

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 982 834**

51 Int. Cl.:

**C07D 209/16** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61P 25/04** (2006.01)  
**A61P 25/06** (2006.01)  
**A61P 25/16** (2006.01)  
**A61P 25/22** (2006.01)  
**A61P 25/24** (2006.01)  
**A61P 25/30** (2006.01)  
**A61K 31/4045** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.03.2023** **PCT/EP2023/057882**  
87 Fecha y número de publicación internacional: **05.10.2023** **WO23186834**  
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2023** **E 23717046 (9)**  
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2024** **EP 4313945**

54 Título: **Sal hidrobromuro cristalina de 5-MeO-DMT**

30 Prioridad:

**27.03.2022 EP 22000081**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la  
traducción de la patente:  
**17.10.2024**

73 Titular/es:

**GH RESEARCH IRELAND LIMITED (100.0%)**  
**Joshua Dawson House Dawson Street**  
**Dublin 2 D02 RY95, IE**

72 Inventor/es:

**NORTHEN, JULIAN;**  
**MOORE, GILLIAN y**  
**PARKER, JAKE**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 982 834 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

Sal hidrobromuro cristalina de 5-MeO-DMT

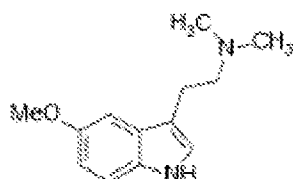
5 **Campo técnico**

[0001] La presente invención se refiere al hidrobromuro de 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT), una sal de adición ácida de 5-MeO-DMT. La invención se refiere además a la preparación y a los usos de esta sal, formas polimórficas y composiciones que contienen la sal.

10

**Fondo**

[0002] La 5-Metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT) tiene la fórmula que se muestra a continuación.



[0003] La 5-MeO-DMT es una triptamina psicodélica serotoninérgica natural que actúa como agonista de los receptores 5-HT1A y 5-HT2A.

15

[0004] La 5-MeO-DMT se aisló por primera vez de la corteza de *Dictyoloma incanescens*, pero también se encuentra en otras plantas, y se ha identificado como el principal ingrediente activo en el veneno de los sapos *Incillius alvarius* (*Bufo alvarius*).

20

[0005] Basado en sus actividades fisiológicas, recientemente ha habido un interés en los usos médicos del 5-MeO-DMT. Tales usos se describen en los documentos WO 2020/169850 A1 y WO 2020/169851 A1, que se refieren a métodos mejorados para el tratamiento de trastornos mentales, en particular el trastorno depresivo mayor, el trastorno depresivo persistente, el trastorno de ansiedad, el trastorno de estrés postraumático, el trastorno dismórfico corporal, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno alimentario y el abuso de sustancias psicoactivas, que comprenden la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de 5-MeO-DMT.

25

[0006] La síntesis química de 5-MeO-DMT fue descrita en 1936 por Hoshino y Shimodaira (Boletín de la Sociedad Química de Japón, 11(3), 221-224).

30

[0007] Somei et al. (Chem. Pharm. Bull. 49(1) 87 - 96 (2001)) informan de síntesis de serotonina, N-metilserotonina, bufotenina, 5-metoxi-N-metiltriptamina, ácido bufobutanoico, N-(indol-3-il)metil-5-metoxi-N-metiltriptamina y lespedamina. En el contexto de una síntesis para la bufotenina, se obtiene una mezcla de compuestos que comprenden 5-MeO-DMT a partir de la cual se purifican los componentes mediante cromatografía en columna. A continuación, la 5-MeO-DMT se recrystaliza a partir de Et2O-hexano.

35

[0008] El documento WO 2020/254584 A1 se refiere a un método de purificación de 5-MeO-DMT por cristalización y a 5-MeO-DMT en una forma que cumple requisitos específicos de pureza.

40

[0009] También se han sugerido ciertas sales de 5-MeO-DMT. Sin embargo, las sales descritas hasta ahora presentan importantes inconvenientes.

45

[0010] Algunas sales presentan higroscopicidad o falta de estabilidad, en particular estabilidad térmica. Los intentos de preparar sales basadas en ácidos dibásicos pueden dar lugar a fases mixtas entre las versiones mono y hemisalina. En documento WO 2020/169850 A1 y en documento WO 2020/169851 A1 se contempla que pueden utilizarse sales farmacéuticamente aceptables de 5-MeO-DMT. Como ejemplo de sal de este tipo se menciona el clorhidrato.

50

[0011] El documento WO 2021/250435 A1 describe composiciones que comprenden una sal clorhidrato. Se identifica una forma polimórfica que funde a unos 146°C, muestra un inicio de descomposición térmica entre 120 y 165°C y presenta una absorción de humedad significativa por encima del 70% de HR, lo que conduce a una deliquesencia completa con una humedad relativa elevada.

55

[0012] Se espera que la naturaleza higroscópica del clorhidrato según WO 2021/250435 A1 limite su utilidad.

[0013] El documento WO 2021/250435 A1 también se refiere en general a sales de benzoato, fumarato, citrato, acetato, succinato, haluro, fluoruro, bromuro, yoduro, oxalato o triflato, sin presentar ningún detalle, como métodos de preparación o propiedades.

[0014] A.M. Sherwood et al. (<https://dx.doi.org/10.1021/acsomega.0c05099>) informan sobre métodos sintéticos para obtener sales de 5-MeO-DMT y, en particular, describen la sal de succinato (1:1).

[0015] Los estudios de los presentes inventores han demostrado, sin embargo, que la sal de succinato tiene un paisaje polimórfico complejo que muestra una proclividad a la hidratación y a la solvatación.

[0016] Entre otros posibles ácidos formadores de sales se encuentra el ácido fumárico, que, sin embargo, se sugiere que es un aceptor de Michael que ha demostrado formar productos covalentes con API que contienen aminas en condiciones suaves. Además, la sal de fumarato muestra inestabilidad en versión salina debido a la desproporción de la sal en diversos disolventes.

[0017] El documento WO 2021/250434 A1 describe una sal de benzoato que puede presentarse en varias formas polimórficas.

[0018] También se ha sugerido la administración de 5-MeO-DMT y de sus sales por diversas vías, entre ellas la administración bucal y sublingual, en particular en WO 2020/169850 A1 y WO 2020/169851 A1.

[0019] En este contexto, existe la necesidad de otras sales, y formas específicas de sales, que tengan propiedades mejoradas. En particular, se necesitan sales y formas de sales que sean cristalinas; que tengan propiedades polimórficas favorables; que tengan propiedades de fluidez favorables; que tengan baja higroscopicidad; que sean químicamente puras; que tengan buena solubilidad en vehículos farmacéuticos típicos, como el agua para inyección; que muestren una alta estabilidad química en las condiciones típicas de formulación y almacenamiento; y/o que muestren una alta estabilidad térmica.

**[0020] Además, se necesitan formas de 5-MeO-DMT que sean especialmente adecuadas para determinadas vías de administración, como la administración bucal o sublingual.**

#### Resumen de la Invención

[0021] La presente invención se refiere a una sal hidrobromuro cristalina de 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT HBr).

[0022] La invención proporciona la sal en alta pureza química, a saber, en una pureza química de al menos 99,5 % de área, preferentemente al menos 99,8 % de área, en particular al menos aproximadamente 99,9 % de área, evaluada por HPLC como se define en detalle en el presente documento. Preferiblemente, la sal no contiene ninguna impureza en un nivel de área del 0,1% o superior.

[0023] La invención también proporciona una forma polimórfica estable de la sal. Esta forma tiene un punto de fusión de 174°C. La forma polimórfica preferida se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que comprende picos a  $14,5^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $17,0^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $24,2^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ; medidos con radiación Cu K $\alpha$ . Esta forma polimórfica puede caracterizarse además por difracción de rayos X, como se expone en detalle en el presente documento.

[0024] La invención también proporciona una sal que tiene propiedades de flujo favorables.

[0025] La presente invención también se refiere a un método de preparación de una sal de hidrobromuro cristalina, cuyo método implica una cristalización de formación de sal, en particular en la que se utiliza como sistema disolvente una mezcla de alcohol isopropílico/agua, en particular una mezcla de alcohol isopropílico/agua que tiene una relación de alcohol isopropílico/agua dentro del intervalo de 80:20 a 98:2 (partes en volumen), en particular de aproximadamente 90:10 (partes en volumen).

[0026] La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden una sal según la invención. La composición farmacéutica puede presentarse en forma inyectable o intranasal.

[0027] Aún más, la presente invención proporciona sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de 5-MeO-DMT en general para vías de administración particulares, como la administración bucal o sublingual.

#### Breve Descripción de los Dibujos

[0028]

La Fig. 1A muestra el perfil XRPD de la base libre de 5-MeO DMT (diagrama superior) y el perfil XRPD del patrón A de 5-MeO DMT HBr (diagrama inferior).

La Fig. 1B muestra el perfil XRPD del patrón A de 5-MeO DMT HBr.

La Fig. 2 muestra el termograma DSC/TGA combinado de 5-MeO DMT HBr Patrón A.

La Fig. 3A muestra el perfil XRPD de la base libre de 5-MeO DMT (diagrama superior), el perfil XRPD del patrón A de 5-MeO DMT HBr (diagrama del centro) y el perfil XRPD del patrón B de 5-MeO DMT HBr (diagrama inferior).

La Fig. 3B muestra el perfil XRPD del patrón B de 5-MeO DMT HBr.

La Fig. 4 muestra el termograma combinado DSC/TGA del 5-MeO DMT HBr Patrón B.

La Fig. 5 muestra termogramas DSC de versiones de sal 5-MeO DMT HBr: Patrón A (curva superior) y Patrón B (curva inferior).

La Fig. 6 muestra los perfiles XRPD de las versiones de sal 5-MeO DMT HBr: Patrón C (diagrama del centro) comparado con el patrón A (diagrama superior) y el patrón B (diagrama inferior).

La Fig. 7 muestra un termograma DSC/TGA combinado de 5-MeO DMT HBr Patrón C.

La Fig. 8 muestra los perfiles XRPD de la versión de sal 5-MeO DMT HBr: Patrón B' (diagrama superior) comparado con el patrón B (diagrama inferior).

La Fig. 9 muestra un termograma DSC/TGA combinado de 5-MeO DMT HBr Patrón B'.

