

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 024 232**

51 Int. Cl.:

C07C 209/28 (2006.01)
C07C 209/84 (2006.01)
B01J 23/72 (2006.01)
B01J 27/055 (2006.01)
B01J 27/122 (2006.01)
B01J 27/25 (2006.01)
C07C 45/72 (2006.01)
C07C 45/80 (2006.01)
C07C 211/29 (2006.01)
C07C 51/43 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2016** E 20210227 (3)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2025** EP 3800177

54 Título: **Composiciones de fenfluramina y procedimientos para preparar las mismas**

30 Prioridad:

22.12.2015 US 201562271172 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.06.2025

73 Titular/es:

**ZOGENIX INTERNATIONAL LIMITED (100.00%)
Windlesham Campus, Sunninghill Road
Windlesham, Surrey GU20 6PP, GB**

72 Inventor/es:

**LONDESBROUGH, DEREK y
ANDERSEN, MARC W.**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 3 024 232 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

Composiciones de fenfluramina y procedimientos para preparar las mismas

Introducción

- 5 La fenfluramina es un fármaco anfetamínico que alguna vez se recetó ampliamente como supresor del apetito para tratar la obesidad. La fenfluramina carece del estimulante psicomotor y del potencial de abuso de la D-anfetamina e interactúa con los receptores de 5-hidroxi triptamina (serotonina, 5-HT) para liberar 5-HT de las neuronas. Se ha investigado que la fenfluramina tiene actividad anticonvulsiva en el tratamiento del síndrome de Dravet o epilepsia mioclónica grave en la infancia, un síndrome epiléptico maligno y poco común. Este tipo de epilepsia tiene un inicio temprano en niños previamente sanos.
- 10 El tratamiento anoréxico con fenfluramina se ha asociado con el desarrollo de valvulopatía cardíaca e hipertensión pulmonar, incluida la afección de fibrosis cardíaca que provocó la retirada de la fenfluramina de los mercados mundiales. La interacción del principal metabolito de la fenfluramina, norfenfluramina, con el receptor 5-HT_{2B} se asocia con hipertrofia de la válvula cardíaca. En el tratamiento de la epilepsia, los riesgos cardiovasculares conocidos de la fenfluramina se comparan con la actividad anticonvulsiva beneficiosa.
- 15 US 2003007934 A1 describe "aerosoles que contienen efedrina o fenfluramina que se usan en terapia de inhalación". EP0441160 A1 describe "un procedimiento para preparar fenfluramina en sus formas de enantiómero *levo* y *dextro*".

Sumario

- 20 La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. La presente invención proporciona un principio activo farmacéutico de fenfluramina que comprende fenfluramina y que tiene menos del 0,2 % en peso total de regioisómeros trifluorometilados de fenfluramina.
- 25 La presente divulgación proporciona procedimientos para preparar un ingrediente farmacéutico activo de la fenfluramina. Los aspectos de los procedimientos objeto incluyen hidrolizar una composición de 2-(3-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo para producir una composición de ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)acético; hacer reaccionar la composición de ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)acético con anhídrido acético y un catalizador para producir una composición de 1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-ona; y realizar la aminación reductora de la composición de 1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-ona con etilamina mediante el uso de un agente reductor de borohidruro para producir una composición de fenfluramina. También se proporcionan composiciones de fenfluramina e ingredientes farmacéuticos producidos de acuerdo con los procedimientos objeto que incluyen una cantidad reducida de uno o más componentes menores tales como impurezas o productos secundarios de reacción. En algunos casos, las composiciones incluyen una sal farmacéuticamente aceptable de fenfluramina que tiene menos del 0,2 % en peso en total de regioisómeros de trifluorometilo. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen las composiciones de fenfluramina objeto.
- 30
- 35 Estos y otros objetos, ventajas y características de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica al leer los detalles de los análogos de fenfluramina resistentes al metabolismo y los procedimientos mediante el uso de los mismos como se describe más completamente a continuación.

Breve descripción de los dibujos

- 40 La presente divulgación se comprende mejor a partir de la siguiente descripción detallada cuando se lee junto con los dibujos adjuntos. Se destaca que, de acuerdo con la práctica común, los diversos elementos de los dibujos no están a escala. Por el contrario, las dimensiones de los diversos elementos se amplían o reducen arbitrariamente para mayor claridad. En los dibujos se incluyen las siguientes figuras.
- La Figura 1 ilustra las contribuciones de varios materiales precursores a la estructura de la fenfluramina (1) en un análisis retrosintético ejemplar del ácido (4).
- 45 La Figura 2 ilustra un cromatograma de HPLC ejemplar de una preparación cruda de clorhidrato de fenfluramina (absorbancia UV de 210 nm).
- La Figura 3 ilustra un cromatograma de HPLC ejemplar de una composición de clorhidrato de fenfluramina cristalizada (absorbancia UV de 210 nm).
- 50 La Figura 4 ilustra una variedad de rutas sintéticas para la preparación de cetonas (2). Un procedimiento ejemplar que encuentra uso en los procedimientos objeto es la preparación de cetona (2) a partir de nitrilo (5) mediante ácido (4).
- La Figura 5 ilustra una ruta para preparar cetona (2) a partir de un material de partida de aril nitro a través de un intermediario de diazonio. La ruta del diazonio tiene una desventaja debido a la posible formación de

intermediarios genotóxicos que se muestran como compuestos encuadrados (por ejemplo, N-hidroxiarilo, N-nitrosamina y compuesto nitro).

Definiciones

- 5 Como se usa en la presente memoria, el término "sujeto" se refiere a un mamífero. Los mamíferos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, seres humanos, animales domésticos (por ejemplo, un perro, gato o similares), animales de granja (por ejemplo, una vaca, una oveja, un cerdo, un caballo o similares) o animales de laboratorio (por ejemplo, un mono, una rata, un ratón, un conejo, un conejillo de indias o similares). En ciertas realizaciones, el sujeto es un ser humano. "Paciente" se refiere a sujetos humanos y no humanos, especialmente sujetos mamíferos.
- 10 Como se usa en la presente memoria, los términos "tratamiento", "tratar" y similares, se refieren a obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevención total o parcial de una enfermedad o síntoma de la misma y/o puede ser terapéutico en términos de cura parcial o completa de una enfermedad y/o un efecto adverso atribuible a la enfermedad. Como se usa en la presente memoria, los términos "tratando", "tratamiento", "terapéutico" o "terapia" no significan necesariamente la curación total o la abolición de la enfermedad o afección. Cualquier alivio de cualquier signo o síntoma no deseado de una enfermedad o afección, en cualquier medida, puede considerarse tratamiento y/o terapia. Además, el tratamiento puede incluir actos que pueden empeorar la sensación general de bienestar o apariencia del paciente. "Tratamiento", como se usa en la presente memoria, cubre cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, en algunos casos en un ser humano, e incluye: (a) prevenir que ocurra la enfermedad o condición médica, tal como, tratamiento profiláctico de un sujeto; (b) mejorar la enfermedad o condición médica, tal como eliminar o provocar la regresión de la enfermedad o condición médica en un paciente; (c) suprimir la enfermedad o condición médica, por ejemplo, retardando o deteniendo el desarrollo de la enfermedad o condición médica en un paciente; o (d) aliviar un síntoma de la enfermedad o condición médica en un paciente.
- 20
- 25 Como se usa en la presente memoria, el término pKa se refiere al logaritmo negativo (p) de la constante de disociación ácida (Ka) de un ácido, y es igual al valor de pH al que están presentes concentraciones iguales del ácido y su forma de base conjugada en solución.
- El término "sal" se refiere a un compuesto iónico que resulta de la reacción de neutralización de un ácido y una base, y está compuesto por al menos un catión (ion cargado positivamente) y al menos un anión (ion negativo).
- 30 En algunas realizaciones, una sal es eléctricamente neutra (sin carga neta). Donde sea aplicable, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable, aunque esto no es necesario para las sales de compuestos intermedios que no están destinados a la administración a un paciente. A modo de ejemplo, las sales de los presentes compuestos incluyen aquellas en las que el compuesto básico está protonado por un ácido orgánico o inorgánico para formar un catión ácido conjugado, con la base conjugada del ácido orgánico o inorgánico como componente aniónico de la sal. Las sales de interés incluyen, pero no se limitan a, sales de hidrocioruro. Se entiende que, para cualquiera de las estructuras representadas en la presente memoria, tales estructuras también pueden incluir cualquier forma de sal conveniente.
- 35
- El término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o enumerado en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en mamíferos, tales como humanos.
- 40
- El término "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal que es aceptable para la administración a un paciente, tal como un mamífero (sales con contraiones que tienen una seguridad aceptable para mamíferos para un régimen de dosificación dado). Tales sales pueden derivarse de bases orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables y de ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables. "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto, cuyas sales se derivan de una variedad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica e incluyen, sólo a modo de ejemplo, sodio y similares; y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como clorhidrato, y similares. Las sales de interés farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de hidrocioruro.
- 45
- El término "ingrediente farmacéutico activo" (API) se refiere a una sustancia o mezcla de sustancias que se pretende usar en la fabricación de un medicamento y que, cuando se usa en la producción de un medicamento, se convierte en un ingrediente activo en el medicamento. Dichas sustancias están destinadas a proporcionar actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades o para afectar la estructura y función del cuerpo.
- 50
- 55 "Solvato" se refiere a un complejo formado por la combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto. El disolvente puede ser un compuesto orgánico, un compuesto inorgánico o una mezcla de ambos. Algunos ejemplos de solventes incluyen, pero no se limitan a, metanol, *N, N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido y agua. Cuando el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato.

"Estereoisómero" y "estereoisómeros" se refieren a compuestos que tienen la misma conectividad atómica pero diferente disposición atómica en el espacio. Los estereoisómeros incluyen isómeros cis-trans, *E* y *Z* isómeros, enantiómeros y diastereómeros.

5 "Tautómero" se refiere a formas alternativas de una molécula que difieren solo en el enlace electrónico de átomos y/o en la posición de un protón, tales como tautómeros enol-ceto e imina-enamina, o las formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen un -N=C(H)-NH- una disposición de átomos en anillo, tales como pirazoles, imidazoles, bencimidazoles, triazoles y tetrazoles. Un experto en la técnica reconocería que son posibles otras disposiciones tautoméricas de los grupos descritos en la presente memoria.

10 Se apreciará que el término "o una sal o solvato o estereoisómero del mismo" pretende incluir todas las permutaciones de sales, solvatos y estereoisómeros, tales como un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero del compuesto objeto. Se entiende que el término "o una sal de este" pretende incluir todas las permutaciones de sales. Se entiende que el término "o una sal farmacéuticamente aceptable de este" pretende incluir todas las permutaciones de sales. Se entiende que el término "o un solvato de este" pretende incluir todas las permutaciones de solvatos. Se entiende que el término "o un estereoisómero de este" pretende incluir todas las permutaciones de estereoisómeros. Se entiende que el término "o un tautómero de este" pretende incluir todas las permutaciones de tautómeros. Así, por ejemplo, se deduce que se pretende incluir un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de un tautómero de un estereoisómero del compuesto objeto.

20 "Cantidad farmacéuticamente eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a una cantidad de un compuesto suficiente para tratar un trastorno o enfermedad especificados o uno o más de sus síntomas y/o para prevenir la aparición de la enfermedad o trastorno. En referencia a los trastornos proliferativos tumorigénicos, una cantidad farmacéutica o terapéuticamente eficaz comprende una cantidad suficiente para, entre otras cosas, hacer que el tumor se encoja o disminuya la velocidad de crecimiento del tumor.

25 El término "vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con el que se formula un compuesto de la invención para su administración a un mamífero.

30 Donde se proporciona un rango de valores, se entiende que cada valor intermedio, hasta la décima parte de la unidad del límite inferior a menos que el contexto indique claramente lo contrario, entre los límites superior e inferior de ese rango también se divulga específicamente. Cada intervalo más pequeño entre cualquier valor indicado o valor intermedio en un intervalo indicado y cualquier otro valor indicado o intermedio en ese intervalo indicado se abarca dentro de la invención. Los límites superiores e inferiores de estos intervalos más pequeños pueden incluirse o excluirse independientemente en el intervalo, y cada intervalo donde se incluyen cualquiera, ninguno o ambos límites en los intervalos más pequeños se abarca además dentro de la invención, sometido a cualquier límite excluido específicamente en el intervalo indicado. Donde el intervalo indicado incluya uno o los dos límites, los intervalos que excluyen uno o ambos límites incluidos se incluyen también en la invención.

35 A menos que se especifique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que el conocido comúnmente por aquellos con experiencia en la materia a la que pertenece la presente invención. Aunque se puede usar cualquier procedimiento y material similar o equivalente a los descritos en la presente memoria en la práctica o ensayo de la presente invención, ahora se describen algunos procedimientos y materiales potenciales y preferidos. Se entiende que la presente divulgación reemplaza cualquier divulgación de una publicación referenciada en la medida en que exista una contradicción.

45 Debe observarse que, como se usa en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno, una" y "el, la" incluyen referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye una pluralidad de tales compuestos y la referencia al "procedimiento" incluye la referencia a uno o más procedimientos y así sucesivamente.

50 Las publicaciones analizadas en la presente memoria se proporcionan únicamente para su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada en la presente memoria debe interpretarse como una admisión de que la presente invención no tiene derecho a preceder tal publicación en virtud de una invención previa. Adicionalmente, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes de las fechas de publicación presentes que pueden necesitar ser confirmadas independientemente.

55 Antes de que se describan los presentes compuestos y procedimientos, debe entenderse que la presente invención no se limita a compuestos y procedimientos particulares descritos, ya que tales pueden, por supuesto, variar. Se deberá entender, además, que la terminología que se usa en la presente memoria es para el propósito de describir realizaciones particulares solamente, y no pretende ser limitante, ya que el ámbito de la presente invención se limitará solamente por las reivindicaciones anexas.

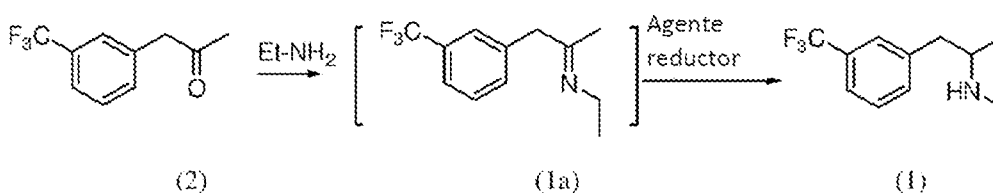
Descripción detallada

Como se resumió anteriormente, la presente divulgación proporciona procedimientos para preparar un ingrediente farmacéutico activo de fenfluramina. Los aspectos de la presente divulgación incluyen composiciones de fenfluramina e ingredientes farmacéuticos producidos de acuerdo con los procedimientos objeto en donde se eliminan sustancialmente de la composición componentes minoritarios no deseables de particular interés. Los procedimientos objeto proporcionan una combinación de etapas para producir una composición cruda que alcanza un umbral mínimo deseable para componentes menores indeseables, tales como regioisómeros difíciles de purificar, productos secundarios de reacción y reactivos. Los ingredientes farmacéuticos activos para formulaciones farmacéuticas se preparan mediante procedimientos controlados y reproducibles para lograr composiciones altamente puras de agente activo que brindan altos niveles de seguridad, eficacia y calidad en las formulaciones farmacéuticas resultantes. En algunos casos, las impurezas o los componentes menores indeseables en las composiciones farmacéuticas pueden causar inestabilidad, pérdida de potencia y toxicidad del producto farmacéutico. La eliminación sustancial de tales componentes menores de las presentes composiciones de fenfluramina objeto proporciona una composición que es adecuada para su uso en composiciones farmacéuticas como ingrediente farmacéutico activo (API). Las composiciones objeto se pueden producir de forma eficaz con una necesidad reducida de purificación, eliminando las etapas de purificación o mejorando el resultado de las etapas del procedimiento, tales como las etapas que implican la eliminación de regioisómeros de fenfluramina difíciles de eliminar.

El término "composición", cuando se usa en el contexto de los procedimientos objeto, describe un material que es un material de partida o un producto de una o más etapas de los procedimientos objeto y que puede contener una mezcla de componentes. Se puede hacer referencia a la composición por su componente predominante o diana, por ejemplo, una composición de fenfluramina. En términos generales, una composición puede incluir, además de un componente diana predominante, una mezcla de otros componentes, tales como isómeros diana (por ejemplo, un estereoisómero o regioisómero), impurezas, productos secundarios de reacción, materiales de partida, componentes remanentes de etapas anteriores, reactivos, disolventes y similares. Como se usa en la presente memoria, el término "composición cruda" se refiere al material producido en la realización de un procedimiento de reacción química que no ha sido sometido a etapas de purificación adicionales, por ejemplo, etapas de procedimiento de post-reacción separadas, tales como etapas de cromatografía o recristalización. En la preparación de una composición cruda, el material se puede someter a etapas simples, por ejemplo, como lavados acuosos, extracciones con solventes y/o filtraciones, que se consideran parte integral del procedimiento de reacción, porque tales etapas se usan comúnmente para terminar una reacción química y/o para "elaborar" un producto de reacción. Tales etapas de tratamiento de la reacción no se consideran etapas de purificación adicionales, como se describió anteriormente, sino que son simplemente parte de la preparación de una composición cruda.

Procedimientos de preparación de composiciones de fenfluramina

Los aspectos de los procedimientos objeto incluyen la preparación de una composición de fenfluramina a partir de una composición precursora de 1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-ona mediante aminación reductora (Esquema 1).

