



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 984 183**

⑮ Int. Cl.:

C07C 231/02 (2006.01)
C07C 237/06 (2006.01)
C07C 269/04 (2006.01)
C07C 231/12 (2006.01)
C07C 231/24 (2006.01)
C07C 269/06 (2006.01)
C07C 269/08 (2006.01)
C07C 271/22 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧6 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.11.2018 PCT/US2018/062624**

⑧7 Fecha y número de publicación internacional: **06.06.2019 WO19108542**

⑨6 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2018 E 18883053 (3)**

⑨7 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2024 EP 3717452**

⑮ Título: **Proceso para preparar derivados de anfetamina acilados**

⑩ Prioridad:

30.11.2017 US 201762592503 P

⑪ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.10.2024

⑯ Titular/es:

**SPECGX LLC (100.0%)
385 Marshall Avenue
Webster Groves, Missouri 63119, US**

⑯ Inventor/es:

**ORR, BRIAN;
ROESCH, KEVIN y
MCCLENAGHAN, JOEL**

⑯ Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 984 183 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

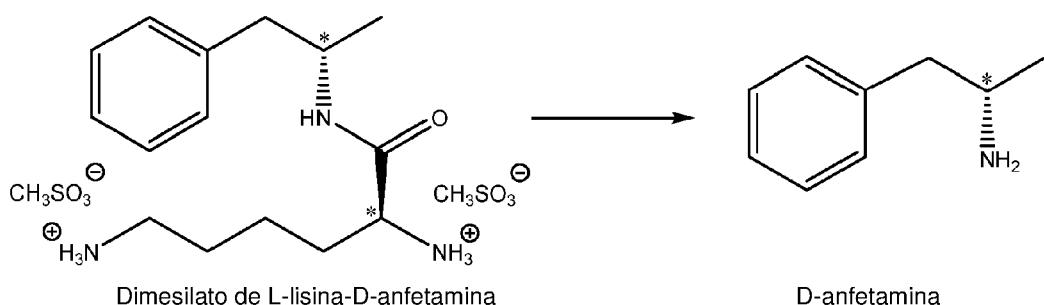
Proceso para preparar derivados de anfetamina acilados

5 Campo

La presente divulgación se refiere generalmente a procesos para preparar derivados de anfetamina acetilados y, en particular, a procesos para preparar dimesilato de L-lisina-D-anfetamina.

10 Antecedentes

15 El dimesilato de L-lisina-D-anfetamina (también llamado dimesilato de lisdexanfetamina) se usa para tratar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y el trastorno por déficit de atención (TDA) en adultos y niños de 6 años de edad y mayores. Este producto farmacéutico también se usa para tratar el trastorno por atracon (TA) de moderado a grave. Pertenece al grupo de medicamentos denominados estimulantes del sistema nervioso central (SNC). La D-anfetamina es el metabolito activo del profármaco dimesilato de lisdexanfetamina. La D-anfetamina se libera de la lisdexanfetamina enzimáticamente tras el contacto con los glóbulos rojos. La conversión está limitada por la enzima, lo que evita altas concentraciones de D-anfetamina en la sangre y reduce el potencial de abuso de lisdexanfetamina en dosis clínicas.

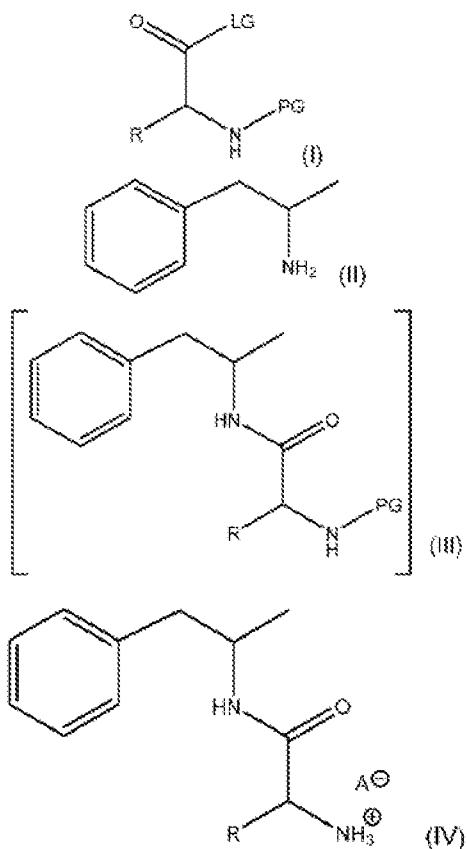


25 Existen procesos para la preparación de dimesilato de lisdexanfetamina a escala de laboratorio, tales como en los documentos US2012/190880 y WO 2017/003721. Existe la necesidad de un proceso industrial sencillo y económico para hacer que este último sea escalable (por ejemplo, sin implicación de cromatografía o evaporación rotatoria o aislamiento de intermediarios problemáticos con propiedades de manipulación difíciles con respecto al secado y la recristalización).

30 **Sumario**

35 Un aspecto de la presente divulgación abarca un proceso de una sola etapa para preparar un compuesto de Fórmula (IV), que es un derivado de anfetamina acilado. El proceso comprende (a) formar una mezcla de reacción que comprende un disolvente y un compuesto de Fórmula (I), siendo el disolvente un alquil tetrahidrofurano; (b) añadir un compuesto de Fórmula (II) a la mezcla de reacción, formando así un compuesto intermedio de Fórmula (III); (c) extracción en fases de la mezcla de reacción después de la etapa (b) mediante contacto secuencial con i) una solución acuosa, (ii) una solución ácida que tiene un pH inferior a aproximadamente 3, (iii) una solución alcalina que tiene un pH superior a aproximadamente 12, y (iv) una o más soluciones acuosas adicionales para eliminar los compuestos de las Fórmulas (I) y (II) y los subproductos de reacción, formando de este modo una mezcla purificada que comprende el compuesto intermedio de Fórmula (III); y (d) poner en contacto de la mezcla purificada que comprende el compuesto intermedio de Fórmula (III) con un ácido para formar el compuesto de Fórmula (IV). Los compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III) y (IV) tienen las siguientes estructuras:

40



5 en donde:

R es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;

LG es un grupo saliente elegido entre *N*-hidroxisuccinimidilo o halo;

PG es un grupo protector; y

A es un anión.