La Fig. 10 muestra un análisis DVS de 5-MeO DMT HBr Patrón A.

La Fig. 11 muestra un análisis DVS de 5-MeO DMT HBr Patrón B.

#### Descripción Detallada de la Invención

[0029] La presente invención se basa en el descubrimiento de que el hidrobromuro de 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT HBr) es una sal de adición ácida que tiene propiedades particularmente ventajosas.

[0030] Para obtener una sal apta para uso farmacéutico, deben observarse varios requisitos. La sal debe tener características positivas en estado sólido. Esto incluye que sea posible obtener la sal en forma cristalina.

[0031] Esta forma debe tener un punto de fusión alto y mostrar una discreta endoterma de fusión. La forma cristalina no debe mostrar polimorfismo, o al menos debe haber una forma dominante termodinámicamente estable.

[0032] La sal no debe ser propensa a formar solvatos en las condiciones de preparación.

[0033] La sal debe tener propiedades de fluidez que permitan un procesamiento fácil.

[0034] La sal debe ser anhidra y mostrar una higroscopicidad nula o mínima. Al mismo tiempo, debe mostrar una excelente solubilidad acuosa.

[0035] Además, la sal no sólo debe tener una pureza química elevada, sino que también debe mostrar estabilidad en una serie de evaluaciones tanto en forma sólida como en solución.

[0036] Las formas relevantes de la sal deben ser fáciles de preparar en alta pureza adecuada para uso farmacéutico. El proceso debe ser escalable. Los disolventes necesarios para la preparación no deben ser tóxicos.

[0037] Para abordar los objetivos arriba indicados, la presente invención proporciona 5-MeO-DMT HBr.

[0038] Esta sal tiene características positivas en estado sólido. Puede obtenerse en una forma cristalina que representa la forma termodinámicamente estable dominante (5-MeO-DMT HBr Patrón B). Esta forma tiene una discreta endoterma de fusión a 174°C y es anhidra.

[0039] La sal tiene una excelente solubilidad en agua. Al mismo tiempo, sólo muestra una higroscopicidad menor.

[0040] La sal demuestra una buena estabilidad a través de una gama de evaluaciones tanto en forma sólida como en solución.

[0041] Para identificar sales potencialmente útiles, los inventores han llevado a cabo tres cribas iniciales de sales utilizando 29 ácidos y empleando alcohol isopropílico (IPA), acetato de isopropilo (iPrOAc) y tetrahidrofurano:agua (THF:H<sub>2</sub>O) como sistemas disolventes. Además, se realizó un cribado de hemisales con la adición de 0,5 equivalentes de ácido.

**[0042]** Como parte de la criba, se cargó 5-MeO-DMT en tubos de cristalización. Se añadió disolvente y las soluciones resultantes del API se calentaron a 50°C. Los ácidos se cargaron en una sola alícuota. Las soluciones se mantuvieron a temperatura y se equilibraron durante 3 horas. A continuación, las soluciones se enfriaron a temperatura ambiente y se equilibraron durante 18 horas.

**[0043]** Cuando se obtuvieron suspensiones, los sólidos se aislaron por filtración y se secaron al vacío a 40°C durante 18 horas.

**[0044]** En los casos en los que persistían las soluciones, se requería una manipulación adicional para obtener un sólido aislable. Los siguientes métodos se utilizaron principalmente para inducir la nucleación/cristalización y/u obtener un sólido:

Reducción del volumen de disolvente a ~50% bajo una corriente constante de nitrógeno.  
Adición de antisolvente (heptano) tanto a temperatura ambiente como a temperatura elevada, seguida de equilibrado.  
Eliminación del disolvente mediante una corriente constante de nitrógeno  
Repetición del raspado y trituración del residuo resultante con el disolvente apropiado, (éter dietílico, tert-butil metil éter (TBME), mezcla de etanol (EtOH) y heptano) seguido del equilibrio de los sólidos donde se obtuvo una suspensión.  
Las mezclas que quedaban como gomas se dejaban evaporar lentamente

**[0045]** Las muestras que requerían trituración se equilibraron durante 24 horas más con modulación térmica para generar suspensiones móviles que luego se filtraron.

**[0046]** Como resultado de los experimentos anteriores, se identificó una sal de hidrobromuro cristalina de 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT) con una estequiometría 1:1.

**[0047]** Por consiguiente, la presente invención proporciona hidrobromuro cristalino de 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT).

**[0048]** Esta sal se proporciona en una forma altamente pura, adecuada para uso farmacéutico.

**[0049]** La pureza puede analizarse mediante HPLC en fase reversa con detección UV a 220 nm.

**[0050]** Una columna apropiada es una columna USP L11 (grupos fenilo unidos químicamente a partículas de sílice porosa, de 1,5 a 10 µm de diámetro), preferiblemente una columna que contenga partículas con un tamaño de 3,0 µm y un tamaño de poro de 120 Å, en la que los grupos fenilo están unidos mediante espaciadores C4 (fase unida a fenilbutilo). Una columna adecuada tiene una longitud de 150 mm y un diámetro interior de 4,6 mm.

**[0051]** Una columna comercial de YMC CO, LTD. (Triart Phenyl: 150 x 4,6 mm, tamaño de partícula de 3,0 µm; TPH12S03-1546PTH).

**[0052]** El análisis se realiza a una temperatura de columna de 30°C.

**[0053]** La columna se eluye a un caudal de 1,0 ml/min utilizando un gradiente de disolvente basado en una fase móvil A (0,05 vol.% TFA en WFI) y una fase móvil B (0,05 vol.% TFA en acetonitrilo) y el gradiente de disolvente se establece mediante el siguiente programa de gradiente:

| Tiempo (min) | %A | %B |
|--------------|----|----|
| 0            | 95 | 5  |
| 13           | 62 | 38 |
| 26           | 5  | 95 |
| 30.5         | 5  | 95 |
| 31           | 95 | 5  |

**[0054]** Según la presente invención, la sal de hidrobromuro tiene una pureza química de al menos 99,5 % de área, preferentemente de al menos 99,8 % de área, en particular de al menos aproximadamente 99,9 % de área, evaluada por la HPLC descrita anteriormente.

**[0055]** Además, según la invención, la sal no contiene ninguna impureza a un nivel del 0,1% de área o superior, según se evalúa por el método HPLC.

**[0056]** La sal de hidrobromuro de 5-MeO-DMT se ha obtenido en dos formas polimórficas, designadas en el presente documento como 5-MeO-DMT HBr Patrón A y 5-MeO-DMT HBr Patrón B. Se ha caracterizado el comportamiento de fusión de ambas formas.

[0057] El termograma DSC del patrón A de 5-MeO-DMT HBr muestra un perfil térmico positivo con un único evento endotérmico con una temperatura pico de 154°C y un inicio de 150°C (Fig. 2).

5 [0058] El termograma DSC del patrón B de 5-MeO-DMT HBr muestra un perfil térmico positivo con una única endoterma de fusión principal con una temperatura pico a 174°C y una temperatura de inicio de 171° (Fig. 4).

10 [0059] Los datos térmicos indican que el 5-MeO-DMT HBr Patrón B representa un polimorfo más estable en comparación con el 5-MeO-DMT HBr Patrón A. 5-MeO-DMT HBr El patrón A es metaestable. Según la presente invención, 5-MeO-DMT HBr Patrón B es la forma polimórfica preferida de 5-MeO-DMT HBr.

[0060] El 5-MeO-DMT HBr cristalino definido en las reivindicaciones puede caracterizarse por un contenido de 5-MeO-DMT HBr Patrón A inferior al 5 % en peso, preferentemente inferior al 2 % en peso, en particular inferior al 1 % en peso.

15 [0061] El patrón A de 5-MeO-DMT HBr y el patrón B de 5-MeO-DMT HBr muestran patrones de difracción de rayos X claramente diferentes (para una comparación, véase la Fig. 3A). Los datos XRPD medidos con radiación Cu K $\alpha$  se resumen en las tablas siguientes.

Tabla - Lista de picos 5-MeO-DMT HBr Patrón A

| Pos. [°2 $\theta$ ] | Altura [cts] | FWHM [°2 $\theta$ ] | Distancia d [Å] | Rel. Int. [%] |
|---------------------|--------------|---------------------|-----------------|---------------|
| 5,2034              | 104,46       | 0,3070              | 16,98363        | 8,21          |
| 5,9396              | 439,05       | 0,1023              | 14,88026        | 34,51         |
| 8,8523              | 244,67       | 0,0768              | 9,98955         | 19,23         |
| 12,1675             | 116,82       | 0,1023              | 7,27424         | 9,18          |
| 13,8374             | 699,66       | 0,1023              | 6,39988         | 54,99         |
| 14,4669             | 1272,41      | 0,1279              | 6,12282         | 100,00        |
| 15,0034             | 347,50       | 0,1279              | 5,90505         | 27,31         |
| 16,6678             | 61,34        | 0,1535              | 5,31896         | 4,82          |
| 17,6493             | 51,57        | 0,3070              | 5,02530         | 4,05          |
| 18,4125             | 507,41       | 0,0768              | 4,81870         | 39,88         |
| 18,7074             | 428,81       | 0,1023              | 4,74340         | 33,70         |
| 19,5907             | 541,41       | 0,1023              | 4,53147         | 42,55         |
| 20,2668             | 67,00        | 0,1535              | 4,38179         | 5,27          |
| 20,7507             | 294,96       | 0,1279              | 4,28070         | 23,18         |
| 22,7889             | 269,39       | 0,1279              | 3,96225         | 21,17         |
| 23,3962             | 830,25       | 0,1279              | 3,80231         | 65,25         |
| 24,0107             | 574,48       | 0,1279              | 3,70638         | 45,15         |
| 24,6680             | 430,71       | 0,1023              | 3,60908         | 33,85         |
| 24,9304             | 631,71       | 0,1279              | 3,57168         | 49,65         |
| 25,8539             | 256,48       | 0,0768              | 3,44617         | 20,16         |
| 27,3385             | 673,19       | 0,1535              | 3,26230         | 52,81         |
| 28,1726             | 279,29       | 0,1535              | 3,16759         | 21,95         |
| 29,9047             | 108,27       | 0,2558              | 2,98794         | 8,51          |
| 30,9284             | 118,48       | 0,2047              | 2,89135         | 9,31          |
| 31,4301             | 83,93        | 0,1535              | 2,84633         | 6,60          |
| 32,1778             | 133,53       | 0,3070              | 2,78187         | 10,49         |
| 34,4424             | 34,57        | 0,1535              | 2,60397         | 2,72          |

20 [0062] El experto entiende que, dada la precisión típica del método de medición, al comparar los datos XRPD, los valores  $^{\circ}2\theta$  que caracterizan las posiciones de pico se redondearán al primer decimal. Además, el experto entiende que las posiciones redondeadas de los picos están asociadas a un margen de error de  $\pm 0,2^{\circ}2\theta$ .