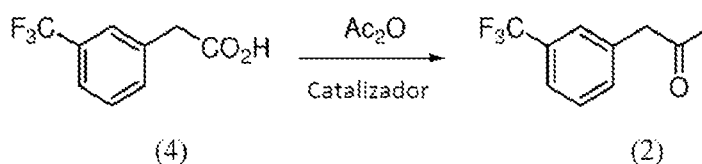


Esquema 1: Preparación de fenfluramina (1) a partir de 1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-ona mediante aminación reductora.

Puede usarse cualquier procedimiento conveniente de aminación reductora para convertir la cetona (2) en fenfluramina (1) a través de un intermediario de imina (1a), por ejemplo, a través de una base de Schiff formada entre etilamina (por ejemplo, Et-NH₂) y la cetona (2). Los procedimientos y reactivos de interés incluyen, pero no se limitan a, aquellos procedimientos y reactivos descritos por Abdel-Magid y otros. ("Aminación reductora de aldehídos y cetonas con triacetoxiborohidruro de sodio. Estudios sobre procedimientos de aminación reductora directa e indirecta", J. Org. Chem., 1996, 61 (11), pp 3849-3862. En algunas realizaciones, la reacción de aminación reductora se realiza en condiciones que comprenden poner en contacto la composición de 1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-ona con una solución al 70 % en peso de etilamina/agua y aproximadamente 2,25 equivalentes o más de triacetoxiborohidruro de sodio disuelto en metanol como disolvente. En ciertos casos, la reacción (por ejemplo, esquema 1) se realiza a escala industrial (por ejemplo, como se describe en la presente memoria). En ciertas instancias, el rendimiento de la reacción (por ejemplo, esquema 1) es 80 % o más, tal como 85 % o más, 90 % o más, 95 % o más, 98 % o más o 99 % o más.

Puede usarse cualquier agente reductor conveniente en la etapa de aminación reductora de los procedimientos objeto, por ejemplo, para reducir el intermediario de base de Schiff al producto de amina secundaria, fenfluramina. En algunos casos, el agente reductor es un agente reductor de borohidruro. Como se usa en la presente memoria, el término "agente reductor de borohidruro" pretende incluir cualquier agente reductor que incluya un grupo BH, tal como cualquier agente reductor de borohidruro, cianoborohidruro o triacetoxiborohidruro conveniente que tenga la fórmula MBR₃H, donde cada R es independientemente H, alquilo, ciano o acetoxi y M es un metal como Na, Li o K. En algunos casos, el agente reductor es un agente reductor de cianoborohidruro. En algunos casos, el agente reductor es un agente reductor de triacetoxiborohidruro. En algunos casos, el agente reductor es seleccionado de borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, trietilborohidruro de litio, borohidruro de níquel, borohidruro de potasio y borohidruro de calcio. En ciertos casos, el agente reductor de borohidruro es triacetoxiborohidruro de sodio (STAB; Na (CH₃ARRULLO)₃BH).

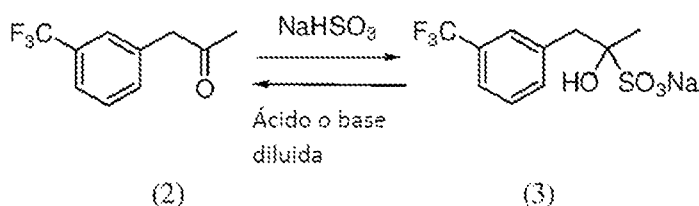
La composición de 1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-ona (2) puede prepararse a partir de cualquier composición precursora conveniente. En algunos casos, la composición de 1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-ona (2) se prepara a partir de ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)acético (4), por ejemplo, de acuerdo con el esquema 2 a través de una reacción de Daikin-West. Como tales, los aspectos de los procedimientos objeto incluyen hacer reaccionar la composición de ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)acético con anhídrido acético y un catalizador para producir una composición de 1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-ona.



Esquema 2: Preparación de cetona (1) a partir de cetona (4) mediante la reacción Daikin-West.

La reacción de Daikin-West proporciona la conversión de un ácido carboxílico enolizable en una metilcetona correspondiente por reacción con un agente de acetilación (por ejemplo, anhídrido acético y un catalizador). En algunos casos, el catalizador es un catalizador nucleofílico. Puede usarse cualquier catalizador nucleofílico conveniente junto con anhídrido acético en la preparación de la cetona (2) mediante el Esquema 2. En algunas realizaciones, el catalizador es N-metilimidazol (es decir, 1-metilimidazol). El catalizador y el anhídrido acético pueden combinarse para formar un agente acetilante *en el lugar*. Se entiende que una variedad de otros agentes acetilantes y reactivos precursores para producir un agente acetilante *en el lugar* pueden usarse en la etapa de reacción. En algunos casos, la etapa del procedimiento incluye la adición de un agente acetilante preformado directamente al ácido (4). Los procedimientos y reactivos de interés que encuentran uso en la preparación de cetona (2) incluyen, pero no se limitan a, los descritos por Buchanan en "La reacción de Dakin-West", Chem. Soc. Rev., 1988, 17, 91-109. En algunas realizaciones, la reacción se realiza en condiciones que incluyen poner en contacto la composición de ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)acético con aproximadamente 0,5 equivalentes de 1-metilimidazol y aproximadamente 5 equivalentes o más de anhídrido acético, opcionalmente en un disolvente. En ciertas instancias, el rendimiento de la reacción (por ejemplo, esquema 2) es 80 % o más, tal como 85 % o más, 90 % o más, 95 % o más, 98 % o más o 99 % o más.

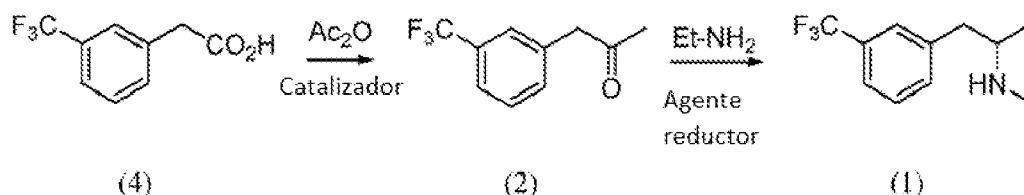
La cetona (2) se puede purificar opcionalmente antes de su uso en la etapa descrita en el Esquema 1 mediante el uso de cualquier procedimiento conveniente. En algunos casos, la cetona (2) se purifica mediante la formación de un aducto de bisulfito. Como se usa aquí, los términos "aducto de bisulfito" y "compuesto de adición de bisulfito" se usan indistintamente para referirse al producto de adición de un ion bisulfito a un compuesto de cetona. El aducto de bisulfito de la cetona (2) puede ser un sólido que proporciona una eliminación más fácil de las impurezas de la composición del aducto de lo que es posible de la correspondiente composición de cetona madre.



Esquema 3: Purificación de cetona (2) mediante de la formación de un aducto de bisulfito de cetona (3).

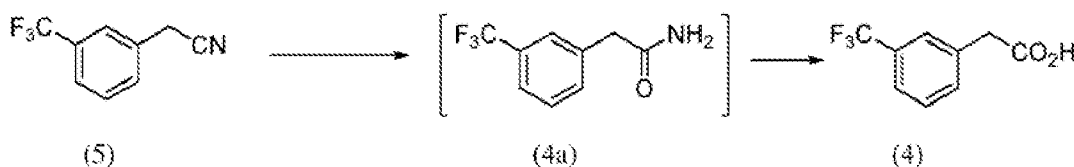
Los aspectos de los procedimientos objeto incluyen una combinación de las etapas individuales descritas en la presente memoria, por ejemplo, una combinación de etapas como la etapa adelante en el Esquema 4. Antes o después de cualquiera de las etapas descritas, puede realizarse una etapa de purificación adicional opcional (por ejemplo, etapa de cristalización). En algunas realizaciones, el procedimiento incluye hacer reaccionar una composición de ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)acético con anhídrido acético y un catalizador para producir una composición de 1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-ona; y realizar la aminación reductora de la composición de 1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-ona con etilamina mediante el uso de un agente reductor de borohidruro para producir una composición de fenfluramina.

5



Esquema 4: Preparación de fenfluramina (1) a partir de ácido (4) mediante cetona (2)

10 La composición de ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)acético (4) puede prepararse a partir de cualquier composición precursora conveniente. En algunos casos, la composición de ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)acético se prepara a partir de una composición de 2-(3-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo, por ejemplo, de acuerdo con la reacción del Esquema 5. Como tal, los aspectos del procedimiento objeto incluyen hidrolizar una composición de 2-(3-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo (5) para producir una composición de ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)acético (4).



Esquema 5: Hidrólisis de nitrilo (5) a ácido (4).

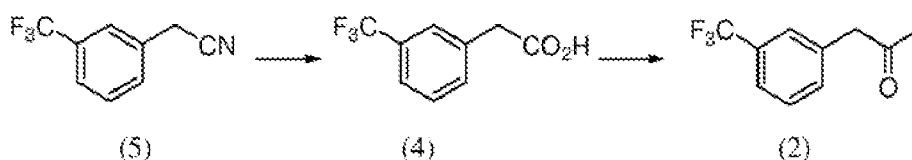
15

La hidrólisis del nitrilo (5) al ácido (4) se puede lograr mediante el uso de cualquier procedimiento conveniente. En algunos casos, la hidrólisis del nitrilo (5) se consigue mediante hidrólisis catalizada por ácido. En ciertos casos, la hidrólisis del nitrilo (5) se consigue mediante hidrólisis catalizada por bases. La hidrólisis puede proceder a través de un intermediario de amida (4a) en condiciones ácidas acuosas. En algunas realizaciones del procedimiento, la hidrólisis del nitrilo (5) al ácido (4) se realiza en condiciones ácidas acuosas. En ciertas instancias, el rendimiento de la reacción (por ejemplo, esquema 5) es 80 % o más, tal como 85 % o más, 90 % o más, 95 % o más, 98 % o más o 99 % o más.

20

En algunos casos, el procedimiento incluye hidrolizar una composición de 2-(3-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo (5) para producir una composición de ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)acético (4); y hacer reaccionar una composición de ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)acético (4) con anhídrido acético y un catalizador para producir una composición de 1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-ona (2) (ver por ejemplo, Esquema 6).

25

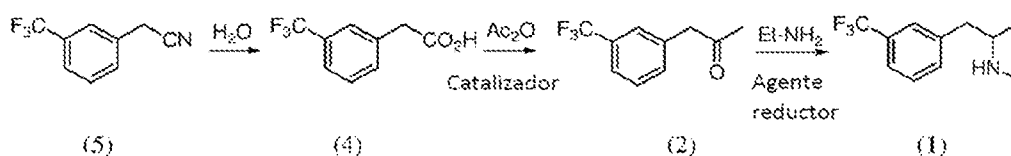


Esquema 6: Preparación de cetona (2) a partir de nitrilo (5) mediante ácido (4)

Los aspectos de los procedimientos objeto incluyen una combinación de las etapas descritas en la presente memoria, por ejemplo, una combinación de etapas como se describe en el Esquema 7. Antes o después de cualquiera de las etapas descritas, puede realizarse una etapa de purificación adicional opcional (por ejemplo, paso de cristalización). En algunas realizaciones, el procedimiento incluye hidrolizar una composición de 2-(3-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo (5) para producir una composición de ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)acético (4); hacer reaccionar la composición de ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)acético (4) con anhídrido acético y un catalizador para producir una composición de 1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-ona (2); y realizar la aminación reductora de la composición de 1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-ona (2) con etilamina mediante el uso de un agente reductor de borohidruro para producir una composición de fenfluramina (1).

30

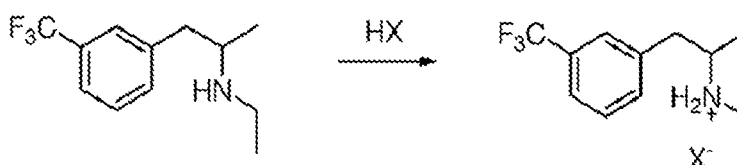
35



Esquema 7: Preparación de fenfluramina (1) a partir de nitrilo (5) mediante ácido (4) y cetona (2).

En algunas realizaciones del procedimiento, la composición de fenfluramina (por ejemplo, una composición de fenfluramina cruda) que se produce tiene el siguiente perfil: 80 % o más en peso de fenfluramina o una sal de esta, como 90 % o más, 95 % o más, 96 % o más, 97 % o más, 98 % o más, 99 % o más, 99,5 % o más, o incluso más en peso de fenfluramina o sal de esta; 1 % o menos en peso de regioisómero de 2-fenfluramina o una sal del mismo, tal como 0,5 % o menos, 0,2 % o menos, o 0,1 % o menos, 0,05 % o menos, 0,01 % o menos, o incluso menos en peso de regioisómero de 2-fenfluramina o una sal de este; 1 % o menos en peso de regioisómero de 4-fenfluramina o una sal de este, tal como 0,5 % o menos, 0,2 % o menos, o 0,1 % o menos, 0,05 % o menos, 0,01 % o menos, o incluso menos en peso de Regioisómero de 4-fenfluramina o una sal de este; y 10 % o menos en peso de producto secundario de alcohol reducido de fenfluramina, tal como 5 % o menos, 2 % o menos, o 1 % o menos, 0,5 % o menos, 0,1 % o menos en peso de producto secundario de alcohol reducido de fenfluramina.

En algunas realizaciones, el procedimiento es un procedimiento para preparar una base libre de fenfluramina. Como tal, la composición de fenfluramina puede incluir una base libre de fenfluramina. La base libre de fenfluramina que se prepara de acuerdo con los procedimientos objeto puede convertirse en cualquier forma de sal conveniente, por ejemplo, una sal del ácido conjugado del grupo amino secundario de fenfluramina (fenfluramina.⁺X⁻), mediante el uso de una variedad de procedimientos. La formación de una sal de fenfluramina puede realizarse como parte de la etapa de aminación reductora del Esquema 1 (por ejemplo, *en el lugar*), o la formación de sal puede realizarse en una etapa posterior opcional. En algunos casos, la forma de sal es una sal farmacéuticamente aceptable de fenfluramina. Las sales de interés incluyen, pero no se limitan a, una sal de hidrocioruro. En ciertos casos, la forma de sal farmacéuticamente aceptable de fenfluramina es una sal de hidrocioruro.



Esquema 8: Preparación de sal de fenfluramina.

Los procedimientos objeto proporcionan la eliminación sustancial de uno o más componentes menores indeseables de la composición de fenfluramina cruda o la composición de sal de fenfluramina, de modo que las etapas finales de purificación adicionales pueden lograrse fácilmente con alta eficiencia y/o alto rendimiento para producir una composición farmacéutica activa de alta calidad.

Pueden realizarse una o más etapas de purificación adicionales en la composición de fenfluramina cruda (por ejemplo, que incluye una base libre o una forma de sal de fenfluramina) preparada de acuerdo con los procedimientos objeto. En ciertas instancias, la etapa de purificación incluye la cristalización de fenfluramina o la forma de sal de fenfluramina a partir de la composición cruda. La forma de sal de fenfluramina cristalina puede tener un polimorfismo deseable, alta cristalinidad, solubilidad en agua y/o estabilidad. En algunos casos, los procedimientos objeto proporcionan una sal de clorhidrato de fenfluramina cristalina que es un único polimorfo que fluye libremente, no es higroscópico y tiene una temperatura de fusión alta.

En algunas realizaciones del procedimiento, la composición producida comprende una sal farmacéuticamente aceptable de fenfluramina y tiene el siguiente perfil de pureza: 90 % o más de la sal farmacéuticamente aceptable de fenfluramina, como 95 % o más, 96 % o más, 97 % o más, 98 % o más, 99 % o más, 99,5 % o más, 99,8 % o más, 99,9 % o más, o incluso más en peso de la sal farmacéuticamente aceptable de fenfluramina; 1 % o menos en peso de 2-fenfluramina; 1 % o menos en peso de regioisómero de 2-fenfluramina o una sal de este, tal como 0,5 % o menos, 0,2 % o menos, o 0,1 % o menos, 0,05 % o menos, 0,01 % o menos, o incluso menos en peso de regioisómero de 2-fenfluramina o una sal de este; 1 % o menos en peso de regioisómero de 4-fenfluramina o una sal de este, tal como 0,5 % o menos, 0,2 % o menos, o 0,1 % o menos, 0,05 % o menos, 0,01 % o menos, o incluso menos en peso de regioisómero de 4-fenfluramina o una sal de este; y 5 % o menos en peso de producto secundario de alcohol reducido con fenfluramina, tal como 3 % o

5 menos, 2 % o menos, o 1 % o menos, 0,5 % o menos, 0,1 % o menos en peso de producto secundario de alcohol reducido de fenfluramina. En ciertas realizaciones, la composición producida de acuerdo con los procedimientos objeto es un ingrediente farmacéutico activo de fenfluramina que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de fenfluramina y que tiene un 0,2 % o menos en peso en total de regioisómeros de trifluorometilo, como un 0,1 % o menos, un 0,05 % o menos, 0,03 % o menos, 0,01 % o menos, o incluso menos en peso de regioisómeros de trifluorometilo. En ciertas realizaciones, el ingrediente farmacéutico activo de fenfluramina tiene un perfil de pureza que comprende: al menos 90 % (por ejemplo, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 %, al menos 99,5 %, al menos 99,8 %, al menos 99,9 % o más) en peso de una sal farmacéuticamente aceptable de fenfluramina; menos del 0,2 % en peso (por ejemplo, menos del 0,1 %, menos del 0,05 %, menos del 0,03 %, menos del 0,01 % en peso) de 2-fenfluramina; menos del 0,2 % en peso (por ejemplo, menos del 0,1 %, menos del 0,05 %, menos del 0,03 %, menos del 0,01 % en peso) de 4-fenfluramina; y menos del 1 % en peso (por ejemplo, menos del 0,5 %, menos del 0,3 %, menos del 0,1 %, menos del 0,05 % en peso) de alcohol fenfluramina.