10

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona un proceso de una sola etapa para preparar dimesilato de L-lisina-D-anfetamina. El proceso comprende (a) convertir una sal de D-anfetamina en D-anfetamina; (b) añadir D-

15 anfetamina a una mezcla de reacción que comprende 2-metiltetrahidrofurano y éster de hidroxisuccinimida de *N,N*-di-Boc-L-lisina para formar un compuesto intermedio, siendo el compuesto intermedio *N,N*-di-Boc-L-lisina-o-anfetamina;

20 (c) extracción en fases de la mezcla de reacción después de la etapa (b) mediante contacto secuencial con i) una solución acuosa, (ii) una solución ácida que tiene un pH inferior a aproximadamente 3, (iii) una solución alcalina que tiene un pH superior a aproximadamente 12, y (iv) una o más soluciones acuosas adicionales para eliminar los reactivos de partida y los subproductos de reacción, formando así una mezcla purificada que comprende el compuesto intermedio; y (d) poner en contacto la mezcla purificada que comprende el compuesto intermedio con ácido metanosulfónico para formar dimesilato de L-lisina-D-anfetamina.

Se describen con más detalle a continuación otros aspectos e iteraciones de la divulgación.

Descripción detallada

25

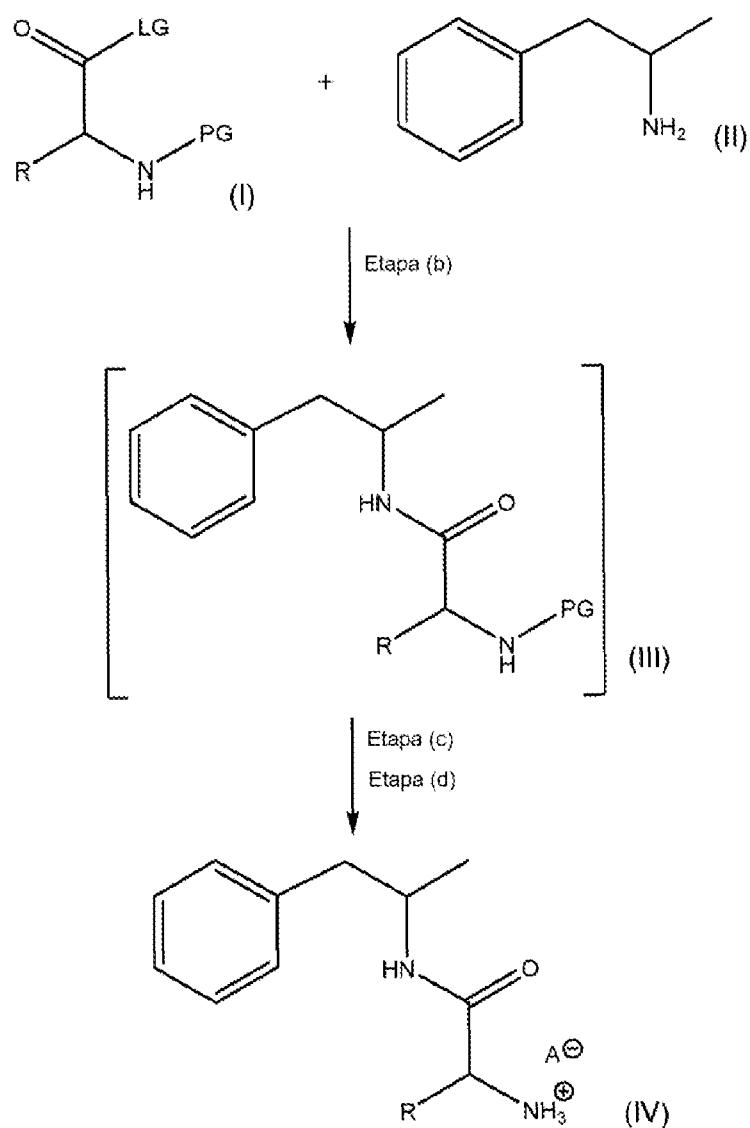
La presente divulgación proporciona un proceso en una sola etapa simplificado para preparar dimesilato de L-lisina-D-anfetamina en bruto (dimesilato de lisdexanfetamina) a partir de sales de D-anfetamina. El intermedio protegido formado durante el proceso de síntesis se purifica mediante una serie de extracciones (eliminando así la necesidad de una cromatografía industrial costosa y el aislamiento de un intermedio problemático) y se seca mediante destilación

30 azeotrópica. No se lleva a cabo ningún aislamiento hasta que se obtiene un dimesilato de lisdexanfetamina en bruto. El dimesilato de lisdexanfetamina en bruto se purifica adicionalmente mediante recristalización, que incluye una filtración de pulido para eliminar cualquier material insoluble. El enfriamiento y el aislamiento conducen a un material

35 muy puro. El proceso descrito en el presente documento tiene aplicabilidad industrial, con mejoras adicionales en el rendimiento (por ejemplo, aislamientos mínimos) y la seguridad (por ejemplo, eliminación de disolventes tóxicos tales como 1,4-dioxano).