25 [0063] El patrón A de 5-MeO-DMT HBr se caracteriza en particular por los tres picos más intensos según la tabla anterior; los cuatro picos más intensos según la tabla anterior; los cinco picos más intensos según la tabla anterior; los seis picos más intensos según la tabla anterior; los siete picos más intensos según la tabla anterior; los ocho picos más intensos según la tabla anterior; los nueve picos más intensos según la tabla anterior.

30 [0064] El patrón A de 5-MeO-DMT HBr se caracteriza en particular por un patrón de difracción de rayos X que comprende los diez picos más intensos de la tabla anterior, a saber, picos a  $5,9^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $13,8^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $14,5^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $18,4^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $19,6^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $23,4^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $24,0^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $24,7^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $24,9^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $27,3^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ .

Tabla - Lista de picos 5-MeO-DMT HBr Patrón B

| Pos. [°2 $\theta$ ] | Altura [cts] | FWHM [°2 $\theta$ ] | Distancia d [Å] | Rel. Int. [%] |
|---------------------|--------------|---------------------|-----------------|---------------|
| 5,4720              | 212,02       | 0,6140              | 16,15078        | 3,55          |
| 12,0013             | 197,85       | 0,1023              | 7,37457         | 3,32          |
| 12,5381             | 367,20       | 0,1023              | 7,06002         | 6,16          |
| 14,4779             | 3249,59      | 0,1023              | 6,11818         | 54,48         |
| 15,3981             | 398,92       | 0,0768              | 5,75456         | 6,69          |
| 15,6229             | 738,08       | 0,1023              | 5,67227         | 12,37         |
| 16,6598             | 1489,30      | 0,1023              | 5,32150         | 24,97         |
| 17,0228             | 2553,85      | 0,1535              | 5,20881         | 42,82         |
| 19,8998             | 274,66       | 0,1023              | 4,50663         | 4,60          |
| 20,5544             | 2121,61      | 0,1279              | 4,32113         | 35,57         |
| 20,8913             | 2227,63      | 0,1023              | 4,29286         | 37,35         |
| 21,4339             | 1859,45      | 0,1535              | 4,14578         | 31,17         |
| 22,1028             | 365,15       | 0,1279              | 4,02180         | 6,12          |
| 22,8053             | 1043,68      | 0,1535              | 3,93353         | 17,50         |
| 24,2145             | 5984,71      | 0,1791              | 3,67564         | 100,00        |
| 24,7545             | 1437,97      | 0,1535              | 3,59667         | 24,11         |
| 25,2986             | 1154,57      | 0,1535              | 3,52054         | 19,36         |
| 26,3121             | 1079,96      | 0,1535              | 3,38719         | 18,11         |
| 26,8108             | 186,67       | 0,1279              | 3,32531         | 3,13          |
| 27,3587             | 1503,07      | 0,1535              | 3,25994         | 25,20         |
| 27,9102             | 511,92       | 0,1791              | 3,19677         | 8,58          |
| 28,4235             | 513,02       | 0,1279              | 3,14019         | 8,60          |
| 28,9662             | 500,10       | 0,1535              | 3,08258         | 8,38          |
| 29,2559             | 730,94       | 0,1535              | 3,05272         | 2,25          |
| 30,0787             | 49,05        | 0,1535              | 2,97106         | 0,82          |
| 30,4516             | 133,05       | 0,2047              | 2,93552         | 2,23          |
| 31,1797             | 661,05       | 0,2047              | 2,86861         | 11,08         |
| 31,8048             | 729,23       | 0,2303              | 2,83099         | 12,23         |
| 32,3970             | 277,55       | 0,1535              | 2,76355         | 4,65          |
| 33,2137             | 215,94       | 0,1023              | 2,69744         | 3,62          |
| 33,8153             | 156,95       | 0,1791              | 2,65082         | 2,63          |
| 34,3141             | 435,92       | 0,1279              | 2,61342         | 7,31          |
| 34,7093             | 474,04       | 0,1023              | 2,58456         | 7,95          |

**[0065]** El experto entiende que, dada la precisión típica del método de medición, al comparar los datos XRPD, los valores  $^{\circ}2\theta$  que caracterizan las posiciones de pico se redondearán al primer decimal. Además, el experto entiende que las posiciones redondeadas de los picos están asociadas a un margen de error de  $\pm 0,2^{\circ}2\theta$ .

- 5 **[0066]** El 5-MeO-DMT HBr Patrón B se caracteriza en particular por los tres picos más intensos según la tabla anterior; los cuatro picos más intensos según la tabla anterior; los cinco picos más intensos según la tabla anterior; los seis picos más intensos según la tabla anterior; los siete picos más intensos según la tabla anterior; los ocho picos más intensos según la tabla anterior; los nueve picos más intensos según la tabla anterior. En una realización particularmente preferida,
- 10 el patrón B de 5-MeO-DMT HBr se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que comprende los diez picos más intensos de la tabla anterior, a saber, picos a  $14,5^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $16,7^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $17,0^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $20,6^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $20,7^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $21,4^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $24,2^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $24,8^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $25,3^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $27,4^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ .

- 15 **[0067]** La sal de HBr según la invención, por ejemplo, la sal tal como se obtiene por el método de preparación descrito a continuación, tiene un índice de Carr que caracteriza sus propiedades de fluidez del 25 % o inferior, por ejemplo, en el intervalo del 16 al 25 %, tal como del 20 al 25 %. Adicional o alternativamente, tiene un Factor de Hausner de 1,34 o inferior, por ejemplo, en el rango de 1,19 a 1,34, tal como 1,26 a 1,34.

- 20 **[0068]** La presente invención también proporciona métodos para preparar 5-MeO-DMT HBr, en particular 5-MeO-DMT HBr Patrón B.

**[0069]** Esta sal puede prepararse por cristalización de formación de sal.

**[0070]** Para ello, la base libre de 5-MeO-DMT se disuelve en un disolvente.

- 25 **[0071]** Los disolventes adecuados son IPA, IPA:agua, acetato de isopropilo y THF:H<sub>2</sub>O(97:3). Un disolvente preferido es IPA:agua.

**[0072]** La base libre de 5-MeO-DMT se disuelve en el disolvente a temperatura ambiente o con calentamiento.

**[0073]** La solución de la base libre se combina con HBr. El HBr puede introducirse en forma gaseosa o preferiblemente añadirse en forma de solución, por ejemplo una solución en etanol, una solución en agua o una solución en etanol/agua. Las soluciones adecuadas son, por ejemplo, una solución 1M en etanol o una solución al 48% en peso en agua.

**[0074]** En caso de utilizar IPA:agua como sistema disolvente, la proporción final de IPA y agua en la composición está preferiblemente dentro del intervalo de 80:20 a 98:2 (partes en volumen), en particular alrededor de 90:10 (partes en volumen).

**[0075]** La combinación de 5-MeO-DMT libre y HBr puede realizarse a temperatura ambiente o con calentamiento, por ejemplo, con calentamiento a 50°C - 70°C.

**[0076]** Tras la posible eliminación de parte del disolvente y/o enfriamiento, precipitará un material sólido. El material sólido puede aislarse, por ejemplo, por filtración, y secarse. Según la invención, el material sólido obtenido es hidrobromuro de 5-MeO-DMT cristalino.

**[0077]** Aunque el producto deseado puede obtenerse sin utilizar semillas, la presente invención también abarca métodos de preparación que emplean semillas, en particular semillas de 5-MeO-DMT HBr Patrón B.

**[0078]** Según la invención, el hidrobromuro se prepara preferentemente a partir de 5-MeO-DMT con una pureza de al menos el 98 % del área, determinada por el método HPLC descrito en el presente documento.

**[0079]** Sin embargo, la formación de sales también puede utilizarse para la purificación.

**[0080]** La presente invención se refiere además a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de 5-MeO-DMT en general para administración bucal o sublingual.

**[0081]** Según la invención, una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de 5-MeO-DMT puede utilizarse como tal para administración bucal o sublingual o puede utilizarse para preparar formulaciones para administración bucal o sublingual.

**[0082]** Estas vías de administración implican la absorción a través del revestimiento mucoso de la boca, ya sea por vía sublingual (es decir, desde la zona situada debajo de la lengua) o bucal (es decir, desde la zona situada entre la mejilla y la encía). La administración por estas vías puede evitar el metabolismo de primer paso y asegurar un rápido inicio de acción.

**[0083]** Las formulaciones para administración bucal o sublingual están diseñadas con el objetivo de disolverse o desintegrarse en la saliva, sin necesidad de agua adicional.

**[0084]** Por lo tanto, puede ser ventajoso usar el ingrediente activo en una forma que tenga alta solubilidad en agua, como se muestra en las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de 5-MeO-DMT, en particular 5-MeO-DMT HBr.

**[0085]** Además, para evitar la irritación, es ventajoso utilizar el ingrediente activo en una forma que forme una solución en agua que tenga un valor de pH aceptable.

**[0086]** Las sales adecuadas incluyen sales de adición de ácido, en las que el ácido se selecciona entre ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido fluorhídrico, ácido yodhídrico, ácido oxálico, ácido succínico y ácido triflúico. Un ejemplo preferido es la sal de hidrobromuro (5-MeO-DMT HBr). Dichas sales de adición ácida pueden prepararse siguiendo los procedimientos ilustrados en la sección de ejemplos para la preparación de la sal HBr.

**[0087]** Las formulaciones de sales farmacéuticamente aceptables de 5-MeO-DMT para administración bucal o sublingual incluyen, por ejemplo, comprimidos, películas, aerosoles y cremas. Tales formulaciones pueden prepararse por métodos conocidos como tales.