15 Los procedimientos objeto proporcionan la preparación de una mezcla racémica de enantiómeros de fenfluramina. Los enantiómeros de fenfluramina pueden denominarse: dexfenfluramina (es decir, (S)-N-etil-1-[3-(trifluorometil) fenil]-propan-2-amina, (+)-fenfluramina o (S)-fenfluramina); y levofenfluramina (es decir, (2R)-N-etil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-2-propanamina, (-)-fenfluramina o (R)-fenfluramina). Los enantiómeros de fenfluramina o las sales de estos pueden separarse entre sí mediante el uso de cualquier procedimiento conveniente. Los procedimientos de interés para la separación y purificación de enantiómeros de fenfluramina incluyen, pero no se limitan a, resolución quiral por cristalización y cromatografía en columna quiral. Como tal, en algunas realizaciones, el procedimiento incluye adicionalmente realizar una separación quiral de una composición de fenfluramina racémica, o una sal de esta, para producir una composición de fenfluramina no racémica que comprende un estereoisómero predominante de fenfluramina. Por no racémico se entiende una composición que tiene un exceso enantiomérico de al menos el 50 %, tal como al menos el 60 %, al menos el 70 %, al menos el 80 %, al menos el 90 %, al menos el 95 % o al menos el 99 % de un estereoisómero, por ejemplo, un estereoisómero predominante. Como se usa en la presente memoria, el término "estereoisómero predominante" pretende abarcar una composición que incluye sólo un estereoisómero o una composición que incluye mezclas de estereoisómeros.

30 En algunos casos, la composición de ingrediente farmacéutico activo es una composición no racémica que incluye (S)-fenfluramina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta como estereoisómero predominante. En algunos casos, la composición de ingrediente farmacéutico activo es una composición no racémica que incluye (R)-fenfluramina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como estereoisómero predominante. En algunos casos, la composición no racémica que se produce incluye solo un estereoisómero.

Componentes menores

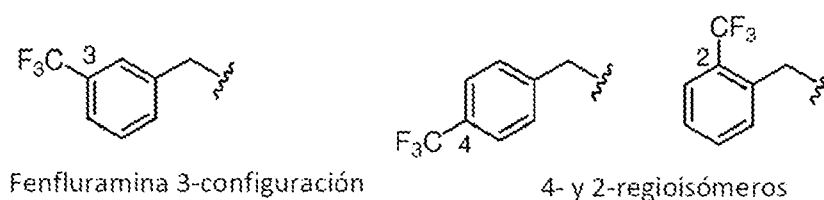
35 Como se resumió anteriormente, las composiciones de los procedimientos objeto, por ejemplo, las composiciones de material de partida, las composiciones intermedias y las composiciones finales de fenfluramina pueden proporcionar la eliminación sustancial de uno o más componentes menores, lo cual se logra mediante los procedimientos objeto para producir composiciones que encuentran uso como un ingrediente farmacéutico activo (API), o un precursor de este, para composiciones farmacéuticas. Los procedimientos objeto proporcionan la eliminación sustancial de componentes menores indeseables en una variedad de formas. Como se usa en la presente memoria, "eliminar sustancialmente" significa el logro de un umbral mínimo deseable para un componente de menor interés, de manera que el componente menor, si está presente, está presente en un nivel igual o por debajo del umbral. Como se usa en la presente memoria, el término "sustancialmente desprovisto" se refiere a una composición en donde un componente de menor interés no está presente o está presente a un nivel en o por debajo del umbral mínimo. El umbral mínimo deseable para un componente de menor interés puede variar de acuerdo con la naturaleza del componente y si la composición en una composición intermedia o una composición de fenfluramina de interés. En algunos casos, el umbral mínimo deseable de un componente de menor interés que se logra es 10 % en peso o menos, como 5 % o menos, 4 % o menos, 3 % o menos, 2 % o menos, 1 % o menos 0,5 % o menos, 0,4 % o menos, 0,3 % o menos, 0,2 % o menos, 0,15 % o menos 0,1 % o menos, 0,09 % o menos, 0,08 % o menos, 0,07 % o menos, 0,06 % o menos, 0,05 % o menos, 0,03 % o menos, o 0,01 % o menos. En ciertos casos, el componente de menor interés se elimina completamente de las composiciones de interés, es decir, la composición está desprovista del componente menor (por ejemplo, no se detecta o está por debajo del límite detectable del componente).

55 En algunos casos, la combinación particular de las etapas usadas en el procedimiento del objeto funciona para eliminar un componente de menor interés. En ciertas instancias, la purificación de una composición intermedia, por ejemplo, mediante cristalización, logra la eliminación sustancial de un componente menor que sería difícil de eliminar si el componente menor, por ejemplo, un regioisómero, se trasladara a una etapa posterior de la síntesis. En ciertas instancias, la realización de una etapa de procedimiento particular proporciona una selectividad de reacción, por lo que un componente de menor interés no se transforma por las condiciones de reacción como lo es el componente principal, y así puede eliminarse más fácilmente, por ejemplo, como regioisómero del material de partida en lugar del producto de una reacción o etapa particular del procedimiento.

En algunos casos, la combinación particular de etapas usadas en los procedimientos objeto evita el uso de uno o más reactivos químicos, disolventes y/o reactivos que se requieren mediante procedimientos convencionales y que conducen a componentes menores no deseables en las composiciones del producto. Los componentes menores de interés que pueden eliminarse sustancialmente incluyen, entre otros, isómeros del producto, productos secundarios, aldehídos, cetonas, peróxidos, metales (por ejemplo, metales pesados y catalizadores metálicos), nitrato/nitrito, trazas de disolventes y ácidos orgánicos. Varios componentes menores y detalles de su eliminación sustancial de las composiciones objeto se describen ahora con mayor detalle a continuación. Los componentes de menor interés que pueden eliminarse sustancialmente de acuerdo con los procedimientos objeto incluyen cualquier impureza, subproducto, material de partida y componentes menores descritos en la presente memoria, que incluyen, entre otros, impureza de acetato, impureza de dímero, impureza de acetamida, 1((3-trifluorometil)fenil) acetona, regioisómeros de fenfluramina, alcohol de fenfluramina, N-(3-(trifluorometil)-bencil)etanamina, norfenfluramina y cualquiera de las impurezas de la Tabla 7.

Regioisómeros

En algunos casos, un regioisómero de fenfluramina, o un precursor de la misma, puede estar presente como componente minoritario de cualquiera de las composiciones objeto que encuentran uso en los procedimientos objeto. La fenfluramina y sus precursores sintéticos pueden incluir un grupo fenilo sustituido en 3-trifluorometilo. Como se usa aquí, los términos, "regioisómero trifluorometilo" y "regioisómero trifluorometil-fenilo" se usan indistintamente para referirse a un isómero(s) de fenfluramina, o cualquiera de los precursores sintéticos descritos en la presente memoria, donde el sustituyente trifluorometilo está ubicado en la posición 2 o la posición 4 del anillo de fenilo sustituido en lugar de la posición 3 correspondiente a la fenfluramina. Como tal, los términos "regioisómero 2-trifluorometilo" y "regioisómero 4-trifluorometilo" pueden usarse en la presente memoria para describir componentes minoritarios particulares de cualquier composición intermedia o composición final que encuentre uso en los procedimientos objeto.



El material de partida de la composición de 2-(3-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo de los procedimientos objeto puede incluir regioisómeros. En algunos casos, los regioisómeros se derivan del procedimiento de preparación del 2-(3-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo a partir de trifluorometilbenceno. En algunos casos, la composición de 2-(3-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo comprende al menos 0,2 % en peso, tal como al menos 0,3 %, al menos 0,4 %, al menos 0,5 %, al menos 1,0 %, al menos 1,5 %, al menos 2 %, al menos 3 %, al menos 4 %, al menos 5 %, al menos 10 % o incluso más en peso de regioisómeros de trifluorometilfenilo (por ejemplo, un total combinado de 2-(2-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo y 2-(4-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo). En algunos casos, la composición de 2-(3-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo comprende al menos 0,2 % en peso, tal como al menos 0,3 %, al menos 0,4 %, al menos 0,5 %, al menos 1,0 %, al menos 1,5 %, al menos 2 %, al menos 3 %, al menos 4 %, al menos 5 %, al menos 10 % o incluso más en peso de 2-(4-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo). En algunos casos, la composición de 2-(3-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo comprende al menos 0,2 % en peso, tal como al menos 0,3 %, al menos 0,4 %, al menos 0,5 %, al menos 1,0 %, al menos 1,5 %, al menos 2 %, al menos 3 %, al menos 4 %, al menos 5 %, al menos 10 % o incluso más en peso de 2-(2-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo). En ciertas instancias, la composición de 2-(3-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo incluye componentes regioisómeros menores que se transfieren a la siguiente composición, por ejemplo, una composición de ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)acético. Como tal, la composición de ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)acético producida como un intermediario en el procedimiento objeto también puede incluir regioisómeros (por ejemplo, ácido 2-(2-(trifluorometil)fenil)acético y 2-(4-ácido (trifluorometil)fenil)acético) a los mismos niveles que se describen en la presente memoria para el material de partida de la composición de 2-(3-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo.

Los procedimientos objeto proporcionan la eliminación de 2- y/o 4-regioisómeros como componentes minoritarios de una composición intermedia de diversas formas. En algunas realizaciones, el procedimiento incluye purificar la composición de ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)acético para producir una composición sustancialmente desprovista de uno o ambos regioisómeros de trifluorometilfenilo. En ciertas instancias, la composición también está sustancialmente desprovista de benzaldehído que está presente en el material de partida acetonitrilo. En ciertas instancias, la composición también está sustancialmente desprovista de trifluorometilbenzaldehído que está presente en el material de partida de acetonitrilo. En ciertas instancias, la purificación de la composición de ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)acético para eliminar una parte o todos los componentes regioisómeros menores puede lograrse mediante la cristalización del ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)acético. Como se usa en la presente memoria, el término "sustancialmente desprovisto de un regioisómero de trifluorometilfenilo" significa menos del 0,5 % en peso, tal como menos del 0,4 %, menos

del 0,3 %, menos del 0,2 %, menos del 0,1 %, menos del 0,09 %, menos del 0,08 %, menos del 0,07 %, menos del 0,06 %, menos del 0,05 %, menos del 0,03 % o incluso menos. Puede usarse cualquier procedimiento conveniente de cristalización o recristalización en los procedimientos objeto.

5 Después de la purificación, por ejemplo, la cristalización, de la composición de ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)acético, la composición puede incluir menos del 0,5 % en peso, tal como menos del 0,4 %, menos del 0,3 %, menos del 0,2 %, menos del 0,1 %, menos del 0,09 %, menos del 0,08 %, menos del 0,07 %, menos del 0,06 %, menos del 0,05 %, menos del 0,03 % o incluso menos de 2-(2-(trifluorometil)fenilo) ácido acético. Después de la purificación, por ejemplo, la cristalización, de la composición de ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)acético, la composición puede incluir menos del 0,5 % en peso, tal como menos del 0,4 %, menos del 0,3 %, menos del 0,2 %, menos del 0,1 %, menos del 0,09 %, menos del 0,08 %, menos del 0,07 %, menos del 0,06 %, menos del 0,05 %, menos del 0,03 % o incluso menos de 2-(4-(trifluorometil)fenilo) ácido acético. Después de la purificación, por ejemplo, la cristalización, de la composición de ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)acético, la composición puede incluir menos del 0,5 % en peso, tal como menos del 0,4 %, menos del 0,3 %, menos del 0,2 %, menos del 0,1 %, menos del 0,09 %, menos del 0,08 %, menos del 0,07 %, menos del 0,06 %, menos del 0,05 %, menos del 0,03 % o incluso menos de benzaldehído.

20 En algunas realizaciones, el procedimiento incluye hacer reaccionar la composición de ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)acético con anhídrido acético y un catalizador para producir una composición de 1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-ona, donde la el ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)acético se convierte selectivamente en la cetona en presencia de ácido 2-(2-(trifluorometil)fenil)acético sin reaccionar. El procedimiento objeto proporciona una eliminación fácil del 2-regioisómero que está presente porque este regioisómero no se transporta a través de la reacción a la misma velocidad que el compuesto de 3-trifluorometilo objetivo. En algunos casos, el procedimiento comprende adicionalmente eliminar el regioisómero del ácido 2-(2-(trifluorometil)fenil)acético sin reaccionar de la composición de 1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-ona. Como tal, en algunos casos, la composición cruda de 1-(3-(trifluorometil)fenil)propan-2-ona está sustancialmente desprovista (por ejemplo, incluye menos del 0,5 % en peso, tal como menos del 0,4 %, menos del 0,3 %, menos del 0,2 %, menos del 0,1 %, menos del 0,09 %, menos del 0,08 %, menos del 0,07 %, menos del 0,06 %, menos del 0,05 %, menos del 0,03 %, o incluso menos) de 2-regioisómero del producto cetónico.

30 La eliminación de los componentes minoritarios del regioisómero presentes en el material de partida de acetonitrilo se puede lograr en etapas durante la realización del procedimiento sintético. En algunas realizaciones, una primera porción de los componentes minoritarios del regioisómero presentes en el material de partida se elimina de la composición de ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)acético, por ejemplo, mediante cristalización. En cierta instancia, una segunda porción de los componentes minoritarios regioisómeros presentes que se transportan a través de las composiciones intermedias del procedimiento objeto se eliminan mediante la reacción selectiva del ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)acético, por ejemplo, como se describe en la presente memoria. En ciertas instancias, una tercera porción de los componentes minoritarios regioisómeros presentes que se transportan a través de las composiciones intermedias del procedimiento objeto se eliminan mediante la purificación de una composición de fenfluramina.

Benzaldehído y trifluorobenzaldehído

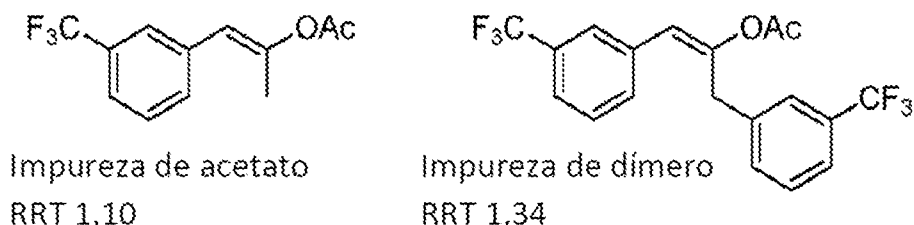
40 En función del procedimiento de preparación del 2-(3-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo, la composición del material de partida puede incluir benzaldehído o trifluorobenzaldehído como componente minoritario. No es deseable tener un componente tan minoritario presente en un ingrediente activo farmacéutico. En algunas instancias, la composición de 2-(3-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo comprende al menos 0,2 % en peso, tal como al menos 0,3 %, al menos 0,4 %, al menos 0,5 %, al menos 1,0 %, al menos 2 %, al menos 5 %, al menos 10 % o incluso más en peso de benzaldehído o trifluorobenzaldehído como componente minoritario. En algunas instancias, cualquier benzaldehído o trifluorobenzaldehído que esté presente como componente minoritario se elimina sustancialmente durante la purificación, por ejemplo, cristalización, del ácido 2-(3-(trifluorometil)fenil)acético de la composición como se describe en la presente memoria. En ciertas instancias, el benzaldehído no está presente en la composición de material de partida 2-(3-(trifluorometil)fenil)-acetonitrilo debido a su procedimiento de preparación.

Procedimiento de preparación de cetonas (2)

50 Los procedimientos objeto pueden incluir una combinación particular de etapas para la preparación de la cetona (2) que proporcionan una o más ventajas sobre otros procedimientos posibles. La figura 4 ilustra una variedad de rutas sintéticas que podrían usarse para la preparación de cetonas (2). En ciertos casos, el procedimiento particular que encuentra uso en los procedimientos objeto es la preparación de cetona (2) a partir de nitrilo (5) vía ácido (4).

55 En los procedimientos objeto, los componentes menores (por ejemplo, impurezas de acetato y dímero) formados durante la reacción de Dakin-West (por ejemplo, como se describe en el Esquema 2) pueden eliminarse sustancialmente posteriormente. En ciertos casos, estos componentes menores se eliminan mediante el uso de un procedimiento de destilación. En ciertas instancias, estos componentes menores se

eliminan mediante un procedimiento que incluye el aislamiento del producto cetona (2) como la sal bisulfito (por ejemplo, como se describe en la presente memoria). Las impurezas de acetato y dímero se muestran a continuación.



- 5 En algunos casos, el uso del proceso de aislamiento con bisulfito mejora la pureza de la cetona en un factor de al menos 30 % (por ejemplo, al menos 40 %, al menos 50 % o más) eliminando estas y otras impurezas. En algunas realizaciones, los procedimientos objeto proporcionan una eliminación sustancial de la impureza de acetato de la composición de cetona (2). En algunas realizaciones, los procedimientos objeto proporcionan una eliminación sustancial de la impureza dímica de la composición de cetona (2).
- 10 La Figura 5 ilustra una ruta de diazonio para preparar cetona (2) a partir de un material de partida de aril nitro. La ruta del diazonio tiene una desventaja debido a la posible formación de intermediarios genotóxicos que se muestran como compuestos encuadrados (por ejemplo, N-hidroxiarilo, N-nitrosamina y compuesto nitro). En algunos casos, la eliminación de tales impurezas y/o la demostración de su ausencia es costosa, requiere mucho tiempo y, a veces, es difícil de lograr técnicamente. Los aspectos de los procedimientos objeto incluyen
- 15 una ruta sintética que elimina sustancialmente los componentes menores indeseables que son posibles mediante la ruta mostrada en la Figura 5, evitando así la posibilidad de que tales compuestos tóxicos y/o indeseables estén presentes en las composiciones objeto.