(I) PROCESO PARA PREPARAR DERIVADOS ACILADOS DE ANFETAMINA

Un aspecto de la presente divulgación proporciona un proceso de una sola etapa para preparar un derivado de anfetamina acilado que tiene la Fórmula (IV). El proceso comprende (a) formar una mezcla de reacción que comprende 5 un disolvente y un compuesto de Fórmula (I), siendo el disolvente un alquil tetrahidrofurano; (b) añadir un compuesto de Fórmula (II) a la mezcla de reacción, formando así un compuesto intermedio de Fórmula (III); (c) extracción en 10 fases de la mezcla de reacción después de la etapa (b) mediante contacto secuencial con i) una solución acuosa, (ii) una solución ácida que tiene un pH inferior a aproximadamente 3, (iii) una solución alcalina que tiene un pH superior a aproximadamente 12, y (iv) una o más soluciones acuosas adicionales para eliminar los compuestos de las Fórmulas (I) y (II) y los subproductos de reacción, formando de este modo una mezcla purificada que comprende el compuesto intermedio de Fórmula (III); y (d) poner en contacto de la mezcla purificada que comprende el compuesto intermedio de Fórmula (III) con un ácido para formar el compuesto de Fórmula (IV), como se muestra en el esquema de reacción a continuación.



15

en donde:

R es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;

LG es un grupo saliente elegido entre *N*-hidroxisuccinimidilo o halo;

20

PG es un grupo protector; y

A es un anión.

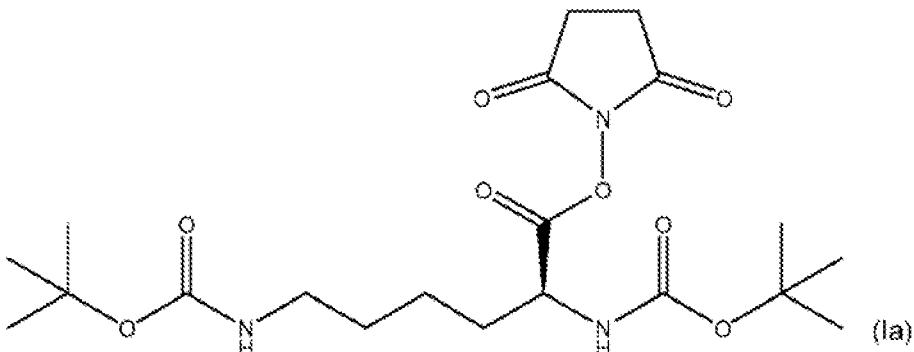
Las diversas etapas del proceso se detallan a continuación.

25

(a) Formación de una mezcla de reacción

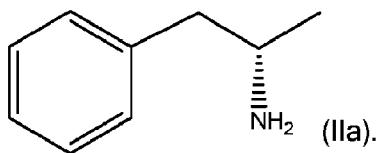
La primera etapa del proceso comprende la formación de una mezcla de reacción que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un disolvente.

- 5 (i) Compuesto de Fórmula (I)
- 10 El compuesto de Fórmula (I) comprende un grupo carbonilo, un grupo saliente (LG), un grupo R y un grupo amino. En general, el grupo amino está protegido con un grupo protector (PG). Los ejemplos no limitantes de grupos protectores de amino adecuados incluyen *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), trifenilmetilo (trítilo), dimetil-3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo (Ddz), 2-(4-bifenil)isopropoxicarbonilo (Bpoc), 2-nitrofenilsulfenilo (Nps), 2-clorobenciloxicarbonilo (Cl-Z) o 4-metiltrítido (Mtt). En realizaciones específicas, el grupo protector puede ser *terc*-butiloxicarbonilo.
- 15 En diversas realizaciones, R en el compuesto de Fórmula (I) puede ser alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquilamino, alquilamino sustituido, alquihidroxi, alquihidroxi sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido, alquilarilo o alquilarilo sustituido. En algunas realizaciones, R puede ser una cadena lateral de aminoácidos. Por ejemplo, R puede ser -(CH₂)₄-NH₂, -(CH₂)₃-NH-C(NH)-NH₂, -(CH₂)₄-NH-C(NH)-NH₂, -CH₂-C(O)-NH₂, -(CH₂)₂-C(O)-NH₂, -CH₂-SH, -CH₂-OH, CH(OH)-CH₃, -CH₂-Ph-OH, -CH₂-C(O)-OH o -(CH₂)₂-C(O)-OH. En realizaciones de ejemplo, R puede ser -(CH₂)₄-NH₂.
- 20 En realizaciones en las que R es una cadena lateral de aminoácidos, el grupo terminal de la cadena lateral puede estar protegido con un grupo protector. Los grupos protectores de amino adecuados se han enumerado anteriormente. Los ejemplos no limitativos de grupos protectores de hidroxi adecuados incluyen benzoilo, β -metoxietoximetil éter (MEM), metoximetil éter (MOM), p-metoxibencil éter (PMB) o pivaloilo.
- 25 El compuesto de Fórmula (I) también comprende un grupo saliente que facilita el acoplamiento de amida de los compuestos de las Fórmulas (I) y (II). El grupo saliente es *N*-hidroxisuccinimidilo o halo, por ejemplo, cloro, flúor o bromo.
- 30 En realizaciones específicas, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (Ia):

**(ii) Disolvente**

- 35 En general, el disolvente es un disolvente que tiene una miscibilidad limitada en agua. Los disolventes adecuados incluyen alquil tetrahidrofurano, tal como 2-metiltetrahidrofurano o 3-etiltetrahidrofurano. En realizaciones de ejemplo, el disolvente puede ser 2-metiltetrahidrofurano.
- 40 La cantidad de disolvente añadido a la mezcla de reacción puede variar y variará. En general, la relación en peso del disolvente con respecto al compuesto de Fórmula (I) puede variar de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 50:1. En algunas realizaciones, la relación en peso del disolvente con respecto al compuesto de Fórmula (I) puede variar de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 20:1, de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 20:1, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 15:1, o de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 10:1.
- 45 (b) **Adición de un compuesto de Fórmula (II) a la mezcla de reacción**