**[0088]** Un ejemplo preferido es un comprimido de disolución rápida que, cuando se administra por vía bucal o sublingual, se desintegra o disuelve instantáneamente, liberando el fármaco en menos de 60 segundos, por ejemplo en menos de 30 segundos, sin necesidad de agua.

**[0089]** En otro aspecto, el 5-MeO-DMT HBr según la invención puede utilizarse para preparar una composición farmacéutica. Dicha composición puede comprender la sal en forma sólida, por ejemplo, en forma de polvo seco, en forma de suspensión o en forma de solución.

**[0090]** Las composiciones farmacéuticas que comprenden 5-MeO-DMT HBr según la invención pueden administrarse por diversas vías, por ejemplo, mediante inyección, administración intranasal o inhalación. Preferiblemente, las composiciones



se administran por vía inyectable o intranasal.

[0091] Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar mejor la invención.

## 5 Ejemplos

### Ejemplo 1 - 5-MeO-DMT utilizado como material de partida

10 [0092] La 5-MeO-DMT se caracterizó para proporcionar un conjunto de datos de referencia de base para su uso en la detección de sales.

[0093] El sólido se recibió como un polvo fino de color beige con una pureza de área del 98,91%, determinada por HPLC. Mediante XRPD se demostró que el sólido era cristalino.

15 [0094] El termograma DSC muestra una marcada endoterma principal de fusión con una temperatura de inicio de 68,3°C y una temperatura pico de 70,3°C. El termógrafo TGA muestra que el material no pierde masa antes de la degradación, lo que confirma que se trata de un sólido anhidro. El espectro <sup>1</sup>H NMR del sólido se ajusta a la estructura molecular.

### 20 Ejemplo 2 - Cristalización del hidrobromuro a partir de IPA

[0095] Se cargó 5-MeO-DMT (50mg) en un tubo de cristalización. Se añadió IPA (0,5mL, 10 vols) y la solución resultante de 5-MeO-DMT se calentó a 50°C. Se cargó HBr (1M en etanol, 1eq) en una sola alícuota. La solución se mantuvo a temperatura y se equilibró durante 3 horas.

25 [0096] A continuación, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se equilibró durante 18 horas.

[0097] No se observaron precipitaciones.

30 [0098] Tras reducir el volumen de disolvente a ~50% bajo una corriente constante de nitrógeno, la mezcla seguía siendo una solución.

[0099] La adición de antisolvente (heptano; 10 vols.) dio lugar a una suspensión. Los sólidos se aislaron por filtración y se secaron al vacío a 40°C durante 18 horas.

35 [0100] Se obtuvo un material cristalino blanquecino.

### Ejemplo 3 - Cristalización del hidrobromuro a partir de acetato de isopropilo

40 [0101] Se cargó 5-MeO-DMT (50mg) en un tubo de cristalización. Se añadió acetato de isopropilo (0,5mL, 10 vols) y la solución resultante de 5-MeO-DMT se calentó a 50°C. Se cargó HBr (1M en etanol, 1eq) en una sola alícuota. La mezcla se mantuvo a temperatura y se equilibró durante 3 horas.

[0102] Al cabo de 1 hora, se había formado una suspensión.

45 [0103] Finalmente, la suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se equilibró durante 18 horas.

[0104] Los sólidos se aislaron por filtración y se secaron al vacío a 40°C durante 18 horas.

50 [0105] Se obtuvo un material cristalino blanquecino.

### Ejemplo 4 - Cristalización del hidrobromuro a partir de THF:H<sub>2</sub>O (97:3)

55 [0106] Se cargó 5-MeO-DMT (50mg) en un tubo de cristalización. Se añadió THF:H<sub>2</sub>O (97:3) (0,5mL, 10 vols) y la solución resultante de 5-MeO-DMT se calentó a 50°C. Se cargó HBr (1M en etanol, 1eq) en una sola alícuota. La solución se mantuvo a temperatura y se equilibró durante 3 horas.

[0107] A continuación, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se equilibró durante 18 horas.

60 [0108] La sal no precipitó fácilmente, por lo que fue necesaria una manipulación adicional.

No se observaron precipitaciones.

65 [0110] Tras la reducción del volumen de disolvente a ~50% bajo una corriente constante de nitrógeno y la adición de antisolvente (heptano; 10 vols.) se observó la formación de una goma. La goma se dispó por trituración en éter dietílico para formar una suspensión que luego se filtró.

[0111] Se obtuvo un material cristalino blanquecino.

#### **Ejemplo 5 - Caracterización del hidrobromuro (5-MeO-DMT HBr Patrón A)**

5 [0112] El perfil XRPD de la sal obtenida en cualquiera de los Ejemplos 2, 3 y 4 se muestra en la Fig. 1A y Fig. 1B. Sólo se aisló una versión cristalina de la sal HBr que se ha designado como 5-MeO-DMT HBr Patrón A.

10 [0113] Los patrones de difracción de polvo de rayos X se recogieron en un difractómetro PANalytical utilizando radiación Cu K $\alpha$  (45kV, 40mA),  $\theta$  -  $\theta$  goniómetro, espejo de enfoque, rendija de divergencia (1/2"), rendijas soler tanto en el haz incidente como en el divergente (4mm) y un detector PIXcel. El software utilizado para la recogida de datos fue X'Pert Data Collector, versión 2.2f y los datos se presentaron utilizando X'Pert Data Viewer, versión 1.2d. Los patrones XRPD se adquirieron en condiciones ambientales mediante una etapa de muestra de lámina de transmisión (poliimida - Kapton, película de 12,7  $\mu$ m de espesor) en condiciones ambientales utilizando un PANalytical X'Pert PRO. El rango de recogida de datos fue de 2,994 - 35°2 $\theta$  con una velocidad de barrido continuo de 0,202004°s<sup>-1</sup>.

15 [0114] El termograma DSC del patrón A de 5-MeO-DMT HBr se determinó utilizando un DSC PerkinElmer Pyris 6000 equipado con un soporte de muestras de 45 posiciones. Se verificó la calibración de energía y temperatura del instrumento utilizando indio certificado. Se colocó una cantidad predefinida de la muestra, 0,5-3,0 mg, en un recipiente de aluminio con orificios para alfileres y se calentó a 20 °C.min<sup>-1</sup> de 30 a 350 °C, o se varió según dictara la experimentación. Se mantuvo una purga de nitrógeno seco a 20 ml min<sup>-1</sup> sobre la muestra. El control del instrumento, la adquisición de datos y el análisis se realizaron con el software Pyris v11.1.1 revisión H. El termograma muestra un perfil térmico positivo con un evento endotérmico con un pico de temperatura de 154°C y un inicio de 150°C (Fig. 2).

25 [0115] La termografía TGA correspondiente se determinó utilizando un PerkinElmer Pyris 1 TGA equipado con un muestreador automático de 20 posiciones. El instrumento se calibró utilizando un peso certificado y Alumel y Perkalloy certificados para la temperatura. Una cantidad predefinida de la muestra, 1-5mg, se cargó en un crisol de aluminio previamente tarado y se calentó a 20°C.min<sup>-1</sup> desde temperatura ambiente hasta 400°C. Se mantuvo una purga de nitrógeno a 20 ml.min<sup>-1</sup> sobre la muestra. El control del instrumento, la adquisición de datos y el análisis se realizaron con el software Pyris v11.1.1 revisión H. La termografía TGA muestra una pérdida del 0,2% antes de la endoterma principal de fusión, indicativa de una hidratación/solvatación menor (Fig. 2).

[0116] El espectro <sup>1</sup>H NMR de 5-MeO-DMT HBr denota una formación de sal exitosa debido a los desplazamientos de las señales relevantes; más notablemente los grupos metilo de la señal de amina que se ha desplazado de 2.2ppm a 2.8ppm.

#### **Ejemplo 6 - Preparación y caracterización del hidrobromuro (5-MeO-DMT HBr Patrón B)**

[0117] 5-MeO-DMT HBr se escaló a 100mg. La metodología siguió el mismo enfoque utilizado para aislar las sales del cribado inicial, utilizando iPrOAc como disolvente.

40 [0118] Tras combinar la solución de 5-MeO-DMT y el ácido a 50°C, se formó una suspensión. El aislamiento de los sólidos se llevó a cabo como se ha descrito anteriormente.

45 [0119] A continuación se muestra el perfil XRPD de la sal aislada tras el escalado de 100 mg de 5-MeO-DMT HBr. La cristalografía del material difería del API de base libre, así como del patrón A de 5-MeO-DMT HBr, por lo que se ha designado como patrón B de 5-MeO-DMT HBr (Fig. 3A, B). Como el análisis TGA no indicó pérdida de agua o disolvente residual en ninguna de las versiones anhidras de las sales de HBr, los dos patrones diferentes de la sal de HBr son resultado del polimorfismo.

50 [0120] El termograma DSC del patrón B de 5-MeO-DMT HBr muestra un perfil térmico positivo con una única endoterma de fusión principal con una temperatura pico a 174°C y una temperatura de inicio de 171°C (Fig. 4). El termograma TGA correspondiente no muestra ninguna pérdida de peso antes de la fusión principal, y representa una versión anhidra de la sal HBr (Fig. 4).

55 [0121] La comparación de los termogramas DSC de las dos versiones de sal 5-MeO-DMT HBr muestra que el Patrón B tiene el perfil térmico superior con una fusión 20°C más alta y nítida, que el Patrón 5-MeO-DMT HBr A (Fig. 5).

[0122] Un espectro <sup>1</sup>H NMR de 5-MeO-DMT HBr Patrón B denota una formación de sal exitosa debido a los desplazamientos de las señales relevantes; más notablemente los grupos metilo de la señal amina que se han desplazado de 2.2ppm a 2.85ppm.

#### **Ejemplo 7 - Pureza química**

[0123] La pureza química de los hidrobromuros sólidos aislados se evaluó mediante análisis HPLC. Esto también sirvió para evaluar cualquier mejora como resultado de la formación de sal.

[0124] La base libre de 5-MeO-DMT empleada en los experimentos de formación de sales anteriores tenía una pureza

del 98,91% y contenía un 0,20% de una impureza con un RTT de 0,3 y un 0,74% de una impureza con un RRT de 0,96.

**[0125]** El patrón A de 5-MeO-DMT HBr obtenido en el Ejemplo 2 tiene una pureza de área del 99,59 %, el patrón B de 5-MeO-DMT HBr (Ejemplo 6) tiene una pureza de área del 99,91 %.