En algunos casos, los procedimientos objeto proporcionan la eliminación de subproductos de isómeros (por ejemplo, un regioisómero) del material de partida de 3-trifluoroanilina descrito en la Figura 5. Tales subproductos pueden estar presentes en composiciones de 3-trifluoroanilina, llevarse a cabo a través de etapas sintéticas y ser difíciles de eliminar sustancialmente de las composiciones posteriores. En algunos casos de los procedimientos objeto, la cristalización del ácido (4) resultante de la hidrólisis del nitrilo (5) proporciona el ácido cristalino (4) que proporciona una eliminación fácil de tales isómeros al principio de la síntesis. Puede preferirse eliminar impurezas y/o isómeros indeseables al principio de una síntesis, especialmente si tales impurezas se trasladan a las composiciones del producto final, ya que la purificación de un producto final al

20 final de una síntesis es más costosa (por ejemplo, en pérdidas de producto valioso) e impacta el costo de los bienes en mayor medida que la eliminación de dichos componentes menores al principio de la síntesis antes de que las materias primas se inviertan en el procedimiento.

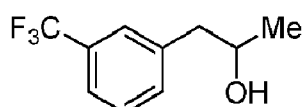
Reactivos tóxicos eliminados

- 30 Los procedimientos objeto incluyen una vía sintética particular y una combinación de reacciones químicas (por ejemplo, como se describe anteriormente) que proporcionan la eliminación de ciertos reactivos y/o disolventes indeseables (por ejemplo, disolventes de Clase 1 o Clase 2 que se conocen o se sospecha actividad cancerígena y/o son peligrosos para el medio ambiente). Los disolventes de interés de Clase 1 y 2 que pueden eliminarse de la composición de fenfluramina mediante la práctica de los procedimientos objeto incluyen, entre
- 35 otros, cualquier disolvente incluido en la lista Q3C de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) y en la guía para la industria (febrero de 2012, Revisión 2, Departamento de EE. UU. HHS), como acetonitrilo, benceno y bencenos sustituidos, tetracloruro de carbono, cloroformo, ciclohexano, 1,2-dicloroetano, 1,1-dicloroetano, 1,2-dimetoxietano, DMF, 1,4-dioxano, metanol, metilbutilcetona, N-metilpirrolidinona, piridina, tolueno, 1,1,1-tricloroetano, 1,1,2-tricloroetano y xileno. Los procedimientos objeto también proporcionan la eliminación de una variedad de reactivos indeseables y/o tóxicos de la composición de fenfluramina que se produce mediante la práctica de los procedimientos objeto. Por ejemplo, al incluir una etapa de aminación reductora de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 1, se evitan rutas sintéticas alternativas que requieren el uso de catalizadores metálicos potencialmente tóxicos. Eliminando el uso de tales reactivos y/o disolventes de la ruta sintética de los procedimientos objeto, se eliminan componentes menores
- 45 potencialmente tóxicos de la composición de fenfluramina. Como tal, puede hacerse referencia a la composición de fenfluramina objeto como sustancialmente desprovista del componente de menor interés. En algunas instancias, uno o más componentes potenciales de metales pesados tales como Pb, As, Cd, Hg, Pb, Co, Mo, Se y V se eliminan sustancialmente. En ciertas instancias, uno o más disolventes de Clase 1 se eliminan sustancialmente (por ejemplo, por debajo de un límite de umbral aceptable adoptado según ICH Q3C).
- 50 En ciertas instancias, el disolvente de benceno se elimina sustancialmente, por ejemplo, por debajo de un límite de concentración de 2 ppm. En ciertas instancias, el disolvente de tetracloruro de carbono se elimina sustancialmente, por ejemplo, por debajo de un límite de concentración de 4 ppm. En ciertas instancias, el

disolvente 1,2-dicloroetano se elimina sustancialmente, por ejemplo, por debajo de un límite de concentración de 5 ppm. En ciertas instancias, el disolvente 1,2-dicloroetano se elimina sustancialmente, por ejemplo, por debajo de un límite de concentración de 8 ppm. En ciertas instancias, el disolvente 1,1,1-tricloroetano se elimina sustancialmente, por ejemplo, por debajo de un límite de concentración de 1500 ppm. Un componente menor puede considerarse completamente eliminado de las composiciones objeto cuando la fenfluramina se produce mediante un procedimiento donde el componente menor no se usa en ninguna etapa sintética o está presente en un material de partida.

Alcohol de fenfluramina

Como se usa en la presente memoria, los términos "alcohol de fenfluramina" y "producto secundario de alcohol reducido" se usan de manera intercambiable para referirse al producto de reducción de cetonas a alcohol que puede ocurrir en la etapa de aminación reductora del Esquema 1, que se muestra a continuación.



Los procedimientos objeto proporcionan la eliminación sustancial de fenfluramina alcohol de las composiciones objeto. En algunos casos, la composición cruda de fenfluramina tiene menos del 10 % en peso del producto secundario de alcohol reducido, como menos del 9 %, menos del 8 %, menos del 7 %, menos del 6 %, menos del 5 %, menos del 4 %, menos del 3 %, menos del 2 %, menos del 1 %, menos del 0,9 %, menos del 0,8 %, menos del 0,7 %, menos del 0,6 %, menos del 0,5 %, menos del 0,4 %, menos del 0,3 %, menos del 0,2 %, menos del 0,1 %, menos del 0,05 % o incluso menos. En algunos casos, la composición de fenfluramina cruda tiene un 10 % o menos en peso del producto secundario de alcohol reducido, como 9 % o menos, 8 % o menos, 7 % o menos, 6 % o menos, 5 % o menos, 4 % o menos, 3 % o menos, 2 % o menos, 1 % o menos, 0,9 % o menos, 0,8 % o menos, 0,7 % o menos, 0,6 % o menos, 0,5 % o menos, 0,4 % o menos, 0,3 % o menos, 0,2 % o menos, 0,1 % o menos, 0,05 % o menos, o incluso menos.

Norfenfluramina

La norfenfluramina es una impureza potencial de las composiciones que incluyen fenfluramina. Los procedimientos objeto proporcionan una eliminación sustancial de norfenfluramina de las composiciones objeto. En algunos casos, la composición de fenfluramina cruda tiene menos del 10 % en peso de norfenfluramina, tal como menos del 9 %, menos del 8 %, menos del 7 %, menos del 6 %, menos del 5 %, menos del 4 %, menos del 3 %, menos del 2 %, menos del 1 %, menos del 0,9 %, menos del 0,8 %, menos del 0,7 %, menos del 0,6 %, menos del 0,5 %, menos del 0,4 %, menos del 0,3 %, menos del 0,2 %, menos del 0,1 %, menos del 0,05 % o incluso menos. En algunos casos, la composición de fenfluramina cruda incluye 10 % o menos en peso de norfenfluramina, como 9 % o menos, 8 % o menos, 7 % o menos, 6 % o menos, 5 % o menos, 4 % o menos, 3 % o menos, 2 % o menos, 1 % o menos, 0,9 % o menos, 0,8 % o menos, 0,7 % o menos, 0,6 % o menos, 0,5 % o menos, 0,4 % o menos, 0,3 % o menos, 0,2 % o menos, 0,1 % o menos, 0,05 % o menos, o incluso menos.

Procedimientos de uso

La fenfluramina y las composiciones de fenfluramina descritas en la presente memoria pueden emplearse en una variedad de procedimientos. Los aspectos de la presente divulgación incluyen un procedimiento que incluye administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica de fenfluramina (por ejemplo, como se describe en la presente memoria) para tratar o prevenir una enfermedad o afección de interés. Por "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende la concentración de un compuesto que es suficiente para provocar el efecto biológico deseado (por ejemplo, tratamiento o prevención de la epilepsia). Las enfermedades y afecciones de interés incluyen, pero no se limitan a, epilepsia, enfermedades relacionadas con la neurología, obesidad y enfermedades relacionadas con la obesidad.

En algunas realizaciones, el procedimiento objeto incluye administrar a un sujeto una composición en cuestión para tratar una enfermedad relacionada con la neurología. Las enfermedades de interés relacionadas con la neurología incluyen, pero no se limitan a, epilepsia y síndrome de Dravet. En ciertas realizaciones, el sujeto es un ser humano. En ciertas instancias, el sujeto sufre de síndrome de Dravet. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra como una preparación farmacéutica.

Así, de acuerdo con un aspecto adicional de la presente divulgación, se proporciona un procedimiento para estimular uno o más receptores 5-HT en el cerebro de un paciente mediante la administración de una dosis eficaz de una composición de fenfluramina a dicho paciente, dicho uno o más receptores 5-HT seleccionados de uno o más de 5-HT₁, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}, 5-HT₂, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT_{5A}, 5-HT_{5B}, 5-HT₆ y 5-HT₇ entre otros. En algunos casos, el receptor 5-HT es 5-HT_{2B}. En ciertas realizaciones de este aspecto de la invención, el paciente ha sido diagnosticado con síndrome de Dravet. En algunos casos, el procedimiento es un procedimiento para tratar el síndrome de Dravet que incluye estimular

uno o más receptores de 5-HT en el cerebro de un paciente mediante la administración de una dosis eficaz de una composición de fenfluramina a dicho paciente, dicho uno o más receptores de 5-HT seleccionados de uno o más de 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, entre otros.

5 Hay una serie de mutaciones genéticas que son indicativas del síndrome de Dravet. Mutaciones en SCN1A (como mutaciones por delección parcial o total, mutaciones truncadas y/o mutaciones sin sentido, por ejemplo, en las regiones de voltaje o poros S4 a S6), SCN1B (como la región que codifica la subunidad β1 del canal de sodio), los genes SCN2A, SCN3A, SCN8A, SCN9A, GABRG2 (como la región que codifica la subunidad γ2), GABRD (como la región que codifica la subunidad δ) y/o PCDH19 se han relacionado con el síndrome de Dravet.

10 Así, de acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un procedimiento para tratar a un paciente que presenta una mutación en uno, algunos o todos los genes anteriores administrando a ese paciente una dosis eficaz de un compuesto de fenfluramina. En ciertas realizaciones de este aspecto de la invención, el paciente ha sido diagnosticado con síndrome de Dravet.

15 En realizaciones de la invención, puede emplearse cualquier dosis eficaz de la composición de fenfluramina. Sin embargo, los inventores han descubierto que dosis sorprendentemente bajas de composiciones de fenfluramina son eficaces, particularmente para inhibir o eliminar convulsiones en pacientes con epilepsia. Así, en algunos casos, en una realización preferida de la invención, una dosis diaria de menos de aproximadamente 10 mg/kg/día tal como, menos de aproximadamente 9 mg/kg/día, menos de aproximadamente 8 mg/kg/día, menos de aproximadamente 7mg/kg/día, menos de aproximadamente 6 mg/kg/día, menos de aproximadamente 5 mg/kg/día, menos de aproximadamente 4 mg/kg/día, menos de aproximadamente 3 mg/kg/día, menos de aproximadamente 2 mg/kg/día, menos de aproximadamente 1 mg/kg/día, tal como aproximadamente 1,0 mg/kg/día, aproximadamente 0,9 mg/kg/día, aproximadamente 0,8 mg/kg/día, aproximadamente 0,7 mg/kg/día, aproximadamente 0,6 mg/kg/día, aproximadamente 0,5 mg/kg/día, aproximadamente 0,45 mg/kg/día, aproximadamente 0,4 mg/kg/día, aproximadamente 0,3 mg/kg/día, aproximadamente 0,25 mg/kg/día o aproximadamente 0,2 mg/kg/día hasta aproximadamente 0,1 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día o aproximadamente 0,01 mg/kg/día se emplean. Dicho de otra manera, una dosis preferida es de menos de aproximadamente 10 mg/kg/día a aproximadamente 0,01 mg/kg/día. En algunos casos, la dosis es de menos de aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 0,1 mg/kg/día, tal como menos de aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 0,5 mg/kg/día, menos de aproximadamente 4 mg/kg/día hasta aproximadamente 0,5 mg/kg/día, menos de aproximadamente 3 mg/kg/día hasta aproximadamente 0,5 mg/kg/día, menos de aproximadamente 2 mg/kg/día hasta aproximadamente 0,5 mg/kg/día, o menos de aproximadamente 1,7 mg/kg/día a aproximadamente 0,9 mg/kg/día.

35 Como se indicó anteriormente, la dosificación es en base al peso del paciente. Sin embargo, por conveniencia, las cantidades de dosificación pueden preestablecerse, por ejemplo, en la cantidad de 1 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg o 50 mg. En ciertas instancias, la cantidad de dosificación puede preestablecerse, por ejemplo, en la cantidad de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 5 mg, tal como aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 0,75 mg, aproximadamente 1,0 mg, aproximadamente 1,25 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 1,75 mg, aproximadamente 2,0 mg, aproximadamente 2,25 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 2,75 mg, aproximadamente 3,0 mg, aproximadamente 3,25 mg, aproximadamente 3,5 mg, aproximadamente 3,75 mg, aproximadamente 4,0 mg, aproximadamente 4,25 mg, aproximadamente 4,5 mg, aproximadamente 4,75 mg o aproximadamente 5,0 mg. Las cantidades de dosificación descritas en la presente memoria pueden administrarse una o más veces al día para proporcionar una cantidad de dosificación diaria, como una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro o más veces al día, etc. En ciertas realizaciones, la cantidad de dosificación es una dosis diaria de 30 mg o menos, como 30 mg, aproximadamente 29 mg, aproximadamente 28 mg, aproximadamente 27 mg, aproximadamente 26 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 23 mg, aproximadamente 22 mg, aproximadamente 21 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 19 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 17 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 14 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 2 mg, o aproximadamente 1 mg. En general, se debe usar la dosis más pequeña que sea eficaz para el paciente en particular. En algunos casos, la dosis generalmente está muy por debajo de la dosis usada para perder peso.

55 La administración de las composiciones farmacéuticas objeto puede ser sistémica o local. En ciertas realizaciones, la administración a un mamífero dará como resultado la liberación sistémica de fenfluramina (por ejemplo, en el torrente sanguíneo). Los procedimientos de administración pueden incluir rutas enterales, tales como oral, bucal, sublingual y rectal; administración tópica, como transdérmica e intradérmica; y administración parenteral. Las vías parenterales adecuadas incluyen inyección a través de una aguja o catéter hipodérmico, por ejemplo, vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica, intraperitoneal, intraarterial, intraventricular, intratecal e intracameral, y vías de no inyección, tales como administración intravaginal rectal o nasal. En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente divulgación se administran por vía oral. En ciertas realizaciones, puede ser deseable administrar uno o más compuestos de la invención localmente en el

área que necesita tratamiento. Esto se puede conseguir, por ejemplo, mediante infusión local durante la aplicación tópica, mediante inyección, mediante un catéter, mediante un supositorio, o mediante un implante, siendo dicho implante de forma porosa, no porosa o material gelatinoso, incluidas membranas, como membranas sialásticas o fibras.

5 La dosis de fenfluramina administrada en los procedimientos de la presente invención se puede formular en cualquier forma de dosificación farmacéuticamente aceptable, incluidas, entre otras, formas de dosificación orales tales como tabletas, que incluyen tabletas, cápsulas, pastillas, soluciones o jarabes orales, emulsiones orales que se desintegran por vía oral, geles orales, películas orales, líquidos bucales, polvos, por ejemplo, para suspensión y similares; formas de dosificación inyectables; formas de dosificación transdérmicas tales como parches transdérmicos, ungüentos, cremas; formas de dosificación inhaladas; y/o formas de dosificación administradas por vía nasal, rectal o vaginal. Tales formas de dosificación pueden formularse para la administración una vez al día, o para múltiples administraciones diarias (por ejemplo, administración 2, 3 o 4 veces al día).

10 En algunas realizaciones, el procedimiento objeto incluye administrar a un sujeto una cantidad del compuesto objeto que suprime el apetito para tratar la obesidad. Cualquiera de los procedimientos de administración y formas de dosificación de las composiciones objeto puede usarse para tratar la obesidad.

15 La terapia de combinación incluye la administración de una única formulación de dosificación farmacéutica que contiene la composición objeto y uno o más agentes adicionales; así como la administración de la composición objeto y uno o más agentes adicionales en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, una composición del objeto y un agente activo adicional con actividad supresora del apetito (por ejemplo, fentermina o topiramato) pueden administrarse al paciente juntos en una composición de dosis única, como una formulación combinada, o cada agente puede administrarse en una dosis separada de formulación. Cuando se usan formulaciones de dosificación separadas, la composición objeto y uno o más agentes adicionales pueden administrarse al mismo tiempo, o en momentos escalonados por separado, por ejemplo, secuencialmente.

20 En algunas realizaciones, el procedimiento objeto es un procedimiento *in vitro* que incluye poner en contacto una muestra con una composición del objeto. Los protocolos que pueden emplearse en estos procedimientos son numerosos e incluyen, entre otros, ensayos de liberación de serotonina de células neuronales, ensayos sin células, ensayos de unión (por ejemplo, ensayos de unión al receptor 5HT2B); ensayos celulares en los que se mide un fenotipo celular, por ejemplo, ensayos de expresión génica; y ensayos que involucran un modelo animal particular para una condición de interés (por ejemplo, síndrome de Dravet).

Preparaciones farmacéuticas

25 También se proporcionan preparaciones farmacéuticas que incluyen composiciones de ingredientes farmacéuticos activos de fenfluramina preparadas de acuerdo con los procedimientos objeto. Las preparaciones farmacéuticas son composiciones que incluyen un compuesto (solo o en presencia de uno o más agentes activos adicionales) presente en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye una composición de fenfluramina (por ejemplo, como se describe en la presente memoria) formulada en un excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 La elección del excipiente estará determinada en parte por el compuesto particular, así como por el procedimiento particular usado para administrar la composición. Por consiguiente, existe una amplia variedad de formulaciones adecuadas de la composición farmacéutica de la presente invención.

