempre que se realice a una temperatura igual o menor de -70° C. Sin embargo, el tiempo de retención es crucial si se mantiene igual o por encima de -60° C (durante 8 h (entrada 15 en la Tabla 29) el Compuesto 12 aumentó drásticamente). Cuando la temperatura se mantuvo igual o menor de -70° C después de completar la adición de BTA, la mezcla de la reacción pudo mantenerse durante por lo menos 8 h (entrada 12 en la Tabla 29).

Temperatura durante la litiación

La temperatura de la reacción fue importante como se muestra en las entradas 5, 6, 13, 15, 16 y 19 de la Tabla 29. El nivel del Compuesto 12 o el ensayo del Compuesto 9 fueron ambos indeseables cuando las reacciones se llevaron a cabo a -60° C o -50° C (entradas 6, 13 y 15 de la Tabla 29). Cuando se aumentó la temperatura durante la litiación a -65° C, se lograron niveles bajos del Compuesto 12 (entradas 16-17 en la Tabla 29). Es obvio que el sistema genera altos niveles del Compuesto 12 cuando funciona perpetuamente a -60° C o más (entradas 6, 13 y 15). Sin embargo, un exceso temporal de temperatura por encima de -60° C (podría producirse debido a la precipitación exotérmica de las especies litiadas) no es un problema (entrada 10 en la Tabla 29). Si se produce un exceso de temperatura, debe detenerse la adición de BTA y solo puede reanudarse cuando la temperatura del contenido sea menor de 70° C.

Estequiometría de HexLi contra BTA

Como el Compuesto 12 se forma cuando BTA está en exceso, se estudió la estequiometría de HexLi frente a BTA. Se examinaron cuatro equivalentes molares diferentes de HexLi 0,89, 1,07, 1,2 y 1,6 eq en las entradas 8, 4, 18 y 11 de la Tabla 29, respectivamente, y todos los experimentos finalizaron con el nivel del Compuesto 12 dentro de las especificaciones. Un déficit de HexLi no tiene un impacto significativo sobre la formación del Compuesto 12 siempre que la temperatura se mantenga menor o igual a -70° C durante la adición de BTA (entradas 3 y 8 en la Tabla 29). Un gran exceso de HexLi, 1,6 eq. produjo el Compuesto 9 con un 100% de pureza. Esto puede explicarse por la litiación completa de BTA que lleva a que no haya BTA sin reaccionar, que es necesario para la formación del Compuesto 12. Sin embargo, no dio ninguna diferencia significativa en términos de rendimiento. Debido a una disminución en la capacidad y ninguna mejora en el rendimiento, no se seleccionaron 1,6 eq de HexLi. La otra razón para no seleccionar 1,6 eq de HexLi se basó en los artículos encontrados en la bibliografía (Shirley et al. Journal of Organometallic Chemistry 16 (1969) p. 1-6 y Cabiddu et al. Tetrahedron 60 (2004) 3915-3920) que describían el riesgo de litiación excesiva de BTA en el sistema aromático y/o en el grupo metilo del tioanisol. 1,07 eq de HexLi fue la estequiometría implementada en el 'modo de adición normal' de HexLi a BTA y se demostró que proporciona rendimiento y calidad dentro de intervalos aceptables (entradas 4 y 11 en la Tabla 29). Sin embargo, en base a los resultados logrados en las entradas 16-18 de la Tabla 29, se seleccionaron 1,2 eq de HexLi para su uso posterior. Este se seleccionó en base a equilibrar el exceso de BTA, el consumo de HexLi y la capacidad del proceso.

Los ensayos de los materiales del Compuesto 9 obtenidos en el laboratorio se muestran en la Tabla 29 y mostraron niveles no menores del 96%. La prueba de ensayo no tiene un límite actualmente.