**[0126]** 5-MeO DMT Método HPLC:

|                       |   |    |  |
|-----------------------|---|----|--|
| Sistema:              | Cromatógrafo de líquidos Agilent serie 1100/1200 o equivalente  |    |  |
| Columna:              | Triart Phenyl: 150 x 4,6 mm, tamaño de partícula de 3,0 µm (Ex. YMC, número de pieza: TPH12S03-1546PTH) |    |  |
| Fase móvil A:         | Agua Ácido trifluoroacético (100:0,05; partes en volumen)   |    |  |
| Fase móvil B:         | Acetonitrilo : Ácido trifluoroacético (100:0,05; partes en volumen)                                     |    |  |
| Caudal:               | 1,0 mL/min  |    |  |
| Volumen de inyección: | 5 µL  |    |  |
| Detección:            | Detección UV 220 nm   |    |  |
| Columna temp.:        | 30 °C   |    |  |
| Post run:             | 5 minutos   |    |  |
| Gradiente:            |   |    |  |
| Tiempo (min)          | %A  | %B |  |
| 0                     | 95  | 5  |  |
| 13                    | 62  | 38 |  |
| 26                    | 5   | 95 |  |
| 30,5                  | 5   | 95 |  |
| 31                    | 95  | 5  |  |

- Preparación de la muestra: Muestras de 0,30 mg/ml preparadas en acetonitrilo/agua (50:50)

**[0127]** Los disolventes residuales se indican en la tabla siguiente.

| Compuesto                           | Pureza química por HPLC (% área) | Disolvente residual por RMN 1H |
|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 5-MeO DMT (Material de partida)     | 98,91                            | 1,5% TBME                      |
| 5-MeO DMT HBr (Patrón A; Ejemplo 2) | 99,59                            | 0,2% TBME                      |
|                                     |                                  | 0,3% IPA                       |
| 5-MeO DMT HBr (Patrón B; Ejemplo 6) | 99,91                            | 0,05% TBME                     |
|                                     |                                  | 0,1% IPA                       |

### Ejemplo 8 - Solubilidad

**[0128]** La base libre de 5-MeO-DMT y el hidrobromuro de 5-MeO-DMT (30 mg) se pesaron en tubos de cristalización, se cargó agua para inyección (WFI; 150µL, 5 vols) y las muestras se dejaron equilibrar (25 °C) durante 24 horas.

**[0129]** La base libre condujo a una suspensión. Se añadieron 850 µl más de agua. La mezcla seguía siendo una suspensión. La solubilidad, determinada tras 24 horas de equilibrio mediante un análisis de un filtrado, fue de 3,29 mg/ml a 25°C. El pH de la suspensión al cabo de 24 horas era de 9,93, determinado a 25°C.

**[0130]** En el caso de 5-MeO-DMT HBr, se obtuvo una solución. La solubilidad determinada tras 24 horas de equilibrio, fue >200mg/mL a 25°C. El pH de la solución al cabo de 24 horas era de 6,84, determinado a 25°C.

### 20 Ejemplo 9 - Estabilidad (5-MeO-DMT HBr Patrón A)

**[0131]** Se pesaron unos 10 mg de 5-MeO-DMT HBr Patrón A en un vial de vidrio de tipo 1. Se colocó un tapón de rosca de polietileno de alta densidad en el vial para permitir la entrada de humedad.

**[0132]** Se llevó a cabo un estudio de estabilidad acelerada en una cabina de estabilidad con clasificación ICH a 40°C/75% de humedad relativa.

**[0133]** Después de 5 días de almacenamiento a 40°C/75% HR, el Patrón A de 5-MeO-DMT HBr mostró cambios en el patrón cristalino por análisis XRPD. Este patrón resultante se ha designado como 5-MeO-DMT HBr Patrón C a efectos descriptivos.

**[0134]** Como se muestra en la Fig. 6, el patrón C muestra similitudes con el patrón B.

**[0135]** El termograma DSC del 5-MeO-DMT HBr Patrón C muestra una endoterma de fusión principal con una temperatura pico de 174°C y una temperatura de inicio de 172°C. Se postula que el pequeño evento marcado a 150°C es la fusión de

la fase Patrón A del material seguida de un evento de recristalización que produce la fase pura Patrón B que se sabe que funde a 174°C (Fig. 7). El termógrafo TGA correspondiente no muestra pérdida de masa antes de la fusión principal del material, lo que indica una versión anhidra de la sal HBr (Fig. 7).

5 **[0136]** Se concluyó que el Patrón C representa una fase mixta entre el Patrón A y el Patrón B de la sal HBr.

#### **Ejemplo 10 - Estabilidad (5-MeO-DMT HBr Patrón B)**

10 **[0137]** Tras 5 días de almacenamiento a 40°C/75% HR, el 5-MeO-DMT HBr produjo un patrón cristalino por análisis XRPD que era similar a la versión de entrada del Patrón B. Pueden observarse pequeñas diferencias entre los dos perfiles XRPD, incluidos los picos adicionales en la región 17-19°2θ. Este patrón se ha designado como 5-MeO-DMT HBr Patrón B' con fines descriptivos (Fig. 8).

15 **[0138]** El termograma DSC del patrón B' 5-MeO-DMT HBr muestra un perfil térmico positivo con un único evento endotérmico con una temperatura pico de 173°C (1°C inferior al patrón B 5-MeO-DMT HBr) y un inicio de 171°C (Fig. 9). El termograma TGA correspondiente no muestra pérdida de masa antes de la endoterma de fusión principal que representa una versión anhidra de la sal HBr (Fig. 9).

20 **[0139]** Los intentos de reproducir la generación de 5-MeO-DMT HBr Patrón B' no tuvieron éxito. El patrón B' de 5-MeO-DMT HBr tampoco se aisló tras el equilibrio del patrón B a una humedad relativa del 90%. Por lo tanto, se llegó a la conclusión de que el patrón B' no era una versión verdadera de la sal HBr, y las diferencias en las difracciones XRPD se atribuyeron a la contaminación dentro de la muestra.

#### **Ejemplo 11 - Investigación de la estabilidad acelerada de sales de 5-MeO-DMT**

25 **[0140]** Tras 5 días de almacenamiento en una cabina de estabilidad clasificada ICH a 40°C/75%RH, se evaluó la pureza química de las sales de 5-MeO-DMT por HPLC.

30 **[0141]** El 5-MeO-DMT HBr Patrón A tenía una pureza inicial de área del 99,59%. Al cabo de 5 días, la pureza del área era del 99,55%.

**[0142]** 5-MeO-DMT HBr Patrón B tenía una pureza inicial de área de 99,91%. Al cabo de 5 días, la pureza del área era del 99,83%.

35 **[0143]** Los resultados muestran que las sales se mantuvieron estables después de 5 días de almacenamiento a 40°C/75% HR, observándose sólo disminuciones menores de la pureza química.

#### **Ejemplo 12 - Análisis DVS para 5-MeO-DMT HBr**

40 **[0144]** Se recogieron datos de sorción dinámica de vapor (DSV) tanto para el Patrón A como para el Patrón B de 5-MeO-DMT HBr. Los datos de DSV se muestran en la Fig. 10 (Patrón A) y en la Fig. 11 (Patrón B). Los perfiles DVS son casi idénticos. Ninguna de las dos formas mostró modificación alguna tras el equilibrio en condiciones extremas de humedad relativa.

45 **[0145]** El perfil DVS de 5-MeO DMT HBr Patrón A muestra que durante el primer ciclo de sorción el sólido gana 0.13% de agua hasta 60%RH con un incremento adicional de 1.56wt% observado entre 60%RH y 90%RH. El resultado es una absorción total de agua del 1,7% en peso en todo el intervalo de humedad. La absorción de agua es reversible, ya que esta agua se pierde durante el ciclo de desorción posterior. Se observa una histéresis en la que la absorción de agua es más fácil que la desorción.

50 **[0146]** El perfil DVS de 5-MeO DMT HBr Patrón B muestra que durante el primer ciclo de sorción el sólido gana 0.14% de agua hasta 60%RH con un incremento adicional de 1.57wt% observado entre 60%RH y 90%RH. El resultado es una absorción total de agua del 1,71% en peso en todo el intervalo de humedad. La absorción de agua es reversible, ya que esta agua se pierde durante el ciclo de desorción posterior. Se observa una histéresis en la que la absorción de agua es más fácil que la desorción.

**[0147]** Los perfiles DVS indican una higroscopicidad menor.

#### **Ejemplo 13 - Estabilidad en solución acuosa**

60 **[0148]** La estabilidad del 5 MeO DMT HBr se evaluó en WFI durante 14 días a 40°C / 75% HR.

65 **[0149]** La sal se pesó en un vial de muestra, al que se añadió WFI para alcanzar una concentración de 100mg/mL. A continuación, la solución se agitó a 25°C hasta que se alcanzó la disolución completa. A continuación, la solución se clarificó en un vial de muestras y se dejó envejecer estáticamente durante 14 días. La pureza química de la solución se evaluó a intervalos predeterminados mediante HPLC, como se ha descrito anteriormente.

| Vehículo (% Pureza) | Tiempo (días) |       |       |       |
|---------------------|---------------|-------|-------|-------|
|                     | 1             | 4     | 7     | 14    |
| WFI (100 mg/mL)     | 99,68         | 99,65 | 99,41 | 99,56 |

#### Ejemplo 14 - Escalado de la preparación de 5-MeO DMT HBr Patrón B

5 a) Preparación a escala de 5 g

[0150] La formación de 5-MeO-DMT HBr Patrón B se escaló a escala de 5,0g utilizando la metodología anterior.

10 [0151] Se preparó una solución madre de ácido HBr a una concentración 1M en etanol. La base libre de 5-MeO-DMT (5,0g) se pesó en un matraz de fondo redondo y se disolvió en 50mL de iPrOAc (10 vols) a 50°C. A continuación, se cargó inmediatamente la solución ácida de HBr a 1 equivalente. A continuación, la mezcla se equilibró a temperatura ambiente durante 18 horas. La suspensión resultante se aisló por filtración al vacío y se secó al vacío durante 18 horas (6,28 g, 91,68% de rendimiento).