35 La forma de dosificación de fenfluramina empleada en los métodos de la presente invención se puede preparar combinando la composición de fenfluramina con uno o más diluyentes, vehículos, adyuvantes y similares farmacéuticamente aceptables de una manera conocida por los expertos en la técnica de la formulación farmacéutica.

40 Las composiciones objetos se pueden formular en preparaciones para inyección disolviéndolas, suspendiéndolas o emulsionándolas en un disolvente acuoso o no acuoso, tal como aceites vegetales u otros aceites similares, glicéridos de ácido alifático sintético, ésteres de ácidos alifáticos superiores o propilenglicol; y si se desea, con aditivos convencionales tales como solubilizantes, agentes isotónicos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, estabilizantes y conservantes.

45 En algunas realizaciones, las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden incluir (a) soluciones líquidas, como una cantidad eficaz del compuesto disuelto en diluyentes, como agua o solución salina; (b) cápsulas, sobres o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo (fenfluramina), como sólidos o gránulos; (c) suspensiones en un líquido apropiado; y (d) emulsiones adecuadas. Las formas de comprimidos pueden incluir una o más de lactosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, celulosa microcristalina, goma arábiga, gelatina, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponantes, agentes humectantes, conservantes, aromatizantes y excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas

de pastilla pueden incluir el ingrediente activo en un sabor, generalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto, así como pastillas que incluyen el ingrediente activo en una base inerte, como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica, emulsiones, geles y similares que contienen, además del ingrediente activo, excipientes como se describen en la presente memoria.

- 5 Las formulaciones objeto se pueden convertir en formulaciones en aerosol para administrar por inhalación. Estas formulaciones en aerosol se pueden colocar en propulsores aceptables presurizados, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares. También se pueden formular como productos farmacéuticos para preparaciones sin presión, como para su uso en un nebulizador o un atomizador.

- 10 En algunas realizaciones, las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables isotónicas estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizadores y conservantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes sellados de dosis unitaria o multidosis, como ampollas y viales, y pueden almacenarse en condiciones de liofilizado (liofilizado) que solo requieren la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente.

- 20 Las formulaciones adecuadas para la administración tópica pueden presentarse como cremas, geles, pastas o espumas, que contienen, además del ingrediente activo, los portadores que sean apropiados. En algunas realizaciones, la formulación tópica contiene uno o más componentes seleccionados de un agente estructurante, un espesante o agente gelificante y un emoliente o lubricante. Los agentes estructurantes empleados con frecuencia incluyen alcoholes de cadena larga, tales como alcohol estearílico y éteres o ésteres de glicerilo y oligo (óxido de etileno) éteres o ésteres de estos. Los espesantes y agentes gelificantes incluyen, por ejemplo, polímeros de ácido acrílico o metacrílico y sus ésteres, poliacrilamidas y espesantes de origen natural tales como agar, carragenina, gelatina y goma guar. Los ejemplos de emolientes incluyen ésteres de triglicéridos, ésteres y amidas de ácidos grasos, ceras como cera de abejas, espermaceti o cera de carnauba, fosfolípidos como lecitina y esteroides y ésteres de ácidos grasos de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir adicionalmente otros componentes, por ejemplo, astringentes, fragancias, pigmentos, agentes que mejoran la penetración de la piel, filtros solares (por ejemplo, agentes bloqueadores del sol), etc.

- 30 Para una formulación farmacéutica oral, los excipientes adecuados incluyen grados farmacéuticos de portadores tales como manitol, lactosa, glucosa, sacarosa, almidón, celulosa, gelatina, estearato de magnesio, sacarina de sodio y/o carbonato de magnesio. Para su uso en formulaciones líquidas orales, la composición puede prepararse como una solución, suspensión, emulsión o jarabe, que se suministra en forma sólida o líquida adecuada para la hidratación en un portador acuoso, tal como, por ejemplo, solución salina acuosa, dextrosa acuosa, glicerol o etanol, preferentemente agua o solución salina normal. Si se desea, la composición también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes o tampones.

- 40 A modo de ilustración, la composición de fenfluramina puede mezclarse con vehículos y excipientes convencionales farmacéuticamente aceptables (es decir, vehículos) y usarse en forma de soluciones acuosas, comprimidos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Tales composiciones farmacéuticas contienen, en ciertas realizaciones, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 90 % en peso del compuesto activo y, más generalmente, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 30 % en peso del compuesto activo. Las composiciones farmacéuticas pueden contener portadores y excipientes comunes, tales como almidón de maíz o gelatina, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, fosfato dicálcico, cloruro de sodio y ácido algínico. Los desintegradores comúnmente usados en las formulaciones de la presente invención incluyen croscarmelosa, celulosa microcristalina, almidón de maíz, glicolato de almidón de sodio y ácido algínico.

- 50 Las formulaciones particulares de la presente divulgación están en forma líquida. El líquido puede ser una solución o suspensión y puede ser una solución oral o un jarabe que se incluye en un frasco con una pipeta graduada en términos de cantidades de miligramos que se obtendrán en un volumen dado de solución. La solución líquida permite ajustar la solución para niños pequeños que puede administrarse en cualquier lugar de 0,5 mg a 15 mg y cualquier cantidad entre incrementos de medio miligramo y, así, administrarse en 0,5, 1,0, 1,5, 2,0 mg, etc.

- 55 Una composición líquida consistirá generalmente en una suspensión o solución del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable en un portador(es) líquido adecuado, por ejemplo, etanol, glicerina, sorbitol, disolvente no acuoso como polietilenglicol, aceites o agua, con un agente de suspensión, conservante, tensioactivo, agente humectante, aromatizante o colorante. Alternativamente, se puede preparar una formulación líquida a partir de un polvo reconstituible.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se exponen para proporcionar a los expertos en la técnica una divulgación y descripción completas de cómo hacer y usar la presente invención, y no pretenden limitar el ámbito de lo que los inventores consideran como su invención ni pretenden representar que los experimentos más abajo sean todos o los únicos experimentos realizados. Se han hecho esfuerzos para asegurar la exactitud con respecto a los números usados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc), pero deben tomarse en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique lo contrario, las partes son las partes en peso, el peso molecular es el peso molecular promedio, la temperatura es en grados centígrados, y la presión es la atmosférica o cercana. Por "promedio" se entiende la media aritmética. Pueden usarse abreviaturas estándar, por ejemplo, s o sec, segundo(s); min, minuto(s); h o hr, hora(s); aa, aminoácido (s); i.m., intramuscular(mente); i.p., intraperitoneal(mente); s.c., subcutáneo (mente); y similares.

Procedimientos generales de síntesis

Se encuentran disponibles muchas referencias generales que proporcionan esquemas de síntesis química comúnmente conocidos y condiciones útiles para sintetizar los compuestos divulgados (ver, por ejemplo, Smith y March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Fifth Edition, Wiley-Interscience, 2001; o Vogel, *Un libro de texto de química orgánica práctica*, incluido el análisis orgánico cualitativo, cuarta edición, Nueva York: Longman, 1978).

Los compuestos que se describen en la presente memoria pueden purificarse mediante cualquier protocolo de purificación conocido en la técnica, incluida la cromatografía, tal como HPLC, cromatografía en capa fina preparativa, cromatografía en columna ultrarrápida y cromatografía de intercambio iónico. Puede usarse cualquier fase estacionaria adecuada, incluidas las fases normal e inversa, así como las resinas iónicas. En ciertas realizaciones, los compuestos divulgados se purifican mediante gel de sílice y/o cromatografía de alúmina. Ver, por ejemplo, *Introducción a Cromatografía líquida moderna*, 2ª edición, ed. LR Snyder y JJ Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; y *Thin Layer Chromatography*, ed E. Stahl, Springer-Verlag, Nueva York, 1969.

Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos objeto, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales como se describe en trabajos estándar, tales como JFW McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en TW Greene y PGM Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4ª edición, vol. 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine", Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach y Basel 1982, y/o en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosacárido y derivado", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Los grupos de protección se pueden eliminar en una etapa subsiguiente conveniente por mediante el uso de procedimientos conocidos en la técnica.

Los compuestos objeto pueden sintetizarse mediante una variedad de rutas sintéticas diferentes mediante el uso de materiales de partida disponibles comercialmente y/o materiales de partida preparados mediante procedimientos sintéticos convencionales. En los esquemas siguientes se describen una variedad de ejemplos de rutas sintéticas que pueden usarse para sintetizar los compuestos divulgados en la presente memoria.

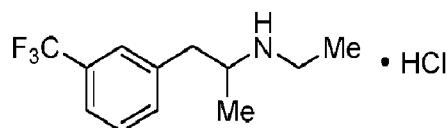
Ejemplo 1

1. Nomenclatura y estructura de la fenfluramina

Número de registro (RN) del Chemical Abstract Service (CAS): 404-82-0 (Sal de HCl), 458-24-2 (base libre de padres)

Nombre químico: Clorhidrato de N-etil- α -metil-3-(trifluorometil)-bencenoetanamina (1:1). Otros nombres: Fenfluramina HCl, DL-Fenfluramina, (\pm)-Fenfluramina

Estructura de la sal de clorhidrato:



Estereoquímica: La fenfluramina HCl tiene un centro quiral y se está desarrollando como el racemato y contiene dexfenfluramina y levofenfluramina

Fórmula molecular de la sal de clorhidrato: C₁₂H₁₆F₃N • HCl

Masa/peso molecular: 267,72 g/mol

2. Propiedades generales

La Tabla 1 resume las propiedades químicas y físicas de la fenfluramina HCl.

Tabla 1: Propiedades generales de la sustancia farmacológica fenfluramina HCl

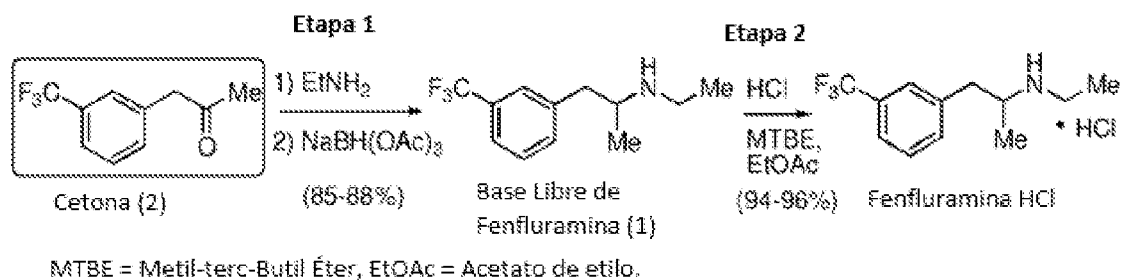
| Propiedad | Resultado | | |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------|
| Apariencia (color, forma física) | Polvo de blanco a blanquecino | | |
| DSC (punto de fusión) ^a | 170 °C (fusión/sublimación) | | |
| TGA | Inicio 147 °C 0,03 % a 150 °C 91 % a 220 °C (evaporación) | | |
| pKa (agua) | 10,15-10,38 | | |
| Solubilidad (acuosa) | pH resultante | Solubilidad (mg/mL) | |
| | | 25 °C | 37 °C |
| | pH 6,69 (agua) | 54,13 | 71,22 |
| | tampón pH 1,73 | 25,34 | 53,68 |
| | tampón pH 3,43 | 29,50 | 61,97 |
| | tampón pH 6,41 | 37,42 | 95,60 |
| | 0,9 % de NaCl (agua) | 22,98 | - |
| Solubilidad (disolventes orgánicos) | Solvente | Solubilidad 25 °C (mg/mL) | |
| | Etanol | 150 | |
| | Diclorometano | 30-35 | |
| Propiedad | Resultado | | |
| | Acetato de etilo, tetrahidrofurano, tolueno, acetonitrilo | 1 1-5 mg | |
| Absorción UV | Máxima: 210, 265 nm | | |
| pH de la solución (agua) | 6,69 | | |
| Higroscopicidad (absorción dinámica de vapor (DVS)) | @30 % RH: ~0,05 % @60 % RH: ~0,07 % @90 % RH: ~ 0,20 % ^{a)} | | |
| Polimorfismo | La fenfluramina HCl se ha aislado constantemente como una Forma 1 monocristalina según lo determinado por DSC y difracción de rayos X en polvo (XRPD) | | |
| Solvatación/Hidratación | La fenfluramina HCl se aísla como un sólido no hidratado y no solvatado. | | |
| Estabilidad de la solución | Medio de tampón fosfato de 8 semanas a pH 6,7 a 40°C y 60 °C mediante el uso de concentraciones de 0,5, 2,5 y 5,0 mg/mL. Todas las condiciones, sin nuevas impurezas > 0,1 % por HPLC. | | |
| Estabilidad sólida | 8 semanas a 40 °C, 60 °C y 80 °C. 7 días a 150 °C. Todas las condiciones, sin nuevas impurezas > 0,1 % por HPLC. | | |

5 3. Síntesis de la Sustancia Farmacológica fenfluramina

El esquema 3,1 muestra una ruta de síntesis de 2 etapas usada para fabricar suministros clínicos iniciales de Fenfluramina HCl a partir de cetonas (2). El tamaño del lote es de 4 kg realizado en cristalería de laboratorio (kilo lab). No se requiere cromatografía y las etapas del procedimiento se pueden ampliar. En el procedimiento 1 hay una Base Libre de Fenfluramina intermedia aislada (1) a partir de 1-(3-(trifluorometil)fenil) acetona (cetona) suministrada comercialmente 2). Todos las etapas se llevan a cabo bajo cGMP a partir de cetona (2).

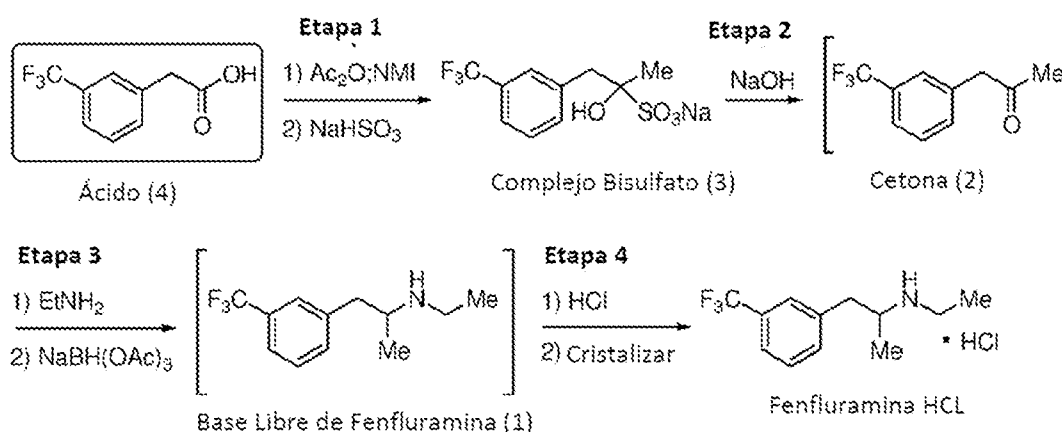
10

Esquema 3.1: Esquema de Flujo de Síntesis de Fenfluramina HCl (Ruta 1)



El esquema 3,2 muestra una ruta de síntesis de 4 etapas para Fenfluramina HCl que puede usarse para suministro comercial. La Ruta 2 usa el mismo procedimiento de 2 etapas usado por la Ruta 1 para convertir Cetona (2) a Fenfluramina HCl con la excepción de que la cetona (2) se sintetiza en condiciones de cGMP a partir de ácido 3-(trifluorometil)-fenil acético (Ácido 4). El Complejo de bisulfato (3) es un sólido aislable y puede purificarse antes de la descomplejación en cetona(2). *En el lugar* los intermediarios que son aceites se muestran entre paréntesis. Se realizan lotes de 10 Kg. Los lotes comerciales de 20 kg se realizan en equipos de planta piloto fija. Se ha demostrado en una escala de 100 g que las etapas 1-2 del esquema 3,2 para fabricar Cetona (2) proporcionan cetona de alta pureza (2) >de 99,8 % (GC y HPLC). La conversión de Cetona (2) a Fenfluramina mediante el uso de la Ruta 1 o 2 ha proporcionado perfiles de pureza similares.

Esquema 3.2: Síntesis de Fenfluramina HCl Esquema de Flujo (Ruta 2)



Los materiales de partida están designados por cajas adjuntas. Los compuestos entre corchetes y no entre corchetes indican intermediarios *en el lugar* y *aislado* respectivamente. NMI = *N*-Metil Imidazol.