50 La etapa (b) del proceso comprende añadir un compuesto de Fórmula (II) a la mezcla de reacción. El compuesto de Fórmula (II) es una base libre de una anfetamina. En realizaciones específicas, el compuesto de Fórmula (II) es D-anfetamina, que es un compuesto de Fórmula (IIa):



- En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (II) puede prepararse a partir de una sal de anfetamina. Los ejemplos no limitantes de sales de anfetamina adecuadas incluyen bitartrato de anfetamina, sulfato de anfetamina, aspartato de anfetamina, sacarato de anfetamina, clorhidrato de anfetamina y fosfato de anfetamina. En realizaciones específicas, la sal de anfetamina puede ser bitartrato de anfetamina. La sal de anfetamina puede convertirse en la base libre por contacto con una base, seguido de extracción con el disolvente usado en el proceso. Las bases adecuadas incluyen, sin limitación, hidróxidos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos tales como, por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. En realizaciones de ejemplo, la sal de anfetamina puede ponerse en contacto con un hidróxido, seguido de varias extracciones con 2-metiltetrahidrofurano. Las fases de 2-metiltetrahidrofurano (que comprenden el compuesto de Fórmula (II)) pueden combinarse y añadirse a la mezcla de reacción formada en la etapa (a).
- En general, la cantidad del compuesto de Fórmula (II) añadido a la mezcla de reacción es aproximadamente equimolar a la cantidad de Fórmula (I) presente en la mezcla de reacción. En diversas realizaciones, la relación molar del compuesto de Fórmula (II) con respecto al compuesto de Fórmula (I) puede variar de aproximadamente 0,8:1,0 a aproximadamente 1,2:1,0, de aproximadamente 0,9:1,0 a aproximadamente 1,1:1,0, o de aproximadamente 0,95:1,00 a aproximadamente 1,05:1,00.
- La reacción entre los compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II) para formar el compuesto intermedio de Fórmula (II) se produce fácilmente a temperatura ambiente o temperatura ambiente. Es importante destacar que la reacción se lleva a cabo sin la adición de una base orgánica o una base inorgánica. La mezcla de reacción puede agitarse y mantenerse a temperatura ambiente durante al menos aproximadamente 45 minutos, al menos aproximadamente 2 horas, al menos aproximadamente 6 horas, al menos 12 horas, al menos aproximadamente 16 horas o al menos aproximadamente 24 horas.

(c) Extracción por fases de la mezcla de reacción final

- La etapa (c) del proceso comprende la extracción de la mezcla de reacción final mediante contacto secuencial con i) una solución acuosa, (ii) una solución ácida que tiene un pH inferior a aproximadamente 3, (iii) una solución alcalina que tiene un pH superior a aproximadamente 12, y (iv) una o más soluciones acuosas adicionales para eliminar los compuestos de las Fórmulas (I) y (II), eliminar los subproductos de reacción (por ejemplo, el grupo saliente) y las sales orgánicas o inorgánicas, formando de este modo una mezcla purificada que comprende el compuesto intermedio de Fórmula (III). Es importante destacar que el compuesto intermedio de Fórmula (III) no se aísla de la mezcla de reacción final después de la etapa (b) o la mezcla purificada después de las extracciones por fases de la etapa (c).

- Las extracciones por fases comprenden el contacto secuencial con una solución acuosa, una solución ácida que tiene un pH inferior a aproximadamente 3, una solución alcalina que tiene un pH superior a aproximadamente 12, y una o más soluciones acuosas adicionales. Después de cada extracción, la fase acuosa se retira y se descarta. En general, las extracciones por fases se llevan a cabo a temperatura ambiente.

- La mezcla purificada final que comprende el disolvente de alquil tetrahidrofurano y el compuesto intermedio de Fórmula (III) puede secarse azeotrópicamente a reflujo hasta que el contenido de agua de la mezcla sea inferior a aproximadamente el 2 %, o inferior a aproximadamente el 1 % en peso (Karl Fischer). La mezcla final puede diluirse con el mismo disolvente usado en la etapa (a). Por ejemplo, la mezcla final puede diluirse con el disolvente hasta que la concentración del compuesto intermedio de Fórmula (III) varíe de aproximadamente el 8 % a aproximadamente el 12 % en peso. En realizaciones específicas, la mezcla final puede diluirse con 2-metiltetrahidrofurano hasta que la concentración del compuesto intermedio de Fórmula (III) sea de aproximadamente el 10 % en peso.

(d) Contacto del compuesto intermedio con un ácido

- La etapa (d) del proceso comprende poner en contacto de la mezcla purificada que comprende el compuesto intermedio de Fórmula (III) con un ácido para formar el compuesto de Fórmula (IV). El contacto con el ácido elimina el uno o más grupos protectores del compuesto intermedio de Fórmula (III) y forma una sal ácida del compuesto. Los ejemplos no limitantes de ácidos adecuados incluyen ácido metanosulfónico, ácido clorhídrico, ácido oxálico. En realizaciones específicas, el ácido puede ser ácido metanosulfónico.

- La cantidad de ácido añadido a la mezcla purificada que comprende el compuesto intermedio de Fórmula (III) puede variar y variará. En general, la relación molar del ácido con respecto al compuesto intermedio de Fórmula (III) puede variar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1. En algunas realizaciones, la relación molar del ácido con respecto al compuesto intermedio de Fórmula (III) puede variar de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 6:1, o

de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 4:1.

El contacto con el ácido se lleva a cabo generalmente a una temperatura que varía de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70 °C. En algunas realizaciones, la temperatura puede variar de aproximadamente 40 °C a

5 aproximadamente 50 °C, de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C, o de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 70 °C. En realizaciones específicas, el contacto con el ácido se puede llevar a cabo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C. La duración del contacto con el ácido a la temperatura elevada puede durar al menos aproximadamente 4 horas, al menos aproximadamente 6 horas, al menos aproximadamente 8 horas, al menos aproximadamente 10 horas o al menos aproximadamente 12 horas.