15 [0152] El análisis XPRD del sólido resultante mostró que el 5-MeO-DMT HBr Patrón B se había preparado con éxito.

b) El método/proceso de producción a mayor escala

20 [0153] Se llevó a cabo una cristalización de formación de sal para preparar la sal HBr a escala de 106 g. 5-MeO DMT (106 g, 0,486 mol) se combinó con IPA (8,9 vols, 1270 mL). La solución resultante se agitó a 275 rpm. Se añadió agua desionizada (90 mL) al recipiente de reacción para obtener una solución ligeramente opaca de color marrón oscuro (sin cambios respecto al IPA solo). La solución se clarificó mediante un filtro de 1 micra a un recipiente encamisado sin problemas.

25 [0154] La mezcla se calentó a 45°C antes de la adición gota a gota de ácido HBr (48% aq) (1,0 eq, 81g) durante 5 minutos. A continuación, se añadieron 7mL adicionales de agua al vial que contenía el HBr y luego se añadieron a la mezcla de reacción para obtener una composición final de IPA a agua de 90:10 (en volumen).

30 [0155] La mezcla se enfrió de nuevo a 43°C y se sembró con 5-MeO DMT HBr Patrón B (0,1% de carga de semilla, 106 mg). Se observó que la semilla se mantenía y la cristalización se desarrollaba sólo marginalmente al mantener la mezcla a 43°C durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió a 41 °C y se agitó durante 1,5 horas más para conseguir un desarrollo suave.

35 [0156] A continuación, la mezcla se enfrió a 5°C a 5°C/h y se equilibró durante 18 horas.

40 [0157] A continuación, los sólidos se filtraron al vacío. Se observó una filtración fácil a través de un filtro Büchner de 150 mm de diámetro/medio filtrante de papel, el deliquoring tardó 60 segundos en pasar a la superficie de la torta. Se aplicó un enjuague en recipiente de 1 volumen utilizando 5% de agua /IPA, se pasó a través de la torta y se realizó un enjuague final con IPA. La torta se secó al aire/vacío durante 20 minutos. Profundidad del filtro de torta húmeda de 9 mm en un filtro de 150 mm de diámetro.

[0158] Se aisló un sólido blanquecino. Se registró una masa húmeda de 150,88 g. Los sólidos se secaron a 50°C durante aprox. 20 horas. El 5-MeO DMT HBr se aisló como un sólido blanquecino (78% de rendimiento).

#### 45 Ejemplo 15 - Ampliación

50 [0159] En un recipiente de 50 L purgado con nitrógeno se cargó 5-MeO DMT (750,3g, 3,44 mol), 2-Propanol (6160mL) y agua purificada (190mL) antes de agitar durante 76 minutos a 15-25°C. La solución se transfirió a una garrafa de 10L mientras se realizaba un control de partículas antes de transferirla de nuevo al recipiente de 50L mediante un filtro en línea de 1,2 micras antes de la adición gota a gota de ácido HBr filtrado pulido en 2-propanol (350mL) realizada utilizando 390ml de ácido HBr 48% acuoso y 3080 mL de agua purificada durante 1 hora a 15-25°C y luego sembrada con semilla 5-MeO DMT HBr (0,8g). El lote se agitó a 15-25°C durante 1 hora antes de añadir gota a gota el resto de ácido HBr filtrado en 2-propanol (3060mL) durante 4 horas. El lote se agitó a 15-25°C durante 1 hora, después se enfrió a 0-10°C a 5°C/h y se equilibró durante 24 horas. Los sólidos se aislaron por filtración y se lavaron con 2-propanol filtrado (1060mL), el sólido se secó al vacío a 60°C.

Rendimiento = 874,3 g

#### 60 Ejemplo 16 - Medición del tamaño de las partículas

[0160] La distribución del tamaño de partícula de una muestra obtenida como en el ejemplo anterior se determinó utilizando un método de dispersión de luz láser. Los resultados se resumen en el cuadro siguiente.

| Peso de la muestra (mg) |      | Dv10 (µm) |     | Dv50 (µm) |  | Dv90 (µm) |  |
|-------------------------|------|-----------|-----|-----------|--|-----------|--|
| 800                     |      | 57,8      |     | 236       |  | 613       |  |
| 800                     | 60,8 |           | 242 |           |  | 630       |  |

[0161] Se ha demostrado que la sal HBr tiene un  $D_{50}$  de aproximadamente 240 µm con un hábito cristalino de naturaleza hexagonal.

#### Ejemplo 17 - Propiedades de flujo

[0162] La densidad aparente y la densidad de toma de una muestra de sal de HBr obtenida según el método anterior se determinaron aplicando métodos estándar.

|                    |                        |
|--------------------|------------------------|
| Densidad aparente: | 0,19 g/cm <sup>3</sup> |
| Densidad de toma:  | 0,25 g/cm <sup>3</sup> |

[0163] A partir de aquí, se puede calcular el índice de Carr que caracteriza las propiedades de fluidez ( $100 \times (\text{Densidad de extracción} - \text{Densidad aparente}/100)$ ). El índice es del 24 %. El factor de Hausner (densidad de extracción / densidad aparente), que también caracteriza las propiedades de fluidez, es de 1,31.

[0164] Para la base libre, se midieron los siguientes valores:

|                    |                        |
|--------------------|------------------------|
| Densidad aparente: | 0,32 g/cm <sup>3</sup> |
| Densidad de toma:  | 0,54 g/cm <sup>3</sup> |

[0165] De esta forma, se obtiene un Índice de Carr del 41% y un Factor de Hausner de 1,68, lo que indica propiedades de fluidez extremadamente pobres.

[0166] Así, la sal de HBr según la invención ha mejorado significativamente en propiedades de flujo.

## REIVINDICACIONES

1. Sal hidrobromuro cristalina de 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT HBr).
2. La sal de la reivindicación 1, que tiene una pureza química de al menos 99,5% de área, evaluada por HPLC usando detección UV a 220 nm, una columna USP L11 que tiene una longitud de 150 mm y un diámetro interior de 4,6 mm, en la que la temperatura de la columna es de 30°C y la columna se eluye a un caudal de 1.0 ml/min utilizando un gradiente de disolvente basado en una fase móvil A (0,05% TFA en WFI) y una fase móvil B (0,05% TFA en acetonitrilo) y el gradiente de disolvente se establece mediante el siguiente programa de gradiente:

| Tiempo (min) | %A | %B |
|--------------|----|----|
| 0            | 95 | 5  |
| 13           | 62 | 38 |
| 26           | 5  | 95 |
| 30.5         | 5  | 95 |
| 31           | 95 | 5  |

3. La sal de la reivindicación 1 o 2, en la que la sal no contiene ninguna impureza a un nivel de 0,1% de área o superior, según se evalúa por el método HPLC definido en la reivindicación 2.
4. La sal de cualquiera de las reivindicaciones anteriores tiene un punto de fusión de 174°C.
5. La sal de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X que comprende picos a  $14,5^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $17,0^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $24,2^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ; medidos utilizando radiación Cu K $\alpha$ .
6. La sal de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X que comprende picos a  $14,5^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $17,0^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $20,7^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $24,2^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ; medidos utilizando radiación Cu K $\alpha$ .
7. La sal de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X que comprende picos a  $14,5^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $17,0^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $20,6^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $20,7^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $24,2^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ; medidos utilizando radiación Cu K $\alpha$ .
8. La sal de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X que comprende picos a  $14,5^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $17,0^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $20,6^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $20,7^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $21,4^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $24,2^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ; medidos utilizando radiación Cu K $\alpha$ .
9. La sal de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X que comprende picos a  $14,5^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $17,0^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $20,6^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $20,7^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $21,4^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $24,2^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $27,4^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ; medidos utilizando radiación Cu K $\alpha$ .
10. La sal de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X que comprende picos a  $14,5^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $16,7^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $17,0^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $20,6^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $20,7^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $21,4^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $24,2^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $27,4^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ; medidos con radiación Cu K $\alpha$ .
11. La sal de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X que comprende picos a  $14,5^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $16,7^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $17,0^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $20,6^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $20,7^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $21,4^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $24,2^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $24,8^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $27,4^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ; medidos con radiación Cu K $\alpha$ .
12. La sal de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X que comprende picos a  $14,5^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $16,7^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $17,0^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $20,6^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $20,7^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $21,4^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $24,2^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $24,8^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $25,3^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ;  $27,4^{\circ}2\theta \pm 0,2^{\circ}2\theta$ ; medidos con radiación Cu K $\alpha$ .
13. Método de preparación de una sal hidrobromuro cristalina según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, método que comprende una cristalización formadora de sal.
14. El método de la reivindicación 13, en el que se utiliza una mezcla de alcohol isopropílico/agua como sistema disolvente.

15. Composición farmacéutica que comprende la sal de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
16. La composición farmacéutica según la reivindicación 15 en una forma para administración vía inyección.
- 5 17. La composición farmacéutica según la reivindicación 15 en una forma para administración intranasal.