4.1. Descripción narrativa (Ruta 1)

15 Etapa 1: Aminación reductora (preparación de fenfluramina base libre 1)

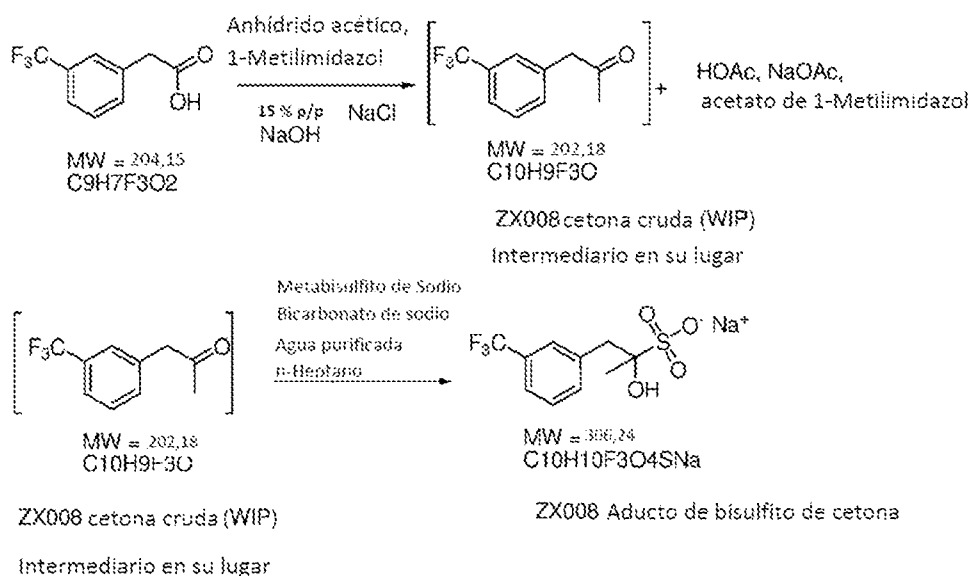
Una solución de etilamina, agua, metanol y 1-(3-(trifluorometil)fenil) acetona (cetona 2) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio y se agitó durante 16 horas a 25 °C, momento en el cual el análisis de HPLC (IPC-1; Control en procedimiento No. 1) mostró que la reacción se había completado y se añadió solución de hidróxido de sodio hasta pH > 10. Se añadió tolueno y las fases se separaron, y la fase acuosa (IPC-2) y la fase orgánica (IPC-3) se verificaron para determinar si quedaban Fenfluramina y Fenfluramina alcohol y se redujo la fase orgánica. Se añadió agua purificada y el pH se ajustó a < 2 mediante el uso de HCl conc. y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con tolueno y la fase de tolueno (IPC-4) y la fase acuosa (IPC-5) se comprobó para determinar el contenido de alcohol de Fenfluramina y Fenfluramina. El pH de la fase acuosa que contiene el producto se ajusta a > 10 mediante el uso de una solución de hidróxido de sodio. La fase acuosa básica se extrajo con MTBE hasta que se observó la eliminación de Fenfluramina de la fase acuosa mediante HPLC (<0,5 mg/mL) (IPC-6). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto intermediario Fenfluramina Base Libre 1 como un aceite amarillo pálido probado según las especificaciones descritas en la presente memoria que mostraban por RMN que el material contenía un 2,93 % de tolueno dando un rendimiento activo del 88,3 % con una pureza del 98,23 % HPLC (alcohol fenfluramina al 0,67 %).

Etapa 2: Formación de sal (preparación de fenfluramina HCl)

En un matraz se cargó etanol y cloruro de acetilo. La solución se agitó lentamente durante la noche antes de añadir acetato de etilo. El HCl en solución de acetato de etilo formado se filtró para pulir en una bombona limpia y se retuvo para su uso posterior. A un recipiente se le añadió una Base Libre de Fenfluramina 1 y MTBE. La solución de Fenfluramina en MTBE se recogió en dos bombonas antes de limpiar el recipiente y comprobar si había residuos de partículas. La solución de Fenfluramina se filtró en pulido en un recipiente y se enfrió y se añadió HCl en solución de acetato de etilo dando un pH final de 6-7. La tanda se agitó durante 1 h y se filtró. El producto se secó al vacío a 40 °C. El producto (rendimiento del 96,52 %) se probó según IPC-7 y tenía una pureza del 99,75 % mediante HPLC y el análisis en el espacio superior de GC mostró que estaban presentes MTBE (800 ppm) y EtOAc (150 ppm). Luego, el producto se probó según las memorias descriptivas que se muestran en la presente memoria.

4.2. Descripción narrativa (Ruta 2)

Etapa 1: Preparación de aducto de bisulfito de cetona



Proceso: Cargue anhídrido acético (2,8 vol, 3,0 en peso, 5,0 eq.) a un recipiente y comience a agitar. Enfriar la solución de -5 a 5 °C, apuntando a -4 °C. Cargue 1-metilimidazol, (0,2 vol., 0,21 en peso, 0,5 eq.) a la mezcla de -5 a 5 °C. Precaución: muy exotérmico. Si es necesario, ajuste la temperatura entre 0 y 5 °C. Cargue ácido ZX008, (1,00 en peso, 1,0 eq.) A la mezcla de 0 a 5 °C. Precaución: exotérmico. Agite la mezcla de 0 a 5 °C hasta ≤2,1 % de área de ácido ZX008 por análisis de HPLC, normalmente de 7 a 9 horas. Cargue una solución de cloruro de sodio al 15 % p/p (2,0 vol) a la mezcla a una temperatura de 0 a 5 °C, de 60 a 90 minutos. Precaución: muy exotérmico que se retrasará ligeramente. Caliente la mezcla de 18 a 23 °C durante 45 a 60 minutos y continuar agitando durante 30 a 45 minutos adicionales de 18 a 23 °C. Cargue TBME, (5,0 vol, 3,7 peso) a la mezcla y agite durante 10 a 15 minutos de 18 a 23 °C. Separar la capa acuosa y retener la capa orgánica. Vuelva a extraer la capa acuosa con TBME, (2x3,0 vol, 2x2,2 peso) de 18 a 23 °C reteniendo cada capa orgánica. Ajuste el pH de la capa orgánica combinada a un pH de 6,5 a 9,0, apuntando a 7,0 cargando una solución de hidróxido de sodio al 20 % p/p (5,3 a 8,3 vol) de 18 a 23 °C. Precaución: exotérmico. Separe la capa acuosa y retener la capa orgánica. Lavar la capa orgánica con una solución de hidrogenocarbonato de sodio al 4 % p/p (2x3,0 vol) de 18 a 23 °C. Determine el contenido de ácido residual de ZX008 en la capa orgánica mediante análisis de HPLC, pase el criterio ≤0,10 % de área de ácido ZX008. Lave la capa orgánica con agua purificada (2 x 3,0 vol) de 18 a 23 °C. Concentrar la capa orgánica a presión reducida hasta aprox. 2 vol de 40 a 45 °C, apuntando a 43 °C.

Determine el ensayo p/p de cetona ZX008 (WIP) en la mezcla mediante análisis de 1H-NMR solo para información y calcule el rendimiento contenido de cetona ZX008 (WIP) en la mezcla. Nota: Esta etapa puede eliminarse del procedimiento, ya que el procedimiento es sólido y ofrece un rendimiento constante del 80 al 90 %. El rendimiento alcanzado se incluyó en las cargas de las etapas posteriores.

Cargue n-heptano, (4,0 vol, 2,7 peso) a la mezcla de 40 a 45 °C, apuntando a 43 °C. Concentre la mezcla a aprox. 2 vol de 40 a 45 °C, apuntando a 43 °C. Determine el contenido de TBME en la mezcla mediante análisis de 1H-NMR (criterio de aprobación ≤ 5,0 % p/p de TBME frente a cetona ZX008). Cargue n-heptano, (2,4 vol, 1,6 peso) a 40 a 45 °C, apuntando a 43 °C, recipiente A. En el recipiente B, cargue metabisulfito de sodio, (0,82 peso, 0,88 eq.) a 18 a 23 °C. En el recipiente B, cargue una solución de hidrogenocarbonato de sodio (0,16 en peso, 0,4 eq.) En agua purificada, código RM0120 (2,0 vol.) de 18 a 23 °C, seguido de un enjuague de línea

ES 3 024 232 T3

con agua purificada, código RM0120 (0,4 vol.) de 18 a 23 °C. Precaución: desprendimiento de gas. Caliente el contenido del recipiente B de 40 a 45 °C, apuntando a 43 °C. Cargue el contenido del recipiente A al recipiente B seguido de un enjuague de línea con n-heptano, (0,8 vol, 0,5 peso) a 40 a 45 °C, apuntando a 43 °C. Revuelva la mezcla durante 1 a 1,5 horas a 40 a 45 °C, apuntando a 43 °C. Cargue n-heptano, código RM0174 (3,2 vol, 2,2 peso) en la mezcla, dejando que la temperatura se enfríe hasta 18 a 45 °C al final de la adición. Enfríe la mezcla de 18 a 23 °C a una velocidad aproximadamente constante durante 45 a 60 minutos. Revuelva la mezcla de 18 a 23 °C durante 1,5 a 2 horas.

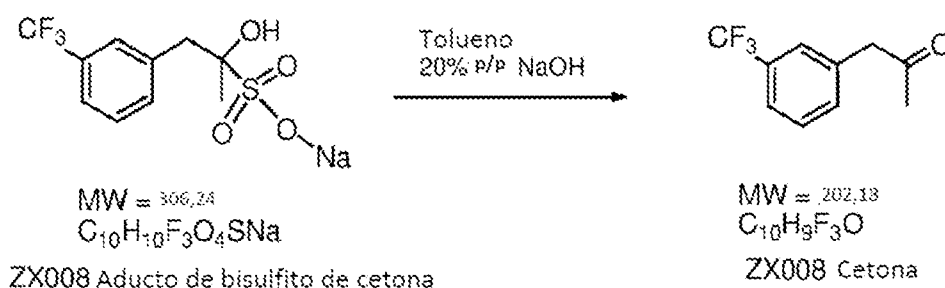
Tome una muestra de la mezcla para determinar el contenido de cetona ZX008 residual mediante análisis de ¹H-NMR, (pasar criterio ≤10,0 % mol, objetivo 5,0 % mol de cetona ZX008 frente a aducto de bisulfito de cetona ZX008). Filtre la mezcla y lavar la torta del filtro con n-heptano, (2x2,0 vol, 2x1,4 peso) de 18 a 23 °C. Secar el sólido hasta 23 °C hasta que el contenido de agua sea ≤10,0 % p/w agua por análisis KF de acuerdo con el reactivo AKX. Al menos 16 horas. Determine el ensayo p/p del aducto de bisulfito de cetona ZX008 aislado mediante análisis de ¹H-NMR y calcule el rendimiento contenido del aducto de bisulfito de cetona ZX008.

Rendimientos y perfiles: El rendimiento del lote de demostración de la etapa 1 se resume en la Tabla siguiente. Entrada: 1700,0 g sin corr., ácido, 99,50 % de área (QC, HPLC), 2-isómero no detectado, 4-isómero 0,02 % de área, RRT1.58 (no observado previamente) 0,48 % de área según el procedimiento preparativo. Los datos analíticos se resumen en la Tabla 1A a continuación.

Tabla 1A: Tabla de rendimientos aislados para la etapa 1 Lote de demostración

| Número de referencia | Entrada | Corr. Salida | Corr. Rendimiento (% th) ** | % p/p (¹ H-NMR)* | % de área (HPLC, QC) | Comentarios |
|----------------------|-----------|--------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------------|
| Lote A1 | 1.700,0 g | 1.500,1 g | 89,1 | 45,0 | -- | Cetona cruda como sol TBME. |
| Lote A2 | 1.500,1 g | 1.716,1 | 77,8 | 76,0 | 98,15 | Solo aducto de bisulfito |
| | | | 67,3 | | | Producto global |

Etapa 2: Preparación de Cetona



Proceso: Cargue tolueno (5,0 vol, 4,3 peso) y agua purificada (5,0 vol) en el recipiente y comience a agitar. Si es necesario, ajuste la temperatura entre 18 y 23 °C y cargue el aducto de bisulfito de cetona ZX008 (1,00 en peso corregido para el ensayo de % p/p) en la mezcla a una temperatura de 18 a 23 °C. Cargue una solución de hidróxido de sodio al 20 % p/p en la mezcla a una temperatura de 18 a 23 °C ajustando el pH de la mezcla a un pH de 8,0 a 12,0, apuntando a 9,0 (0,5 a 1,0 vol).

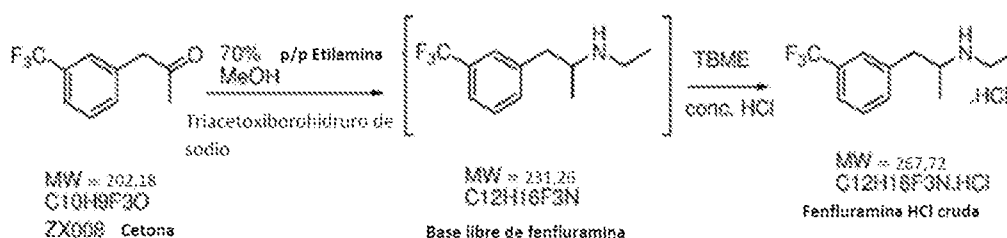
Separe la capa acuosa inferior y retener la capa orgánica superior. Lave la capa orgánica con agua purificada, (3,0 vol) de 18 a 23 °C. Concentre la capa orgánica a presión reducida hasta aprox. 2 vol de 45 a 50 °C, apuntando a 48 °C. Cargue metanol, (5,0 vol, 4,0 peso) a la mezcla de 45 a 50 °C, apuntando a 48 °C. Vuelva a concentrar la mezcla a presión reducida hasta aprox. 2 vol de 45 a 50 °C, apuntando a 48 °C. Repita las etapas 7 y 8 una vez antes de continuar con la etapa 9. Enfríe la mezcla de 18 a 23 °C. Aclare la mezcla en un tambor tarado de tamaño adecuado seguido de un enjuague de línea de metanol (1,0 vol, 0,8 peso) de 18 a 23 °C. Determine el ensayo p/p de cetona ZX008 (WIP) en la mezcla mediante análisis de ¹H-NMR y calcule el rendimiento contenido de cetona ZX008 (WIP) en la mezcla. Determine el contenido de tolueno en la mezcla mediante análisis de ¹H-NMR.

Rendimientos y perfiles: El rendimiento del lote de demostración de la etapa 2 se resume en la Tabla 1B a continuación. Entrada: 1200,0 g corr. Aducto de bisulfito de cetona, ensayo 76,0 % p/p (RMN, mediante el uso de DMB como estándar interno en d_6 -DMSO), (1,00 eq, 1,00 peso corr. Para ensayo p/p) para el cálculo de entrada.

5 Tabla 1B: Tabla de rendimientos aislados para la etapa 2 Lote de demostración

| Corr. Entrada | Corr. Salida | Corr. Rendimiento (% th) | % p/p (1H -NMR)* | % de área (HPLC, QC) | Comentarios |
|---------------|--------------|--------------------------|----------------------|----------------------|-------------------|
| 1.200,0 g | 858,15 g | 108,3 | 25,5 | 99,31 | Cetona purificada |

Etapa 3: Preparación de Fenfluramina.HCl cruda



10 Proceso: Cargue la cetona ZX008 (corr. para el ensayo, 1,00 en peso, 1,00 eq. aislada como solución en MeOH en la etapa 2) en un recipiente. Cargue metanol, código RM0036 (5,0 vol, 4,0 peso) en la mezcla a una temperatura de 18 a 23 °C. Enfriar la solución de 0 a 5 °C. Cargue una solución acuosa de etilamina al 70 % en peso (1,3 vol, 1,6 p, 4,0 eq) a la mezcla de 0 a 10 °C, durante 15 a 30 minutos, seguido de un enjuague de línea con metanol (1,0 vol, 0,8 p). Caliente la mezcla de 15 a 20 °C y agite la mezcla durante 60 a 70 minutos adicionales de 15 a 20 °C. Ajuste la mezcla de 15 a 18 °C si es necesario, apuntando a 15 °C. Cargue triacetoxyborohidruro de sodio (2,4 en peso, 2,25 eq.) a la mezcla en aproximadamente 10 porciones, manteniendo la mezcla entre 15 y 20 °C, apuntando a 17 °C. Tiempo de adición de 1,5 a 2 horas. Precaución: Exotérmico. Agite la mezcla de 15 a 20 °C hasta que se complete mediante el análisis de HPLC, pase el criterio $\leq 3,0$ % de área de cetona ZX008, típicamente de 2 a 3 horas. Ajustar el pH de la mezcla a pH>12 cargando una solución acuosa de hidróxido de sodio al 20 % p/p (5,0 a 6,0 vol) a la mezcla de 15 a 40 °C. Tiempo de adición de 10 a 30 minutos. Precaución: Exotérmico. Si es necesario, ajuste la temperatura entre 18 y 23 °C. Extraer la mezcla con tolueno (3x3,0 vol, 3x2,6 peso) de 18 a 23 °C, reteniendo y combinando la capa orgánica superior después de cada extracción. Lave la capa orgánica combinada con agua purificada (1,0 vol) de 18 a 23 °C. Caliente la mezcla de 40 a 50 °C, apuntando a 48 °C. Concentre la mezcla a presión reducida a volumen constante manteniendo aprox. 5 vol cargando la capa orgánica aproximadamente a la misma velocidad que la velocidad de destilación de 40 a 50 °C, apuntando a 48 °C. Enfríe la mezcla de 18 a 23 °C. Cargue agua purificada (10,0 vol.) a la mezcla a una temperatura de 18 a 23 °C. Ajuste el pH de la mezcla a $0,1 \leq \text{pH} \leq 1,5$ de 18 a 23 °C cargando ácido clorhídrico concentrado, 0,5 vol. No se demore desde esta etapa hasta la neutralización.