10 A continuación, la mezcla puede enfriarse a temperatura ambiente. El compuesto de Fórmula (IV) puede aislarse de la mezcla de disolvente/ácido mediante filtración, centrifugación u otros medios adecuados. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (IV) puede aislarse mediante filtración. La filtración puede llevarse a cabo usando un embudo Büchner, un embudo de filtración u otro auxiliar de filtración. La filtración puede ser filtración por gravedad o filtración

15 al vacío. El producto filtrado puede lavarse con el disolvente usado en el proceso. El producto final puede secarse a una temperatura que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 horas en una estufa de vacío o una estufa de secado.

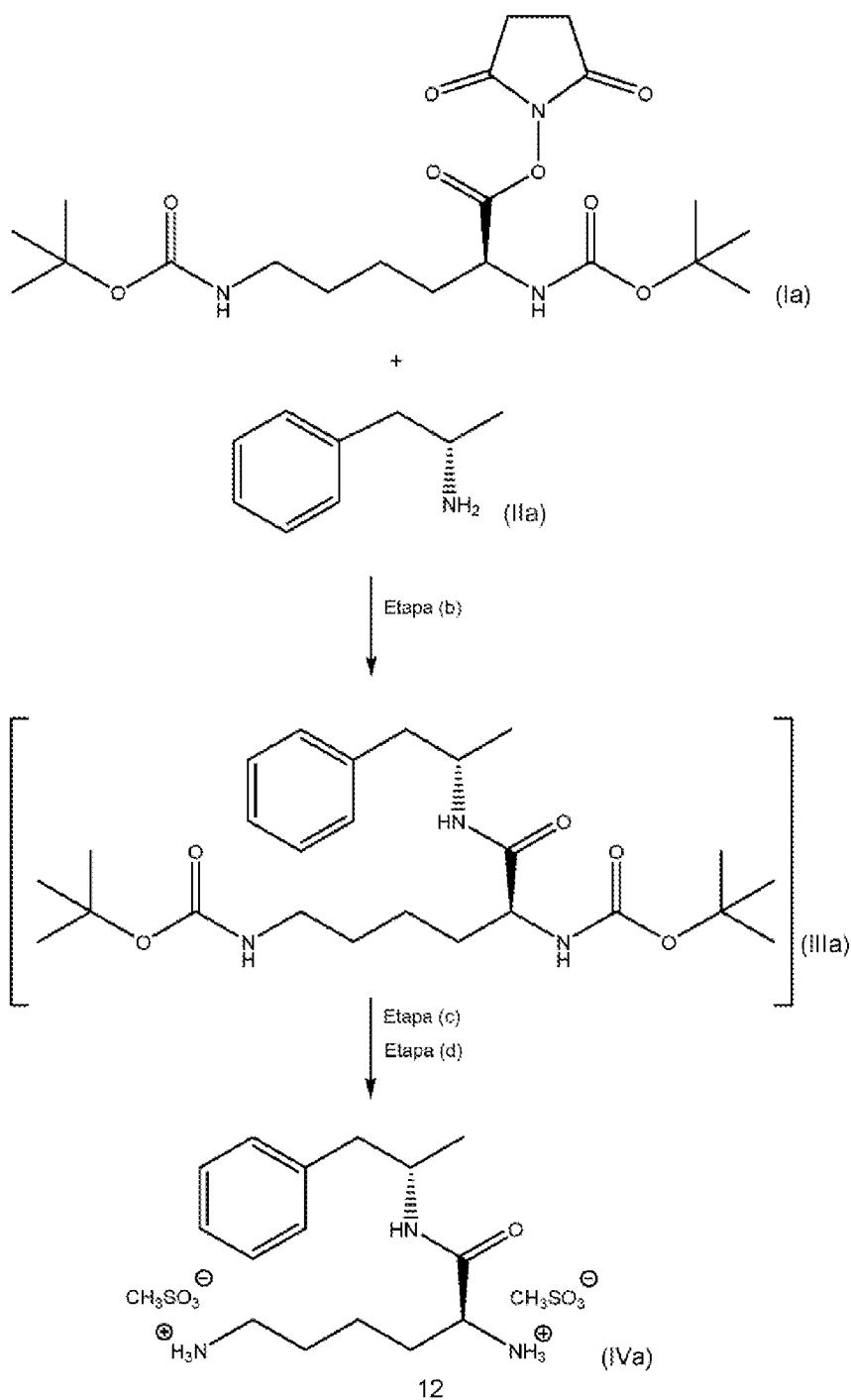
(e) Recristalización del compuesto de Fórmula (IV)

20 En algunas realizaciones, el proceso comprende además la recristalización del compuesto de Fórmula (IV). En general, el compuesto aislado de Fórmula (IV) se mezcla con un disolvente adecuado para formar una solución saturada. Los ejemplos no limitantes de disolventes adecuados incluyen isopropanol, benceno, butanol, etanol, acetato de etilo, heptano, metanol, metil-t-butil éter, octano, tetrahidrofurano, tolueno, combinaciones de los mismos y mezclas de cualquiera de los anteriores y agua. En algunas realizaciones, el disolvente puede ser una mezcla de isopropanol y agua. En otras realizaciones, el disolvente puede ser etanol (100 %). La temperatura de la solución saturada puede aumentarse a aproximadamente 70 °C para permitir una filtración de pulido para eliminar los productos insolubles y a continuación enfriarse a aproximadamente 4 °C durante un período de tiempo. El compuesto cristalizado de Fórmula (IV) puede aislarse por filtración. El compuesto filtrado puede lavarse con el disolvente usado durante el proceso de recristalización. El compuesto cristalizado pulido de Fórmula (IV) puede secarse a una temperatura que varía de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 70 °C en una estufa de vacío o una estufa de secado. El secado puede continuar durante al menos 6 horas, al menos 12 horas, al menos 18 horas o al menos 24 horas.