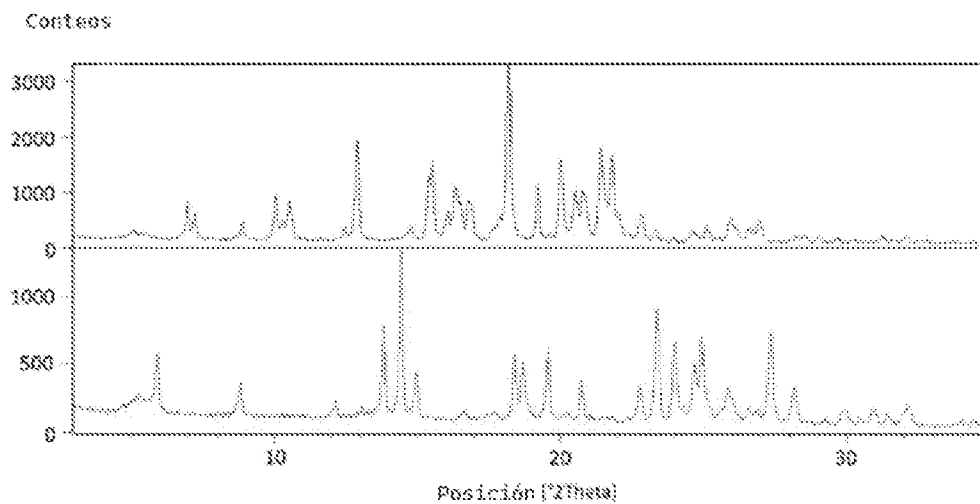


Fig. 1A

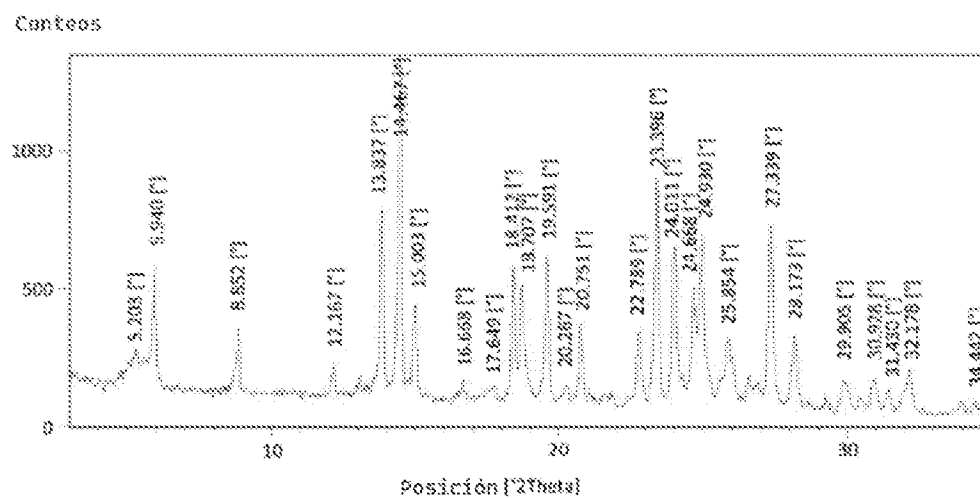


Fig. 1B

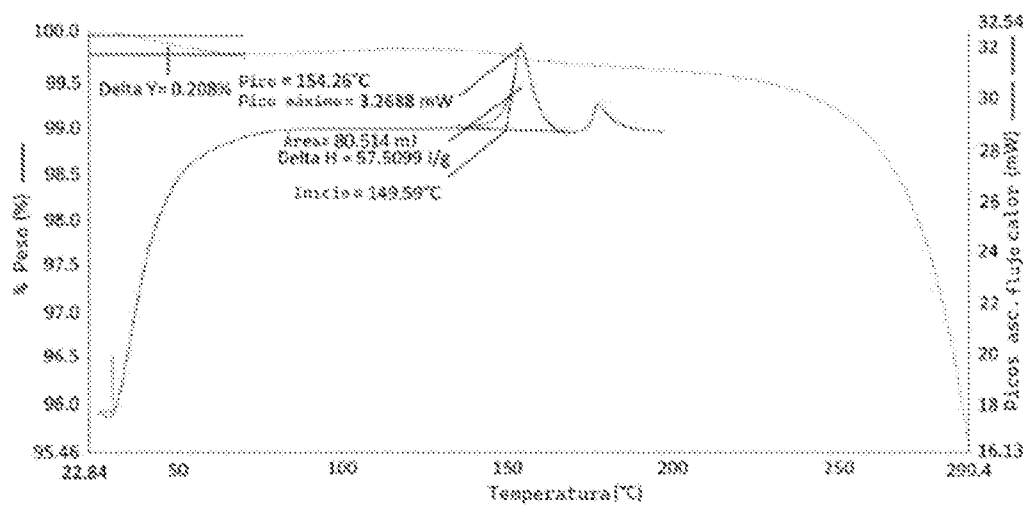


Fig. 2

### Conteos

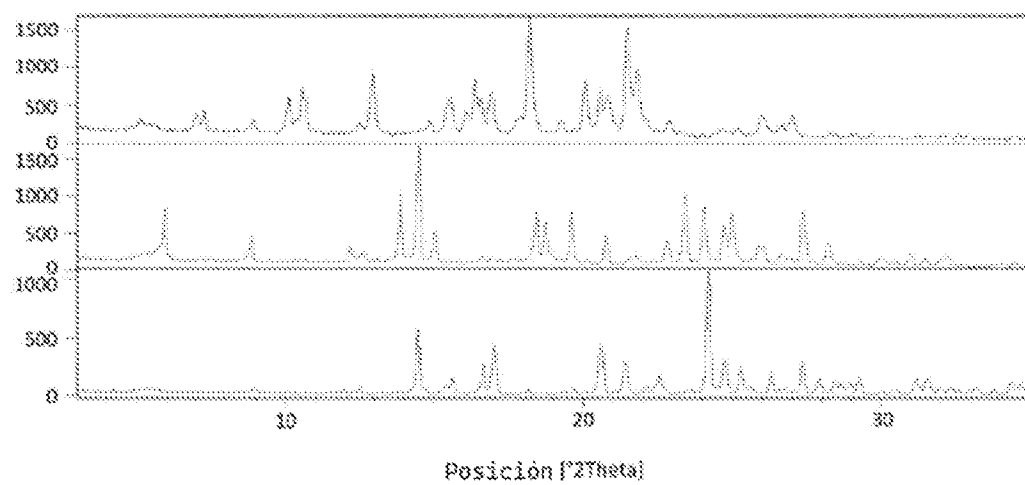


Fig. 3A

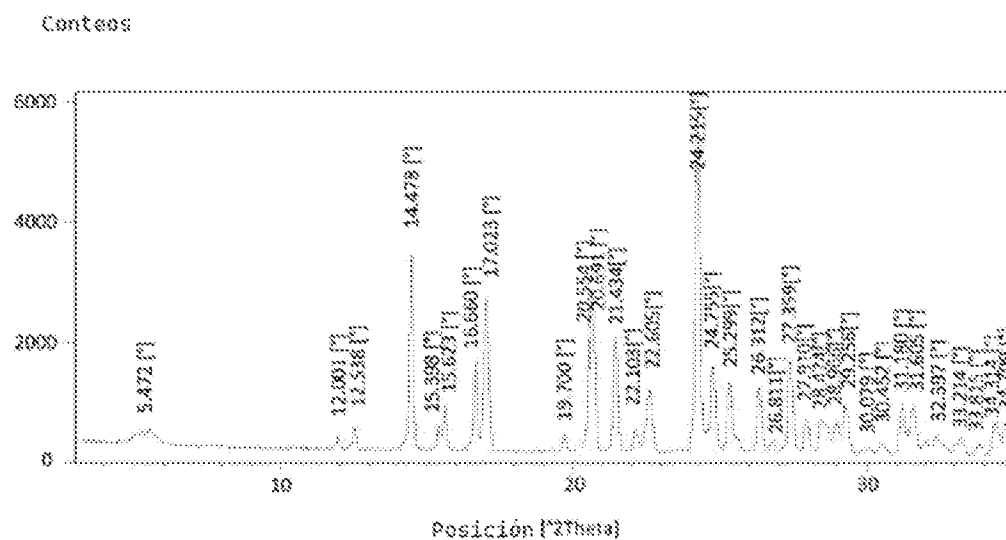


Fig. 3B

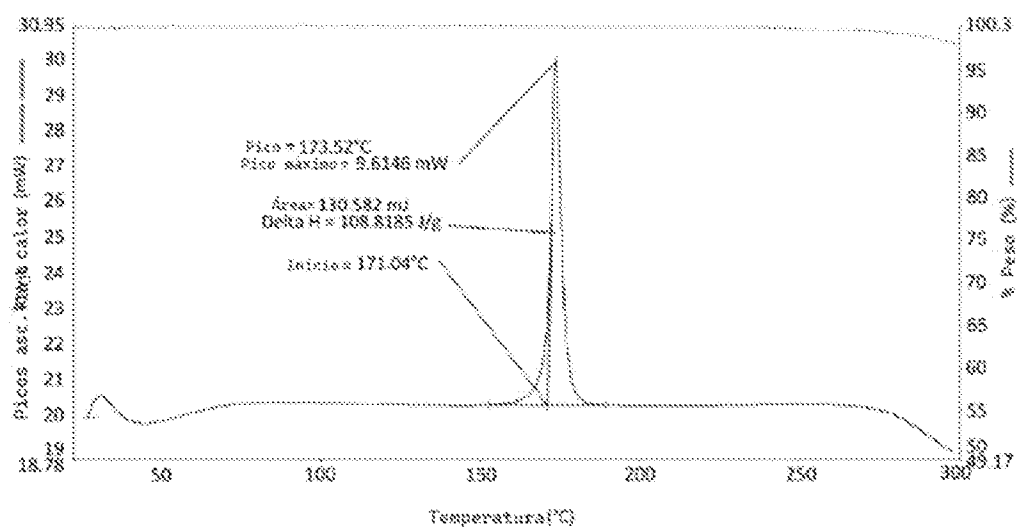


Fig. 4

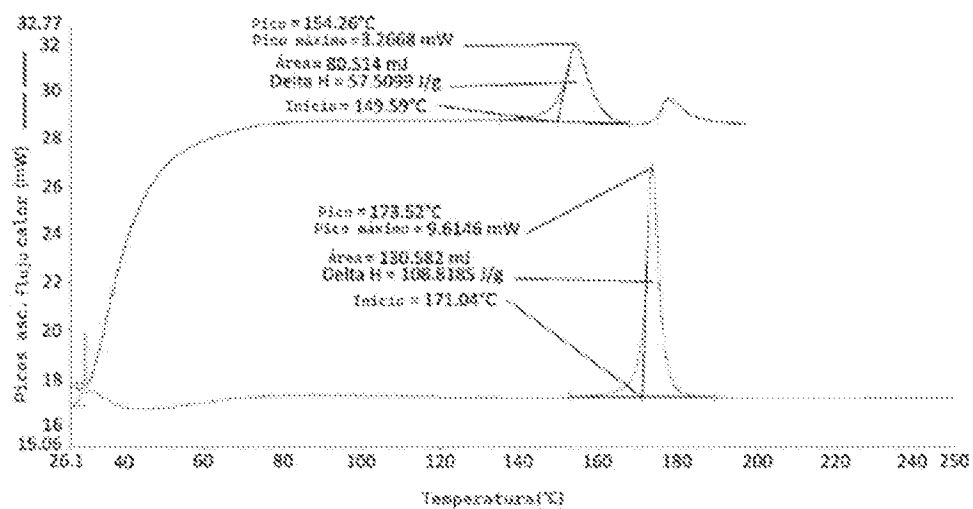