30 Separe las capas entre 18 y 23 °C reteniendo la capa acuosa inferior. Se lava la capa acuosa con tolueno (3,0 vol, 2,6 en peso) de 18 a 23 °C reteniendo la capa acuosa. Ajustar el pH de la capa acuosa a pH>12 cargando una solución de hidróxido de sodio al 20 % p/p de 18 a 23 °C. 0,8 a 0,9 vol. Precaución: Exotérmico. Cargue TBME, código RM0002 (2,0 vol, 1,5 peso) en la capa acuosa básica. Separe las capas de 18 a 23 °C conservando la capa orgánica superior. Vuelva a extraer la capa acuosa con TBME (2x2,0 vol, 2x1,5 peso) de 18 a 23 °C reteniendo las capas orgánicas. Lavar la capa orgánica combinada con agua purificada (2 x 1,0 vol.) de 18 a 23 °C. Concentrar las capas orgánicas combinadas a presión reducida de 40 a 50 °C, apuntando a 48 °C a aprox. 3vol. Determine el contenido de tolueno residual de la mezcla mediante análisis de 1H -NMR. Muestra para determinación de contenido de agua residual mediante análisis KF, reactivo AKX. Cargue TBME (8,7 vol, 6,4 peso) a la mezcla de 40 a 50 °C. Enfriar la solución de 0 a 5 °C, apuntando a 2 °C. Cargue ácido clorhídrico concentrado (0,54 vol, 0,46 peso) manteniendo la temperatura <15 °C. Precaución: Exotérmico. Enjuague la línea con TBME (1,0 vol, 0,7 peso). Si es necesario, ajuste la temperatura de 0 a 10 °C y agite la mezcla de 0 a 10 °C durante 2 a 3 horas adicionales. Filtrar la mezcla y lavar la torta de filtración con TBME (2x4,4 vol, 2x3,3 peso) de 0 a 10 °C. Seque el sólido a una temperatura de hasta 40 °C hasta que el contenido de TBME sea $\leq 0,5$ % p/p de TBME por análisis de 1H -NMR. 4 a 8 horas.

45 Rendimientos y perfiles: El rendimiento del lote de demostración de la etapa 3 se resume en la Tabla 1C a continuación. Entrada: 856,8 g corr. Ensayo de cetona, 44,2 % p/p (RMN, mediante el uso de TCNB como

ES 3 024 232 T3

estándar interno en CDCl_3), (1,00 eq, 1,00 peso corr. para ensayo p/p) para el cálculo de entrada. La Figura 2 y la Tabla 1D muestran un cromatograma de HPLC ejemplar de una preparación cruda de clorhidrato de fenfluramina (absorbancia UV de 210 nm).

Tabla 1C: Tabla de rendimientos aislados para la etapa 3 Lote de demostración

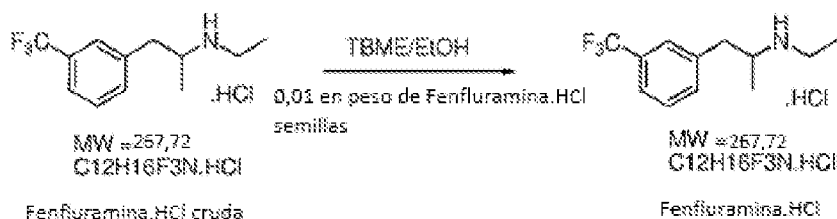
| Número de referencia | Corr. Entrada | Corr. Salida | Corr. Rendimiento (% th) | % p/p ($^1\text{H-NMR}$)* | % de área (HPLC, QC) | Comentarios |
|----------------------|---------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------|
| Lote A1 | 856,8 g | 836,31 g | 85,3 | 44,2 | 99,15 | Base libre de fenfluramina (intermediario en el lugar) |
| Lote A2 | | 880,7 | 84,0 en base al aducto de bisulfito de cetona (77,6 en base a la cetona purificada) | | | Fenfluramina.HCl cruda (etapa 3 4.1) |

5

Tabla 1D: Pureza del clorhidrato de fenfluramina cruda por HPLC (ver Figura 2)
 Deser de Canal Procesado, DAD AU Ca 1 Muestra 210, Bw 4

| Pico de Resultados | | | | | | | | | | | |
|--------------------|-------------------------|-------|-------|-----------|---------|--------------|----------------------|---------------------------|---------|--------|--|
| | Nombre | RT | ReIRT | Área | Altura | Colas de USP | Resolución de la USP | Recuento de placas de USP | EP s/n | Área % | |
| 1 | NorFenfluramina | 7,46 | | | | | | | | | |
| 2 | 2-Fenfluramina | 7,68 | | | | | | | | | |
| 3 | Fenfluramina | 8,67 | 1,000 | 3.789,964 | 778,178 | 1,7 | | 70,796 | 2.549,8 | 99,15 | |
| 4 | 4-Fenfluramina | 8,95 | | | | | | | | | |
| 5 | | 11,34 | 1,308 | 6,073 | 1,449 | 1,2 | 23,5 | 215,529 | 3,6 | 0,16 | |
| 6 | Ácido ZX008 | 12,93 | | | | | | | | | |
| 7 | Alcohol de fenfluramina | 14,16 | 1,633 | 15,266 | 2,972 | 1,3 | 24,8 | 215,040 | 6,7 | 0,40 | |
| 8 | Cetona ZX008 | 14,63 | | | | | | | | | |
| 9 | Fenfluramina acetamida | 15,55 | | | | | | | | | |
| 10 | TOLUENO | 15,75 | | | | | | | | | |
| 11 | | 15,92 | 1,836 | 4,110 | 1,122 | | | | 2,7 | 0,11 | |
| 12 | | 18,60 | 1,915 | 6,861 | 1,630 | 1,5 | | 451,209 | 4,3 | 0,18 | |
| Suma | | | | 3.621,374 | | | | | | 100,00 | |

Etapa 4.2: Cristalización de clorhidrato de fenfluramina



- 5 Proceso: Cargue Fenfluramina.HCl (cruda) (1,00 peso, 1,0 eq.) y TBME (10,0 vol, 7,4 peso) en el recipiente y comenzar a agitar. Caliente la suspensión a reflujo (50 a 58 °C). Cargue etanol (5,0 vol, 3,9 peso) manteniendo la temperatura de 50 a 58 °C. Tiempo de adición 20 minutos. Revuelva de 50 a 58 °C durante 5 a 10 minutos y verifique la disolución. Agite la solución de 50 a 58 °C durante 5 a 10 minutos, apuntando de 54 a 58 °C. Aclare la mezcla de reacción a través de un filtro en línea de 0,1 µm de 54 a 58 °C, seguido de un enjuague de línea con TBME (1 vol, 0,7 peso). Enfriar la solución de 48 a 50 °C. Cargue Fenfluramina.HCl, código FP0188 (0,01 peso). Compruebe la cristalización. Deje que la suspensión se enfríe de 15 a 20 °C, apuntando a 17 °C durante 5 a 5,5 horas a una velocidad aproximadamente constante. Revuelva la mezcla de 15 a 20 °C, apuntando a 17 °C durante 2 a 3 horas. Filtre la mezcla y lave la torta del filtro con TBME clarificado (2x3,0 vol, 2x2,2 peso) de 5 a 15 °C. Secar el sólido a una temperatura de hasta 40 °C hasta que el contenido de TBME sea ≤0,5 % p/p de TBME y el contenido de etanol sea <0,5 % p/p de EtOH mediante análisis de 1H-NMR. 4 a 8 horas. Determine el ensayo p/p de la Fenfluramina.HCl aislada mediante análisis de 1H-NMR.
- 10
- 15 Rendimientos y perfiles: El rendimiento del lote de demostración de la etapa 4 se resume en la Tabla IE a continuación. Entrada: 750,0 g sin corr. Fenfluramina.HCl cruda (1,00 eq, 1,00 en peso sin corregir) para el cálculo de entrada. La Figura 3 muestra un cromatograma de HPLC ejemplar de una muestra de clorhidrato de fenfluramina cristalizada (absorbancia UV de 210 nm).

Tabla 1E: Tabla de rendimientos aislados para la etapa 4 Lote de demostración

| Sin corr. Entrada | Sin corr. Salida | Sin corr. Rendimiento (% th) | HPLC (% de área, QC) | Comentarios |
|-------------------|------------------|------------------------------|----------------------|------------------|
| 750,0 g | 608,0 | 81,1 | 100,00* | Fenfluramina.HCl |

20

5. Controles en proceso

La Tabla 2 resume los controles en proceso (IPC) por número de IPC como se cita en los procedimientos narrativos anteriores usados para el Proceso 1.

Tabla 2: Controles en proceso realizados durante el procedimiento 1

| IPC No. | Etapas de Síntesis | Muestra | Descripción del procedimiento crítico | Procedimiento | Criterios de Aceptación |
|---------|--------------------|-----------------------------|---------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 1 | Mezcla de Reacción | Finalización de la Reacción | HPLC | No más de 3,0 % de cetona (1) |
| 2 | 1 | Fase Acuosa de Extracción | Pureza | HPLC | Informe por ciento Base Libre de Fenfluramina y Alcohol de Fenfluramina |
| 3 | 1 | Fase Orgánica de Extracción | Pureza | HPLC | Informe por ciento Base Libre de Fenfluramina y Alcohol de Fenfluramina |

25

(continuación)

| IPC No. | Etapa de Síntesis | Muestra | Descripción del procedimiento crítico | Procedimiento | Criterios de Aceptación |
|---------|-------------------|-----------------------------|---------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4 | 1 | Fase Orgánica de Extracción | Pureza | HPLC | Informe por ciento Base Libre de Fenfluramina y Alcohol de Fenfluramina |
| 5 | 1 | Fase Acuosa de Extracción | Pureza | HPLC | NLT 98,0 % de Fenfluramina HCl LT 1,0 % de alcohol fenfluramina |
| IPC No. | Etapa de Síntesis | Muestra | Descripción del procedimiento crítico | Procedimiento | Criterios de Aceptación |
| 6 | 1 | Fase Acuosa de Extracción | Pureza | HPLC | Informe del resultado porcentual de Fenfluramina HCl Alcohol de Fenfluramina |
| 7 | 2 | Mezcla de Reacción | Pureza | ¹ H-NMR | Disolventes residuales por ¹ H-NMR Etanol NMT 0,50 % p/p Acetato de Etilo NMT 0,50 % p/p Metanol NMT 0,50 % p/p Tolueno NMT 0,50 % p/p MTBE NMT 0,50 % p/p |

6. Materiales de Partida

- 5 Esta sección proporciona información y controles de memoria descriptiva para los materiales de partida usados para producir suministros clínicos de fenfluramina según las rutas que se muestran en la presente memoria.

Tabla 3: Materiales de Partida a través de la Ruta 1

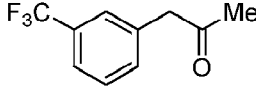
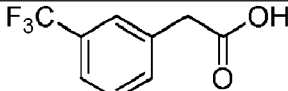
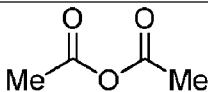
| Nombre químico [CAS. No.] | Nombre clave | Estructura | Fuente | Etapa |
|--------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-------|
| 1-(3-(Trifluorometil)-fenil)acetona [21906-39-8] | Cetona (1) |  | Fluoroquímica | 1 |
| Etil amina (70 % en agua) [75-04-7] | Etil Amina | EtNH ₂ | Alfa Aesar | 1 |

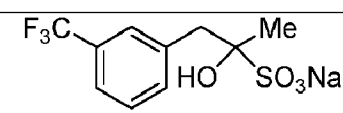
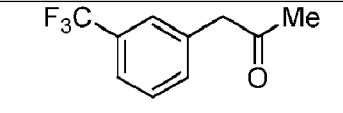
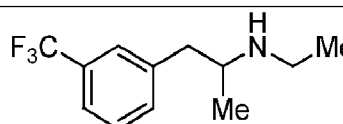
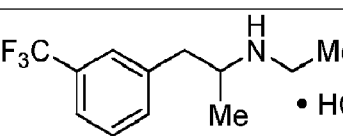
Tabla 4: Materiales de Partida a través de la Ruta 2

| Nombre químico [CAS. No.] | Nombre clave | Estructura | Fuente | Etapa |
|--------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------|
| 3-(Trifluorometil)-ácido fenilacético [351-35-9] | Ácido (1a) |  | Estar determinado | 1 |
| Anhídrido acético [108-24-7] | Anhídrido acético |  | Varios | 1 |
| Etil amina (70 % en agua) [75-04-7] | Etil Amina | EtNH ₂ | Varios | 3 |

La Tabla 5 proporciona una lista de los intermediarios para la síntesis de la Ruta 2. Ambas rutas comparten la misma base libre de fenfluramina intermediaria (1). La Base Libre de Fenfluramina (1) fue tratada como un producto intermediario aislado en el procedimiento de la Ruta 1, sin embargo, el procedimiento de la Ruta 2 usa equipos fijos donde tanto la cetona (2) y la Base Libre de Fenfluramina 1, ambos aceites no aislables, son telescópicos como solución y controlados como intermediarios *en el lugar*. El complejo de bisulfato (3) se aísla como un sólido, así que es susceptible de tratamiento como un intermediario aislado y se libera como tal. Puede aislarse Fenfluramina HCl cruda como intermediario antes de la recristalización.

Se usa una estrategia de memoria descriptiva y prueba para intermediarios. Se agregan pruebas y criterios de aceptación adicionales basados en la revisión de los datos de los lotes de estabilidad primaria y los estudios de parámetros críticos de validación del procedimiento. Los estándares de referencia analíticos se utilizan en la caracterización completa de cada intermedio. Los procedimientos de HPLC para determinar el ensayo y las impurezas son los mismos que el procedimiento de liberación de la sustancia farmacológica y están validados por su Exactitud, Precisión: Repetibilidad, Precisión Intermedia, Selectividad/ Especificidad, Límite de Detección, Límite de Cuantificación, Linealidad, Rango y Robustez.

Tabla 5: *En el lugar* e intermediarios aislados

| Nombre químico [CAS No] | Nombre Clave | Etapas No. | Control | Estructura |
|--------------------------------------------------|--------------------------------|------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Complejo de Bisulfato de Cetona 1 | Complejo de Bisulfato (3) | Etapas 1 | Aislado (sólido) |  |
| 1-(3-(Trifluorometil)-fenil)acetona [21906-39-8] | Cetona (2) | Etapas 2 | <i>En el lugar</i> (aceite) |  |
| Base Libre de Fenfluramina [458-24-2] | Base Libre de Fenfluramina (1) | Etapas 3 | <i>En el lugar</i> (aceite) |  |
| Fenfluramina HCl [404-82-0] | Fenfluramina HCl cruda | Etapas 4 | Aislado (Sólido) |  |

7. Caracterización

Características fisicoquímicas de la sustancia farmacéutica.

Fenfluramina HCl se desarrolla como un único polimorfo Forma 1. Se ha realizado un estudio de polimorfismo y preformulación. En una amplia gama de disolventes y condiciones, el material cristalino se produce del mismo polimorfo Forma 1 en base a un patrón XRPD bien definido y una endoterma reproducible consistente mediante análisis DSC. A continuación, se proporciona un resumen de las propiedades químico-físicas de Fenfluramina HCl de este estudio. Los datos tabulados incluyen ejemplos de difractogramas, DSC y micrografías.

La entrada de Fenfluramina HCl (del aislamiento precipitativo) se caracterizó para proporcionar datos de referencia y también para determinar si la sal era de la misma forma que la identificada en formaciones de sal anteriores. El patrón XRPD de la sal revela un sólido cristalino que coincide visualmente con los patrones de reflexión obtenidos de la cristalización formal de la Fenfluramina HCl y se ha denominado arbitrariamente Forma 1. La comparación de los datos de μ ATR-FTIR para la sal de varios lotes proporcionó perfiles que tenían una coincidencia del 99,95 %.

El análisis de datos térmicos coincidió con los datos anteriores obtenidos con solo una endoterma principal en el termógrafo DSC con un pico de 172,3 °C que coincide con el comienzo de la descomposición potencial que se muestra en un termógrafo TGA. Esto también coincide con el punto de fusión informado citado para el estándar de referencia.

Se ha demostrado que el aislamiento de la forma amorfa es difícil, ya que los intentos que mediante el uso de tres procedimientos comunes (evaporación rápida del disolvente, precipitación antidisolvente y liofilización) producen sólidos muy cristalinos que comparten muy de cerca el mismo patrón de XRPD de la Forma 1 de entrada.

5 El análisis de estabilidad de la sal después de una semana a 40 °C/0 % de humedad relativa, tres semanas a 40 °C/75 % de humedad relativa y en condiciones de fotostabilidad reveló que la Forma 1 de entrada se ha mantenido sin nuevas impurezas observadas en el umbral de 0,1 %.

10 Los resultados del análisis de ciclos de calor DSC de Fenfluramina HCl son comparables a los resultados generados cuando el material se mantuvo a 170 °C. No se observó ningún evento de cristalización y no se generó el amorfo, sino que se devolvió la Forma 1.

Mantener la Fenfluramina HCl a aproximadamente 170 °C durante varias horas provoca que se produzca un evento de fusión y evaporación con recombinación y enfriamiento para proporcionar un sólido blanco. El análisis del sólido blanco por XRPD, DSC y ¹H NMR indica que no hay cambios en la forma química o física, pureza o disociación.

15 Los estudios de degradación forzada realizados han demostrado que la Fenfluramina HCl es estable en una variedad de condiciones. La modulación térmica de la Fenfluramina HCl produjo repetidamente la Forma 1 de entrada.

8. Impurezas

20 Las impurezas en un fármaco pueden ser impurezas orgánicas (impurezas del procedimiento o degradantes relacionados con el fármaco), impurezas inorgánicas (residuos de sal o metales) y disolventes residuales; algunas de estas impurezas deben evaluarse para determinar si son o no agentes genotóxicos. Estas impurezas se toman en consideración y se controlan en la preparación de la Fenfluramina HCl mediante el uso de compendios o procedimientos analíticos validados según las especificaciones o mediante pruebas separadas "solo para información". Las siguientes secciones abordan las impurezas reales y potenciales en la Fenfluramina HCl.

Impurezas reales y calificación del lote de síntesis.

Ninguna impureza informada en los lotes de sustancias farmacológicas cGMP destinados para su uso en humanos ha excedido los umbrales de calificación ICHQ3A de 0,15 % (Tabla 8). Todas las impurezas >0,1 % se identifican y manipulan como se describe en ICH Q3A a menos que sean impurezas genotóxicas.