35 En general, el rendimiento del compuesto de Fórmula (IV) preparado mediante el proceso divulgado en el presente documento puede ser de al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 85 %, al menos aproximadamente el 90 %, o al menos aproximadamente el 95 % en peso.

(f) Realización de ejemplo

40 En algunas realizaciones, los compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III) y (IV) son compuestos de las Fórmulas (Ia), (IIa), (IIIa) y (IV), como se muestra en el esquema de reacción a continuación.



(II) PROCESO PARA PREPARAR DIMESILATO DE L-LISINA-D-ANFETAMINA

- 5 Otro aspecto de la presente divulgación abarca un proceso de una sola etapa para preparar dimesilato de L-lisina-D-anfetamina (es decir, el compuesto de Fórmula (IVa)). El proceso comprende (a) convertir una sal de D-anfetamina en D-anfetamina; (b) añadir D-anfetamina a una mezcla de reacción que comprende 2-metiltetrahidrofurano (es decir, 2-MeTHF) y éster de hidroxisuccinimida de *N,N*'-di-Boc-L-lisina (es decir, una lisina protegida) para formar un compuesto intermedio, siendo el compuesto intermedio *N,N*'-di-Boc-L-lisina-D-anfetamina; (c) extraer en fases la mezcla de reacción después de la etapa (b) con una o más soluciones acuosas para eliminar los reactivos de partida y los subproductos de reacción, formando así una mezcla purificada que comprende el compuesto intermedio; y (d) poner en contacto la mezcla purificada que comprende el compuesto intermedio con ácido metanosulfónico para formar dimesilato de L-lisina-D-anfetamina.

La etapa (a) comprende poner en contacto la sal de D-anfetamina con un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, seguido de una o más extracciones con 2-metiltetrahidrofurano. La mezcla de reacción de la etapa (b) se forma mezclando la lisina protegida con 2-MeTHF. La relación en peso de 2-MeTHF con respecto a la lisina protegida puede variar de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 10:1, o aproximadamente 7:1. La etapa (b) comprende añadir una cantidad aproximadamente equimolar de D-anfetamina a la lisina protegida. Se deja que la etapa (b) transcurra a temperatura ambiente, durante la cual se forma el compuesto intermedio.

5 El compuesto intermedio no se aísla. En cambio, la mezcla de reacción final que comprende el compuesto intermedio se purifica mediante una serie de extracciones en fases durante la etapa (c). En particular, las extracciones 10 comprenden el contacto secuencial con una solución acuosa (que elimina el residuo de hidroxisuccinimida liberado de la lisina protegida durante la reacción de acoplamiento), una solución ácida que tiene un pH inferior a aproximadamente 3 (que elimina los residuos de D-anfetamina e hidroxisuccinimida que no han reaccionado), una solución alcalina que tiene un pH superior a aproximadamente 12 (que elimina la lisina protegida que no ha reaccionado) y una o más 15 soluciones acuosas adicionales (que eliminan las sales orgánicas e inorgánicas). Después de cada extracción, la fase acuosa se retira y se descarta. La mezcla purificada final comprende el compuesto intermedio con poco o nada de materiales de partida o subproductos de reacción.

20 La mezcla purificada que comprende el compuesto intermedio se seca azeotrópicamente a reflujo (por ejemplo, aproximadamente 80-85 °C) hasta que el contenido de agua es inferior a aproximadamente el 1 % en peso (Karl Fischer). El destilado resultante se enfriá a aproximadamente 50-60 °C y la concentración del compuesto intermedio 25 se ajusta a aproximadamente el 10 % mediante la adición de 2-MeTHF. La etapa (d) comprende mantener la temperatura a aproximadamente 50-60 °C mientras se añaden aproximadamente 3-4 equivalentes de ácido metanosulfónico. La temperatura se mantiene a aproximadamente 50-60 °C durante al menos 6-8 horas para asegurar la desprotección completa del compuesto intermedio y la formación de dimesilato de L-lisina-D-anfetamina.

25 El compuesto final se aísla por filtración, se lava con 2-MeTHF y se seca. El dimesilato de L-lisina-D-anfetamina se recristaliza en una mezcla de isopropanol y agua, y se pule lavando el material cristalizado con isopropanol. La etapa 30 de cristalización elimina los diastereómeros no deseados y proporciona dimesilato de L-lisina-D-anfetamina de alta pureza.

Definiciones

Al introducir elementos de la presente invención o la una o más realizaciones preferidas de la misma, los artículos "un", "una", "el/la" y "dicho/a" tienen la intención de significar que hay uno o más de los elementos. Las expresiones "que comprende", "que incluye" y "que tiene" tienen la intención de ser inclusivos y significan que puede haber 35 elementos adicionales además de los elementos enumerados.

El término "aproximadamente", particularmente en referencia a una cantidad dada, se entiende que abarca desviaciones de más o menos el cinco por ciento.

Ejemplos

40 Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones preferidas de la invención. Los expertos en la técnica deben apreciar que las técnicas divulgadas en los ejemplos representan técnicas descubiertas por los inventores que 45 funcionan bien en la práctica de la invención. Los expertos en la técnica, sin embargo, a la luz de la presente divulgación, deben apreciar que se pueden realizar muchos cambios en las realizaciones específicas que se divultan y aun así obtener un resultado similar o parecido, por lo tanto, todo el material expuesto debe interpretarse como ilustrativo y no en un sentido limitativo.

50 *Ejemplo 1: Preparación de la solución madre de D-anfetamina*

55 Se suspendió bitartrato de D-anfetamina (20,00 g, 0,0701 mol) en agua (40,00 g). A esto se le añadió hidróxido de sodio al 50 % en peso (~7,25 ml) y 2-MeTHF (30 ml) para ajustar la fase acuosa a un pH >13. El pH real obtenido de la fase acuosa fue 13,59 a 34,9 °C. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente (embudo de decantación) con 2-MeTHF (90 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se usaron directamente en el siguiente ejemplo, no fue necesario secarlas.