Control en proceso

Como los últimos experimentos (entradas 16-18) mostraron variación en los valores de control en proceso (87-96%), pero el Compuesto 9 obtenido de calidad suficiente y rendimientos que fueron consistentemente del 69-73%, en un tiempo de retención de aproximadamente 30 - 60 minutos después de completar la adición de HexLi es apropiado y puede excluirse el control en proceso. Tampoco es relevante realizar ningún control en el proceso ya que no puede realizarse ninguna acción correctora en esta etapa. El principal beneficio de excluir el muestreo y análisis de control en proceso es que puede controlarse el tiempo de retención, que es la etapa más crítica que puede controlarse en todo el proceso. El BTA que no ha reaccionado se descarta en la capa orgánica durante el procesamiento.

Adición simultánea de 3BTA y HexLi en modo por lotes relacionado con el Ejemplo 1

Otra manera de evitar el exceso de BTA en la reacción de litiación es añadir BTA y HexLi simultáneamente. Una desventaja es que el tiempo de adición sería mayor porque tanto BTA como HexLi requieren enfriamiento en la reacción de litiación.

Se han llevado a cabo dos experimentos y los resultados que se resumen en la Tabla 30 a continuación son positivos.

Tabla 30: Adiciones simultáneas de BTA y HexLi, condiciones y resultados

Nº de experimento	Tiempo de adición de BTA & HexLi + tiempo de retención (h)	HexLi eq.	Temp (°C)	RRT 0.84 en licor madre (área%)	RRT 0.84 en Compuesto 9 (área-%)	Compuesto 12 en licor madre (área-%)	Compuesto 12 in Compuesto aislado9	Rendimiento (%)
2809	8 h	1.07	-77 a -73	7.4	0.09	0	0.02	64
2810	4 h + 1 h	1.07	-75				< 0.1	57

Como puede verse a partir de los resultados de estos dos experimentos, el perfil de pureza así como el rendimiento son similares a los resultados obtenidos mediante el modo de adición inversa.

Conclusión

Al cambiar el orden de adición de la adición normal a la adición inversa, es decir, la adición de 3-bromotioanisol a hexil litio, la impureza del Compuesto 12 se suprime drásticamente.

Es importante mantener la temperatura durante la litación $\leq -70^{\circ}\text{C}$. Sin embargo, el exceso temporal de temperatura a $\leq -60^{\circ}\text{C}$ no es un problema. La reacción secundaria aumenta ligeramente a -65°C . Se ha demostrado que la litación a -60°C da resultados indeseables con respecto al Compuesto 12.

El perfil de pureza del Compuesto 9 obtenido en el método modificado de este Ejemplo es mejor que el de los métodos anteriores y contiene solo el Compuesto 12 y el Compuesto 16.

El tiempo de adición en la etapa de litación no es crítico y se ha probado hasta 18 h. La cantidad de HexLi se incrementa de 1,07 eq. a 1,2 equiv. sin efecto sobre el rendimiento que se mantiene en el 70%.

Dos experimentos referentes a adiciones simultáneas de BTA y HexLi durante la reacción de litación dieron resultados prometedores. Se considera que este enfoque es efectivo para suprimir el Compuesto 12.

REFERENCIAS CITADAS

Patente de Estados Unidos Nº 6.903.120

Patente de Estados Unidos Nº 7.923.459

Publicación de Estados Unidos Nº US-2013-0267552-A1

CSID:25948790, <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.25948790.html> (consultado el 15 de julio de 2016 a las 23:27).

CSID:7971505, <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.7971505.html> (consultado el 15 de julio de 2016 a las 23:33).

Ebenezer et al, Tetrahedron Letters 55 (2014) 5323-5326.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar una base sólida de pridopidina que comprende

- a) obtener una solución que comprende base de pridopidina,
 b) lavar la solución con agua, y
 c) precipitar la base de pridopidina de la solución con un volumen de uno o más alcanos para formar una base de pridopidina sólida.

2. El proceso de la reivindicación 1, en donde el alcano es n-heptano.

3. El proceso de la reivindicación 1 o 2, en donde la solución comprende uno o más solventes orgánicos o agua, o una mezcla de los mismos, preferiblemente en donde la solución es una mezcla de tolueno y agua.

4. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3,

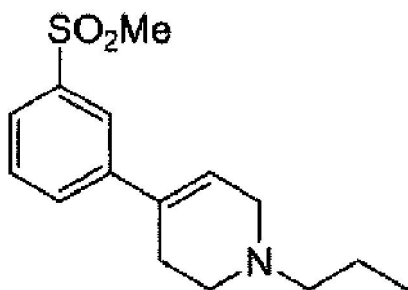
(A) que comprende además añadir una base fuerte a la solución, en donde la base fuerte se añade hasta que el pH de la solución es pH 8- 14, pH 11-14 o pH 13,

(B) en donde la solución comprende una capa acuosa y una capa orgánica, y el proceso comprende además separar la capa orgánica de la capa acuosa y lavar la capa orgánica con agua para eliminar el Compuesto 1 (4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1-propilpiperidin-4-ol) de la capa orgánica.

(C) en donde el proceso comprende además formar la base de pridopidina sólida con una pureza química en la que el porcentaje en peso del Compuesto 1 sea menor del 0,2% o sea menor del 0,15% de la cantidad total de base de pridopidina sólida y Compuesto 4 ((3R,4S)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1-propilpiperidin-3-ol), y/o

(D) comprende además eliminar una cantidad del solvente orgánico bajo destilación al vacío para obtener una mezcla que comprende un volumen del solvente orgánico, y opcionalmente precipitar la base de pridopidina después de la destilación al vacío en donde la proporción del volumen del solvente orgánico con el volumen de uno o más alcanos durante el paso de precipitación de la pridopidina está entre 1:1,3 y 1:3 o 1:2.

5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende además una reducción catalítica del compuesto de Compuesto 8



Compuesto 8

a una temperatura de reducción predeterminada y con una cantidad de un catalizador de reducción para formar base de pridopidina.

6. El proceso de la reivindicación 5, en donde:

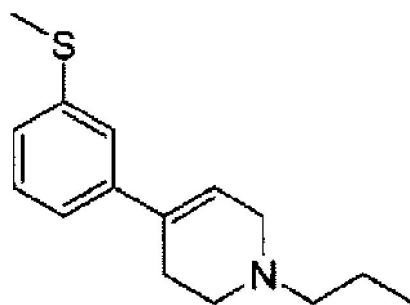
(A) el catalizador de reducción se selecciona de un catalizador de paladio, un catalizador de platino, un catalizador de rutenio, y un catalizador de paladio sobre carbono, en donde la cantidad del catalizador de reducción es del 5%-20% p/p, 5%-15% p/p, 5%-12% p/p, 8%-10% p/p, 10% p/p o 8% p/p, y en donde la reducción catalítica se completa en 0,1-20 horas, 0,1-10 horas, 0,1-5 horas, 0,5-5 horas, 0,5-1 horas o 50 minutos,

(B) la temperatura de reducción predeterminada es de 0-39° C, 0-35° C, 0-30° C, 10-30° C, 20-30° C, 5-60° C, 30-50° C, 40-50° C, 36-50° C o 40° C, en donde la base de pridopidina formada está libre de pridopidinio,

(C) la reducción catalítica comprende disolver el Compuesto 8 en agua, y mezclar el Compuesto 8 con un ácido débil, y/o

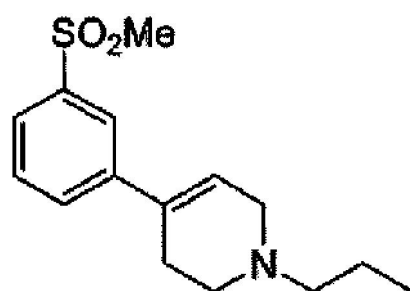
(D) el proceso comprende además la adición en frío para evitar la formación de pridopidinio.

7. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que comprende además oxidar el Compuesto 10:



Compuesto 10

con un agente oxidante catalítico y un oxidante; para dar el Compuesto 8:



Compuesto 8

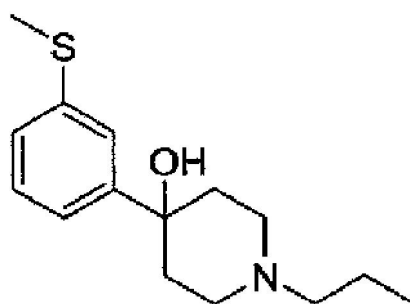
en donde el paso de oxidar el Compuesto 10 se realiza a una temperatura de 40-60° C, 35-38° C, o 35-55° C,

(A) en donde el oxidante es un peróxido,

(B) en donde el oxidante se añade en dos lotes, un primer lote y un segundo lote, y/o el primer lote se añade seguido del segundo lote de oxidante después de que se libere el calor acumulado, y/o

(C) en donde el Compuesto 8 formado está libre de Compuesto 1.

8. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende además deshidratar el Compuesto 9:



Compuesto 9

con un ácido fuerte durante una cantidad de tiempo y a una temperatura, para dar el Compuesto 10 o una solución que comprende el Compuesto 10, en donde el rendimiento del paso de deshidratación del Compuesto 9 es del 20-95%, o 50-95%, en donde la cantidad de ácido fuerte es de 1,5-4,5 equivalentes, 1,8-4,0 equivalentes, 1,8-3,0 equivalentes, 1,0-2,2 equivalentes, 1,8-2,5, o 2,0 equivalentes, en donde la cantidad de tiempo es 1-22 horas, 2-5 horas, o 3,5 horas, y en donde la temperatura está por debajo de 118° C, 90° C, por debajo de 83° C, por debajo de 80° C, por debajo de 70° C, entre 57° C y 80° C, o 70° C, opcionalmente, en donde el ácido fuerte es ácido sulfúrico, en donde la deshidratación del Compuesto 9 con un ácido fuerte se realiza en un solvente seleccionado de tolueno, xileno o hexanos, en donde el Compuesto 10 se extrae de la

solución que comprende el Compuesto 10 usando agua y sin usar NaOH, en donde la pureza química del Compuesto 10 es del 90-99,4%, 95-99,4%, 98,9-99,7%, o 98,9-99,4% y/o en donde el rendimiento del paso de deshidratación del Compuesto 9 es del 20-95% o 50-95%.