Fig. 5

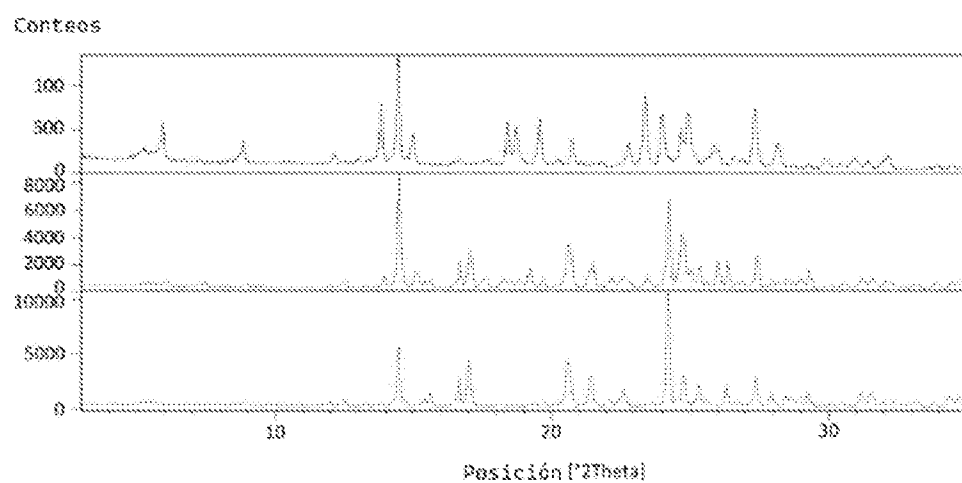


Fig. 6

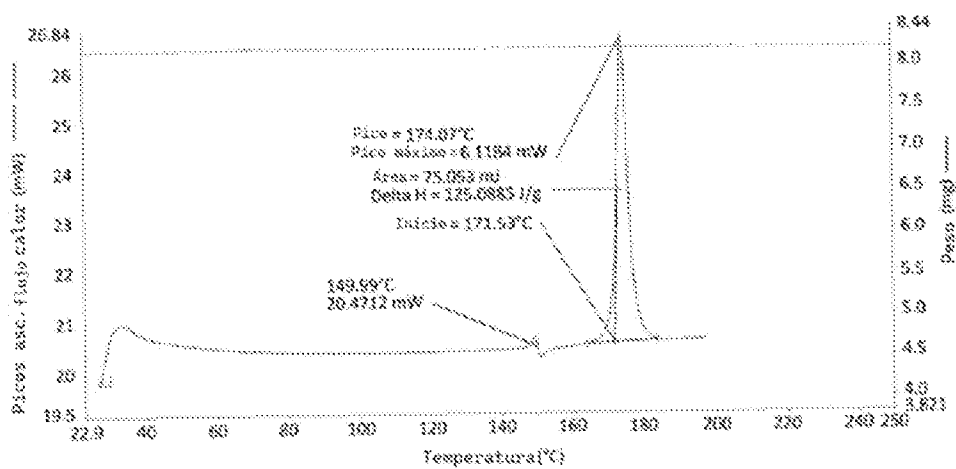


Fig. 7

#### Conteas

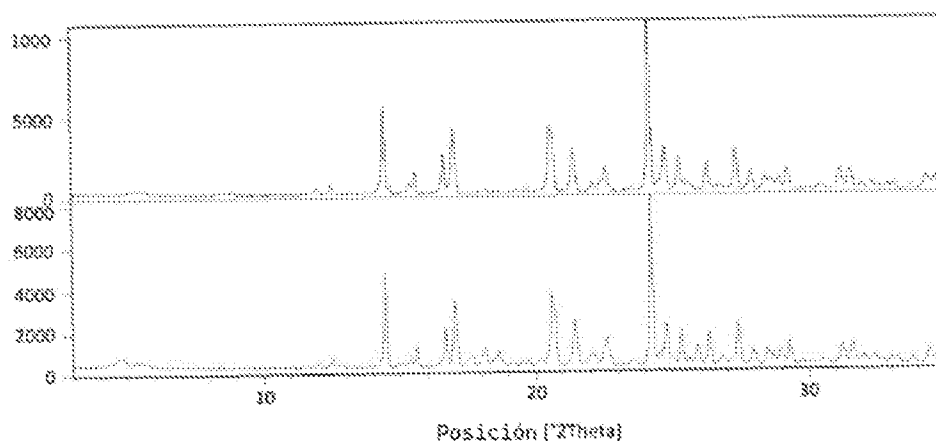


Fig. 8

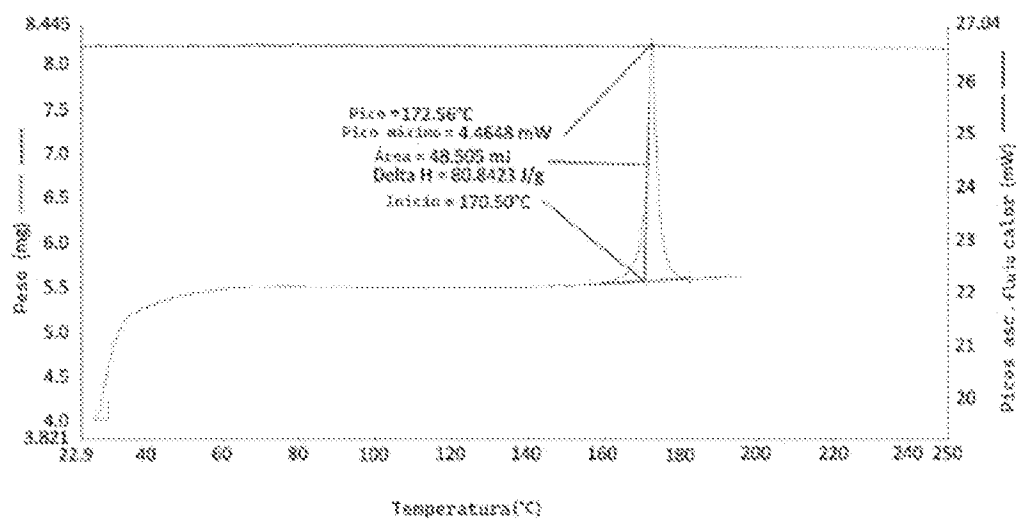


Fig. 9

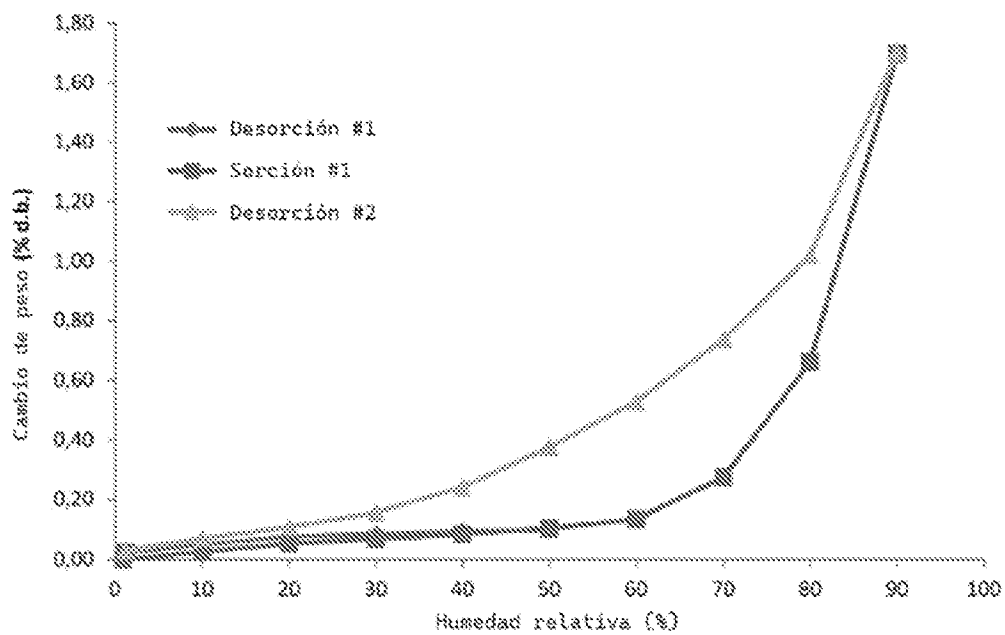


Fig. 10

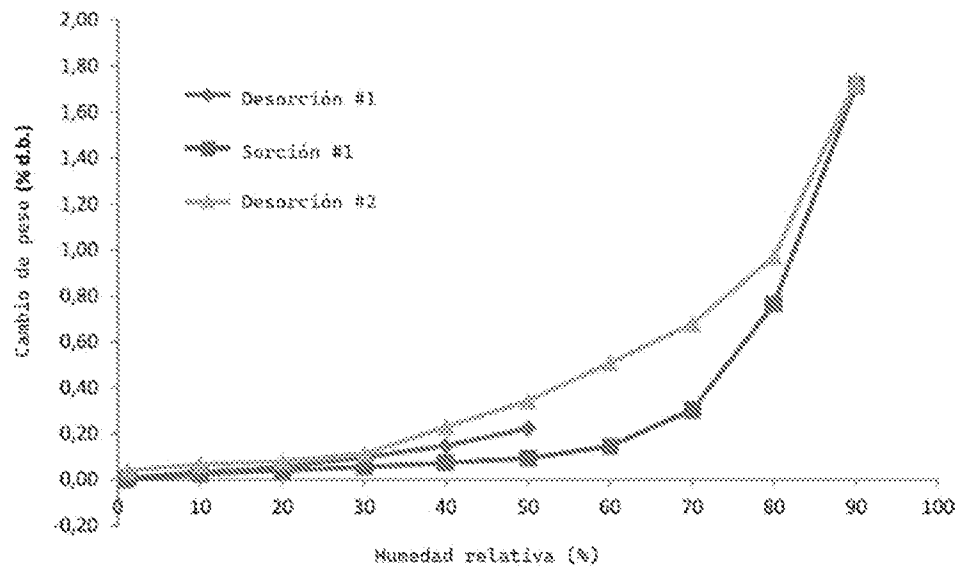


Fig. 11