60 *Ejemplo 2: Preparación de dimesilato de lisdexanfetamina en bruto mediante un procedimiento de "una sola etapa"*

65 Se suspendió di-N-Boc-L-lisina-O-Su (31,09 g, 0,0701 mol) en 2-MeTHF (160 ml) a temperatura ambiente. A esto, se cargó en la reacción de una sola etapa la solución madre de D-anfetamina del Ejemplo 1. La reacción fue exotérmica (por ejemplo, la temperatura aumentó de 20,7 °C a 29,1 °C). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con agua (46 ml) y se eliminó la fase inferior. La fase de 2-MeTHF se lavó sucesivamente con 2 ml de ácido clorhídrico concentrado en agua (46 ml) (el pH del extracto acuoso fue <3,00); 2 ml de hidróxido de sodio al 50 % en peso (el pH del extracto fue >12,00); y agua

(46 ml) tres veces para eliminar las sales. La fase de 2-MeTHF que quedó en el matraz se preparó para la destilación azeotrópica usando un aparato Dean & Stark para eliminar el agua a una temperatura de camisa de 80-85 °C durante 16 horas en este caso. Esto eliminó 7,0 ml de agua, el 2-MeTHF restante tenía típicamente <1,00 % en peso de agua restante. A continuación, la reacción se enfrió a 50-60 °C y se diluyó con 2-MeTHF (165 ml), de modo que la concentración de Di-N-Boc-L-lisina-D-anfetamina fue del 10 % en peso/v basándose en un rendimiento del 100 % de dimesilato de lisdexanfetamina (es decir, 32,50 g en este ejemplo). Se añadió ácido metanosulfónico (20,21 g, 0,2103 mol) de modo que la temperatura se mantuvo entre 50-60 °C; a continuación, la mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura para asegurar la desprotección completa durante al menos 6-8 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró en un embudo Büchner y se lavó con 2-MeTHF (50 ml). Después del secado al aire durante 1 hora, el producto en bruto (30,69 g) se secó en una estufa de vacío a 60 °C, 22" Hg. Esto proporcionó dimesilato de lisdexanfetamina en bruto en forma de un sólido de color blanco (30,25 g, 94,70 % "tal cual", típicamente ensayado a >95 % en peso, siendo el exceso ácido metanosulfónico y disolventes, etc.).

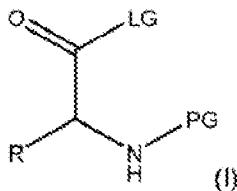
Ejemplo 3: Preparación de dimesilato de lisdexanfetamina puro

Una alícuota (20,00 g) del dimesilato de lisdexanfetamina en bruto del Ejemplo 2 se recristalizó en isopropanol (160,00 g) y agua (5,00 g) con una filtración de pulido. El material cristalizó a 63,9 °C. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se aplicó enfriamiento con hielo a 32,5 °C. Después de la agitación a <5 °C durante 30 min, el producto se filtró y se lavó con isopropanol (15,00 g). Esto proporcionó 19,31 g de copos friables en polvo de color blanco (recuperación del 96,55 %). El material se secó en estufa durante una noche a 60-65 °C a 0,745 bar (22" Hg) para proporcionar el producto (17,49 g, 87,45 %). El material se ensayó al 99,57 % en peso sin sustancias relacionadas presentes. Rendimiento de la producción laminada = 0,9470 x 0,8755 x 100 = 82,91 %.

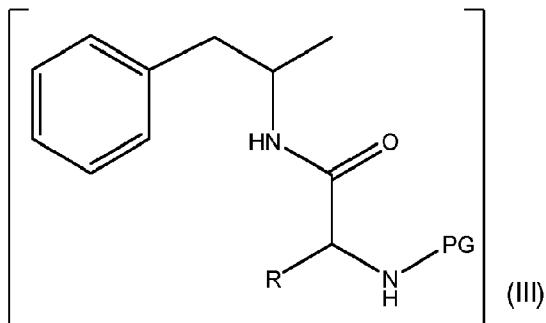
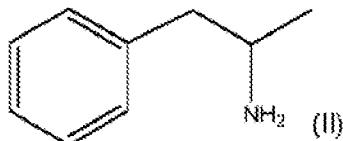
REIVINDICACIONES

1. Un proceso de una sola etapa para preparar un compuesto de Fórmula (IV), comprendiendo el proceso:

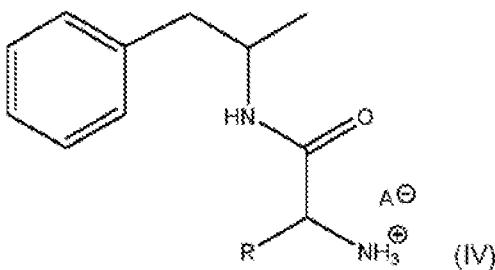
- 5 (a) formar una mezcla de reacción que comprende un disolvente y un compuesto de Fórmula (I), siendo el disolvente un alquil tetrahidrofurano;



- 10 (b) añadir un compuesto de Fórmula (II) a la mezcla de reacción, formando así un compuesto intermedio de Fórmula (III);



- 15 (c) extracción en fases de la mezcla de reacción después de la etapa (b) mediante contacto secuencial con (i) una solución acuosa, (ii) una solución ácida que tiene un pH inferior a aproximadamente 3, (iii) una solución alcalina que tiene un pH superior a aproximadamente 12, y (iv) una o más soluciones acuosas adicionales para eliminar los compuestos de las Fórmulas (I) y (II) y los subproductos de reacción, formando de este modo una mezcla purificada que comprende el compuesto intermedio de Fórmula (III); y
- 20 (d) poner en contacto de la mezcla purificada que comprende el compuesto intermedio de Fórmula (III) con un ácido para formar el compuesto de Fórmula (IV);