- 5 9. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende además litiar 3-bromotioanisol con un agente de litiación usando un reactor de flujo continuo para obtener 3-litio tioanisol, en donde el reactor de flujo continuo comprende un solvente y en donde la litiación del 3-bromotioanisol tiene un tiempo de residencia medio de 1-60 segundos, 2,8-14 segundos, 7-14 segundos, 4-10 segundos o 5,6 segundos, y
- 10 (A) el proceso comprende además realizar una reacción de acoplamiento entre 3-litio tioanisol y 1-propil-4-piperidona para formar el Compuesto 9 o una solución que comprende el Compuesto 9 usando un reactor de flujo continuo, en donde el acoplamiento tiene un tiempo de residencia medio de 8-480 segundos, 10-480 segundos, 8-15 segundos, o 8 segundos, en donde la litiación del 3-bromotioanisol y/o el acoplamiento se realiza a una temperatura de entre 15° C y -100° C, entre -5° C y -100° C, entre -40° C y -100° C, entre -60° C y -100° C,
- 15 entre -60° C y -80° C, entre -80° C y -100° C, entre 15° C y -25° C, entre 15° C y -10° C, entre 5° C y -5° C, entre 0° C y 10° C, entre 2° C y 8° C, 0° C o -5° C, en donde la cantidad de equivalentes del agente de litiación usados está entre 0,97 y 1,20,
- (B) comprende además precipitar el compuesto 9 de la solución para formar Compuesto 9 sólido,
- (C) comprende además inactivar la solución que comprende el Compuesto 9 con agua para formar una solución que comprende un compuesto del Compuesto 9 y/o que comprende además añadir tolueno a la solución que comprende Compuesto 9 y lavar con agua, y/o que comprende además destilar una solución que comprende el Compuesto 9 mediante destilación al vacío, y/o en donde el Compuesto 9 formado tiene una pureza química con un nivel de THF de 2-150ppm, 2-100ppm, 5-90ppm, 7-84ppm, 7-79ppm, o 7-23ppm,
- (D) en donde el Compuesto 9 se precipita con un alcano seleccionado de pentano, hexano, heptano, y octano, y/o
- 25 (E) en donde la precipitación del Compuesto 9 se completa a una temperatura de entre -70° C y 10° C, entre -70° C y 0° C, entre -70° C y -5° C, entre -30° C y 0° C, o -5° C, y en donde el Compuesto 9 formado está libre del Compuesto 16.
- 30 10. El proceso de cualquiera de las realizaciones 1-9, que comprende además litiar 3-bromotioanisol con un agente de litiación seguido de la realización de un acoplamiento entre 3-litio tioanisol y 1-propil-4-piperidona para formar la sal de clorhidrato del Compuesto 9 a una solución que comprende la sal de clorhidrato del Compuesto 9 y usar una destilación al vacío para obtener una composición que comprende la sal de clorhidrato del Compuesto 9 en donde la composición comprende menos del 1% p/p, menos del 0,9% p/p o menos del 0,5% p/p de THF, opcionalmente,
- 35 (A) en donde la composición que comprende la sal de clorhidrato del Compuesto 9 tiene una pureza de ensayo por encima del 90%, por encima del 95% o del 100% y/o en donde la composición que comprende la sal de clorhidrato del Compuesto 9 tiene una pureza química de más del 99,5%, más del 99%, más del 95%, o más del 90%,
- 40 (B) que comprende además añadir simultáneamente el 3-bromotioanisol y el agente de litiación a un solvente adecuado, y/o comprende además añadir el 3-bromotioanisol a una solución de un agente de litiación en un solvente adecuado en donde la temperatura se mantiene a menos de -70° C o menos de -60° C,
- (C) en donde la solución que comprende la sal de clorhidrato del Compuesto 9 o la sal de clorhidrato sólida del Compuesto 9 está libre de THF o residuos de THF, y/o
- 45 (D) en donde la solución que comprende el Compuesto 9 o el Compuesto 9 sólido está libre de THF o residuos de THF.
11. Un proceso para preparar clorhidrato de pridopidina a partir de la base libre de pridopidina sólida que comprende:
- 50 a) obtener base libre de pridopidina sólida de acuerdo con el proceso de la reivindicación 1,
- b) disolver la base libre de pridopidina sólida en un alcohol para formar una solución,
- c) filtrar la solución, y
- d) añadir a la solución una mezcla de ácido clorhídrico y un alcohol que es el mismo que el alcohol en el que se disuelve la base de pridopidina en el paso (b) para precipitar clorhidrato de pridopidina.
- 55 12. El proceso de la reivindicación 11, en donde el alcohol es alcohol isopropílico.
13. El proceso de la reivindicación 12, en donde el clorhidrato de pridopidina formado está libre del Compuesto 4 o tiene menos del 0,01% en peso, menos del 0,07% en peso, o menos del 0,05% en peso del Compuesto 4.
- 60 14. La base de pridopidina sólida que tiene una pureza química en la que el porcentaje en peso del Compuesto 1 (4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1-propilpiperidin-4-ol) es menor del 0,2% o es menor del 0,15% de la cantidad total de base de pridopidina sólida y Compuesto 4 ((3R,4S)-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1-propilpiperidin-3-ol).
- 65

15. Una composición que comprende (a) la base de pridopidina sólida de la reivindicación 14, o (b) una composición que comprende la base de pridopidina sólida, en donde la composición está libre de alcohol isopropílico; opcionalmente en donde la composición está libre de cloruro o libre de clorhidrato de pridopidina.

- 5 16. Una composición farmacéutica que comprende la composición de la reivindicación 15.