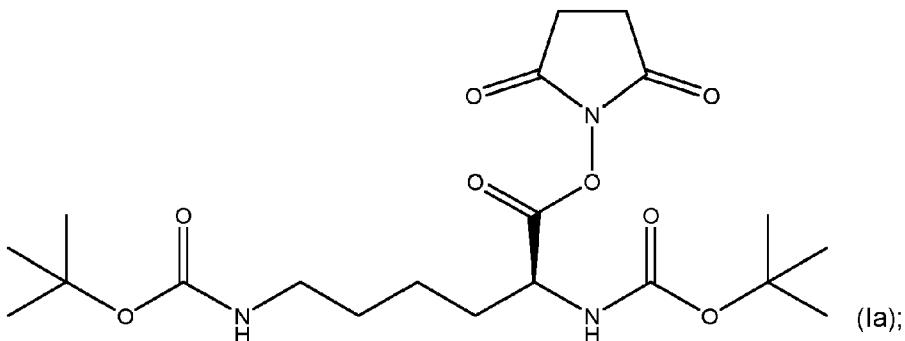
- 25 en donde:
 R es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;
 LG es un grupo saliente elegido entre *N*-hidroxisuccinimidilo o halo;
 30 PG es un grupo protector; y
 A es un anión;

en donde el término "aproximadamente" abarca desviaciones de más o menos el cinco por ciento.

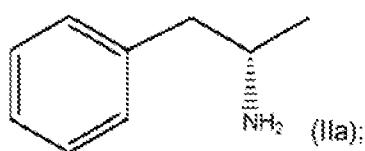
- 35 2. El proceso de la reivindicación 1, en donde R es una cadena lateral de aminoácidos elegida entre $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_3-NH-C(NH)-NH_2$, $-(CH_2)_4-NH-C(NH)-NH_2$, $-CH_2-C(O)-NH_2$, $-(CH_2)_2-C(O)-NH_2$, $-CH_2-SH$, $-CH_2-OH$, $CH(OH)-CH_3$, $-CH_2-Ph-OH$, $-CH_2-C(O)-OH$ o $-(CH_2)_2-C(O)-OH$; y PG es *terc*-butiloxicarbonilo, trifenilmetilo, dimetil-3,5-

dimetoxibenciloxicarbonilo, 2-(4-bifenil)isopropoxicarbonilo, 2-nitrofenilsulfenilo, 2-clorobenciloxicarbonilo o 4-metiltrifenilmetilo.

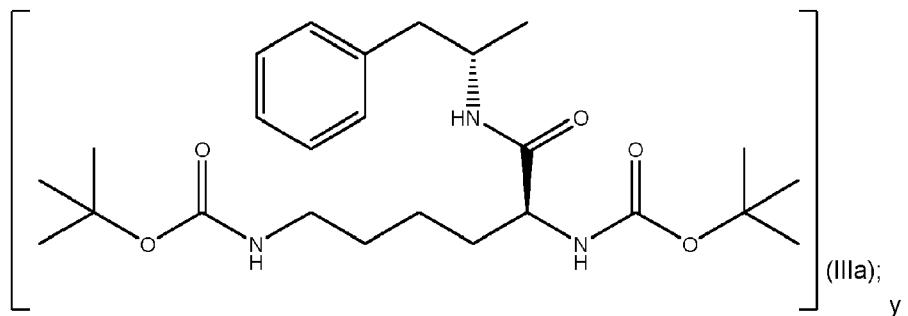
- 5 3. El proceso de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el alquil tetrahidrofurano y el compuesto de Fórmula (I) están presentes en la mezcla de reacción en una relación en peso de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 15:1; en donde el término "aproximadamente" abarca desviaciones de más o menos el cinco por ciento.
- 10 4. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto de Fórmula (II) se prepara a partir de una sal de anfetamina por contacto con una base, seguido de una o más extracciones con un alquil tetrahidrofurano.
- 15 5. El proceso de la reivindicación 4, en donde la sal de anfetamina es bitartrato de anfetamina, sulfato de anfetamina, aspartato de anfetamina, sacarato de anfetamina, clorhidrato de anfetamina o fosfato de anfetamina; y la base es un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalinotérreo.
- 20 6. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el alquil tetrahidrofurano es 2-metiltetrahidrofurano.
7. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde las etapas (b) y (c) se llevan a cabo a temperatura ambiente.
- 25 8. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el compuesto intermedio de Fórmula (III) no se aísla después de la etapa (b) o de la etapa (c).
9. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el ácido en la etapa (d) es ácido metanosulfónico, ácido clorhídrico o ácido oxálico; y la etapa (d) se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70 °C; en donde el término "aproximadamente" abarca desviaciones de más o menos el cinco por ciento.
- 30 10. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende además secar azeotrópicamente la mezcla purificada que comprende el compuesto intermedio de Fórmula (III) después de la etapa (c) hasta que tenga un contenido de agua inferior a aproximadamente el 2 % en peso; en donde el término "aproximadamente" abarca desviaciones de más o menos el cinco por ciento.
- 35 11. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende además aislar el compuesto de Fórmula (IV) después de la etapa (d) por filtración.
12. El proceso de la reivindicación 11, que comprende además recristalizar el compuesto de Fórmula (IV).
- 40 13. El proceso de la reivindicación 12, en donde la recristalización se lleva a cabo en presencia de una mezcla de isopropanol y agua.
14. El proceso de la reivindicación 13, que comprende además lavar el compuesto cristalizado de Fórmula (IV) con isopropanol.
- 45 15. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (Ia):



50 el compuesto de Fórmula (II) es un compuesto de Fórmula (IIa):



el compuesto intermedio de Fórmula (III) es un compuesto de Fórmula (IIIa),



5

el compuesto de Fórmula (IV) es un compuesto de Fórmula (IVa):