30 Impurezas del procedimiento

La Tabla 6 enumera las posibles impurezas conocidas que surgen de la ruta de síntesis. Todas estas impurezas se controlan por debajo del umbral de calificación ICHQ3A de 0,15 % mediante cambios de procedimiento y/o control de las purzas de entrada del material de partida.

Tabla 6: Impurezas Potenciales Conocidas de Procedimiento de Fenfluramina HCl (Ruta 1)

| Nombre [Cas. No.] | Fuente | PLC (RRT) | Observado en lotes de desarrollo ≥0,10 % ¹⁾ | Observado en lotes de cGMP ≥0,10 % ¹⁾ |
|------------------------------------|-------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Cetona (2) [351-35-9] | Material de Partida o Intermediario | RRT 0,89 | No | No |
| Alcohol de Fenfluramina [621-45-4] | Subproducto | RRT 1,60 | Sí | No |
| Norfenfluramina [1886-26-6] | Subproducto | RRT 1,67 | Sí | Sí |

35

(continuación)

| Nombre [Cas. No.] | Fuente | PLC (RRT) | Observado en lotes de desarrollo $\geq 0,10\%$ ¹⁾ | Observado en lotes de cGMP $\geq 0,10\%$ ¹⁾ |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 2-Fenfluramina [172953-70-7] | Material de Partida (isómero) | RRT 0,89 | No | No |
| 4-Fenfluramina [1683-15-4] | Material de Partida (isómero) | RRT 1,02 | Sí | Sí |
| N-(3-(trifluorometil)-bencil)etanamina [90754-95-3] | Subproducto | RRT 0,53- 0,57 | Sí | Sí |
| ¹⁾ Umbral de identificación ICH Q3A. El umbral de notificación (LOQ) para el procedimiento HPLC es 0,05 %. | | | | |

Impurezas de la degradación

- 5 No se observa ningún cambio en el perfil de impurezas durante el almacenamiento a largo plazo en base a los estudios de degradación forzada bajo las condiciones de calor (sólido, solución) de ICH Q1A (R2), ácido, base, oxidante y condiciones de fotoestabilidad de ICH Q1B (sólido, solución). La Fenfluramina HCL es estable durante 7 días como un sólido a 150 °C (99,90 % del área original), como una solución en agua-acetonitrilo a 70 °C (99,73 % del área original), como una solución en condiciones ácidas, básicas o fotosensibilizantes al ambiente. Solo las condiciones oxidantes (condiciones de peróxido) produjeron la degradación de la Fenfluramina HCL al 94,42 % después de 1 día produciendo varias sustancias nuevas relacionadas al ~1 % cada uno consistente por LC-MS con +16 subproductos de oxidación
- 10

Volátiles orgánicos/Disolventes residuales

- 15 La Tabla 11 de la sección Análisis de lotes resume los disolventes usados en el procedimiento y las cantidades resultantes que se encuentran en la sustancia farmacéutica. Todos los disolventes usados en las etapas de GMP se controlan en los límites de ICH Q3A mediante el uso de un procedimiento GC Head-Space (HS) debidamente calificado.

Impurezas inorgánicas

Los metales pesados cumplen con los procedimientos USP <231> o ICP, USP <233>, así como con ICH Q3D.

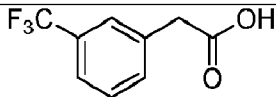
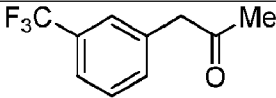
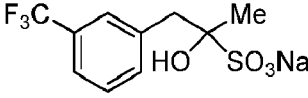
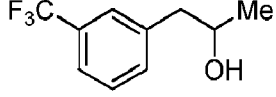
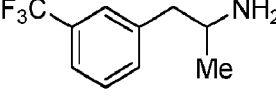
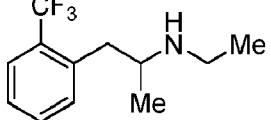
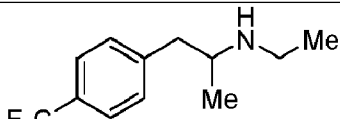
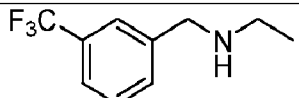
Impurezas genotóxicas

- 20 Las pautas Q3A y Q3B de la ICH no son suficientes para proporcionar una guía sobre las impurezas que son reactivas al ADN. La directriz de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (2006) "Directriz sobre los límites de las impurezas genotóxicas" (EMA 2006) y la directriz ICH M7 (2014) "Evaluación y control de las impurezas (mutagénicas) reactivas al ADN en productos farmacéuticos para limitar el riesgo carcinogénico potencial" (Directriz ICH M7) se tienen en cuenta al controlar las posibles impurezas genotóxicas. La ruta del diazonio para preparar la cetona (2) descrita en la Figura 5 tiene una desventaja debido a la posible formación de intermedios genotóxicos que se muestran como compuestos encuadrados (por ejemplo, N-hidroxiarilo, N-nitrosamina y compuesto nitro). Muller y otros. (Toxicología y farmacología reglamentarias 44 (2006) 198-211) enumeran los posibles grupos funcionales de alerta que pueden ser genotóxicos. Las pautas y regulaciones de seguridad indican que el análisis de un procedimiento y la identificación de agentes genotóxicos potenciales y el control de tales impurezas a niveles inferiores a 10 partes por millón es crítico para la seguridad. A menudo, la eliminación de tales impurezas y/o la demostración de su ausencia es costosa, requiere mucho tiempo y, a veces, es difícil de lograr técnicamente. Por estas razones, es importante seleccionar rutas sintéticas que eviten el potencial de tales intermedios tóxicos. Debido a los problemas potenciales con la ruta diazo discutidos anteriormente, así como a los posibles problemas de seguridad mediante el uso de intermediarios diazo
- 25
- 30 (sensibles a los golpes), así como los perfiles de menor pureza con esta ruta, esta ruta es menos preferida que la ruta preferida a la cetona (2) a partir de nitrilo (5). Esta ruta no produce agentes genotóxicos potenciales y conduce a una cetona (2) de alta pureza después del aislamiento por destilación o mediante el aducto de sal bisulfito-secuencia de hidrólisis.
- 35

Además, los intentos de eliminar los subproductos de los isómeros presentes en los suministros comerciales de anilina no tuvieron éxito, mientras que la cristalización del ácido (4) resultante de la hidrólisis del nitrilo (5) proporciona el ácido cristalino (4) que se puede purificar para eliminar los isómeros al principio de la síntesis. Se prefiere eliminar las impurezas y/o isómeros al principio de una síntesis si se sabe que dichas impurezas siguen hasta el producto final, ya que la necesidad de cristalizar un producto final al final de una síntesis es más costosa en pérdidas e impacta el costo de los bienes más que eliminar temprano en la síntesis antes de que las materias primas se inviertan en el procedimiento.

5

Tabla 7: Impurezas Potenciales en la Síntesis de Fenfluramina

| No. | Compuesto | Ruta de Síntesis | | CAS. No. |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------|
| | | Ruta 1 | Ruta 2 | |
| 1 |  | No | Material de Partida | [351-35-9] |
| 2 |  | Material de Partida | Intermediario | [21906-39-8] |
| 4 |  | No | Intermediario | No Disponible |
| 5 |  | Impureza Potencial | Impureza Potencial | [621-45-4] |
| 6 |  | Impureza Potencial | Impureza Potencial | [1886-26-6] |
| 7 |  | Impureza Potencial | Impureza Potencial | [172953-70-7] |
| 8 |  | Impureza Potencial | Impureza Potencial | [1683-15-4] |
| 9 |  | Impureza Potencial | Impureza Potencial | [90754-95-3] |

10

ES 3 024 232 T3

Tabla 8: Análisis por Lotes de la Sustancia Farmacológica Fenfluramina HCl

| Ensayo | | Lote 1 | Lote 2 | Lote 3 | Lote 4 |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Apariencia* | | Sólido blanco | Sólido blanco | Sólido blanco | Sólido blanco |
| Identificación: FTIR* | | a) | a | Se ajusta | Se ajusta |
| Identificación: ¹ H-NMR | | Se ajusta | Se ajusta | Se ajusta | Se ajusta |
| Identificación: ¹³ C-NMR | | Se ajusta | Se ajusta | Se ajusta | Se ajusta |
| Identificación: MS | | Se ajusta | Se ajusta | Se ajusta | Se ajusta |
| Pureza (% de área de HPLC) | | 99,57 | 99,77 | b) | b |
| Ensayo (% p/p)* Base Anhidra (HPLC) | | 99,49 | 100,37 | 100,79 | 100,13 |
| Impurezas | 2- Fenfluramina | ND | ND | ND | ND |
| (% De área de HPLC) | 4-Fenfluramina) | 0,16 | 0,15 | 0,11 | 0,12 |
| | Alcohol de Fenfluramina | ND | ND | ND | ND |
| | 1-((3-trifluorometil)fenil)acetona | ND | ND | ND | ND |
| | Acetamida | 0,27 | ND | ND | ND |
| | N-(3-(trifluorometil)-bencil)etanamina (RRT 0,53-0,57) | ND | 0,08 | 0,07 | 0,13 |
| | Total | 0,43 | 0,23 | 0,19 | 0,25 |
| Solventes Residuales (GC): ppm | Metanol | ND | ND | ND | ND |
| | Etanol | ND | ND | ND | ND |
| | MTBE | 597 | 844 | 472 | 800 |
| | Acetato de Etilo | 115 | 164 | 79 | 150 |
| | Tolueno | 4 | 7 | ND | ND |
| Residuo de Ignición (p/p %) | | 0,01 | 0,02 | 0,04 | ND |
| Metales Pesados (como Pb) | | <10 ppm | <10 ppm | b | b |
| ICP de Metales Pesados (ppm) | As | a | a | <0,1 | <0,1 |
| | Cd | a | a | 0,1 | 0,1 |
| | Hg | a | a | <0,1 | <0,1 |
| | Pb | a | a | 0,2 | <0,4 |
| | Co | a | a | <0,1 | 0,1 |
| | Mo | a | a | <0,1 | <0,1 |
| | Se | a | a | <0,1 | <0,1 |
| | V | a | a | <0,1 | <0,1 |

(continuación)

| Etapa | Operación |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5. | Caliente la mezcla a 80 °C hasta $\leq 0,1$ % de área de nitrilo por análisis de HPLC, esperado de 4 a 6 horas. |
| 6. | Enfriar la mezcla de 18 a 23 °C. |
| 7. | Ajuste el pH de la mezcla a $\text{pH} \leq 2$ cargando HCl 6 M (esperado 7,0 vol) a la mezcla de 18 a 23 °C. Precaución exotérmica. |
| 8. | Revuelva la mezcla durante 15 a 30 minutos entre 18 y 23 °C. |
| 9. | Filtre y lave la torta de filtración con agua purificada (2x5,0 vol) de 18 a 23 °C. |
| 10. | Lave en suspensión la torta del filtro con n-heptano, código RM (2xvol) de 0 a 5 °C. |
| 11. | Seque el sólido aislado a una temperatura de hasta 45 °C hasta que el contenido de agua sea $\leq 0,2$ % p/p mediante análisis KF de acuerdo con MET/AN/0163, reactivo AKX. |
| 12. | Cristalización del ácido crudo de la etapa 1 (1,00 peso para el cálculo de entrada) |
| 13. | Cargue el ácido crudo de la etapa 1 (1,00 en peso), acetato de etilo (0,75 vol) y n-heptano (10,5 vol) en un recipiente y comience a agitar. |
| 14. | Caliente la mezcla a 50 °C para lograr la disolución. |
| 15. | Enfríe la mezcla a 5 °C y envejecer a 5 °C durante al menos 30 minutos. |
| 16. | Filtre y lave la torta de filtrado con n-heptano (2x5,0 vol). |
| 17. | Seque el sólido aislado a una temperatura de hasta 45 °C hasta que el contenido de disolvente residual por el análisis de H-NMR sea ≤ 0 % p/p de EtOAc y ≤ 0 % p/p de n-heptano. |
| Rendimiento esperado: 60 a 90 % de sin corr. 68 a 103 % p/p | |
| Pureza esperada: 93,00 a 99 % de área por HPLC | |

Ejemplo 4**Evaluación de componentes menores formados durante la reacción de Dakin-West en la preparación de cetona (2)**

Se describen las impurezas formadas durante la química Dakin-West y su posterior eliminación mediante el uso de la destilación o mediante el aislamiento del producto cetona como la sal bisulfito. Las dos principales impurezas encontradas se muestran a continuación.



Impureza de Acetato

RRT 1,10



Impureza de dímero

RRT 1,34

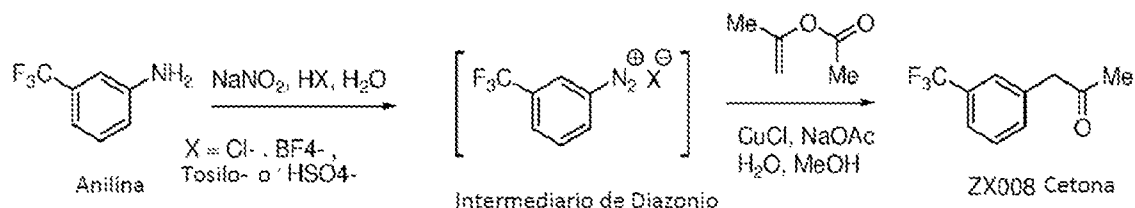
- 10 La Tabla 10 muestra una tabla de datos analíticos para la cetona cruda (2) aislada de la reacción de Dakin-West antes y después de la purificación con bisulfito. En la entrada 1, la cetona cruda aislada directamente de la etapa Dakin-West (tratamiento previo al bisulfito) tiene una pureza del 61,66 % (por ejemplo, aproximadamente 62 %) y contiene 1,98 % (por ejemplo, aproximadamente 2 %) y 4,64 % (por ejemplo, aproximadamente 5 %) respectivamente de impurezas que tienen RRT 1,20 y 1,34, que se propone que son las impurezas de acetato y dímero (por ejemplo, representadas anteriormente), respectivamente.
- 15 En la entrada 2, que es el tratamiento posterior con bisulfito, se eliminan otras impurezas que conducen a una pureza total del 95,55 % (por ejemplo, aproximadamente el 96 %). Otras entradas que se muestran en la Tabla 10 proporcionan otros ejemplos de esta mejora de impurezas mediante el tratamiento con bisulfito de la cetona

5 Dakin-West cruda. Las dos últimas entradas usan cetona de Fluorchem pura como entrada para la etapa de formación de sal y reislamiento de cetona, así que ilustra que la formación de sal y el reislamiento no producen impurezas en sí mismas. Además, el uso del proceso de extracción de bicarbonato durante el tratamiento de la reacción proporciona una mejora en la pureza de la composición resultante, ya que sirve para eliminar cualquier ácido que no haya reaccionado. La cetona cruda (2) preparada por la ruta Diazo mostró mejoras similares en la pureza cuando se trató con bisulfito y se aisló.

Tabla 10: Datos analíticos de pureza para la cetona cruda (2) aislada de la reacción de Dakin-West antes y después de la purificación con bisulfito. RRT es el tiempo de retención relativo (min) en el cromatograma.

| RRT \ Entrada | 0,85 | 0,93 Anilina | 0,95 | 0,99 | 1,00 cetona | 1,004 | 1,009 Nitro | 1,02 | 1,06 Acido | 1,10 | 1,15 | 1,34 | 1,38 |
|---------------|------|--------------|------|------|-------------|-------|-------------|------|------------|------|------|------|-------|
| 1 | 1,38 | 1,76 | 0,04 | 0,49 | 61,66 | nd | 0,29 | 0,29 | 0,26 | 1,98 | 0,66 | 4,64 | 0,14 |
| 2 | 0,82 | nd | nd | nd | 95,53 | 0,31 | 0,14 | nd | 0,23 | 0,01 | 0,10 | 0,43 | 0,27 |
| 3 | nd | nd | nd | nd | 77,82 | nd | nd | nd | nd | 3,12 | 0,01 | 7,76 | 6,18 |
| 4 | nd | nd | nd | nd | 98,82 | nd | 0,63 | nd | nd | nd | 0,02 | 0,30 | 0,22 |
| 5 | 0,08 | nd | nd | 0,05 | 72,02 | nd | 0,02 | nd | nd | 7,11 | 0,04 | 3,58 | 10,33 |
| 6 | nd | nd | nd | nd | 99,49 | nd | 0,02 | nd | nd | nd | 0,02 | 0,11 | 0,24 |
| 7 | 0,15 | 0,23 | nd | nd | 98,35 | nd | nd | nd | nd | nd | nd | nd | 0,24 |
| 8 | nd | nd | nd | nd | 99,84 | nd | nd | nd | nd | nd | nd | nd | nd |

Entrada 1 (cetona cruda de la Ruta 1); Entrada 2 (Cetona Ruta 1 después de la liberación de bisulfito); Entrada 3 (Cetona cruda mediante el uso de ácido crudo); Entrada 4 (Cetona mediante el uso de ácido crudo después de bisulfito); Entrada 5 (Cetona cruda mediante el uso de ácido crist.); Entrada 6 (Cetona cruda mediante el uso de ácido crist después de bisulfito); Entrada 7 (Cetona cruda mediante el uso de ácido crist.); Entrada 8 (Cetona fluorquímica); Entrada 9 (Cetona fluorquímica después de bisulfito).

Ejemplo 5Procedimiento adicional para la preparación de 1-(3-(trifluorometil)fenil-propan-2-ona

5 Se colocan 35 mL de agua y 45 g de ácido clorhídrico acuoso al 37 % (p/p) en un matraz equipado con agitador y embudo de goteo. Se añaden 24,25 gramos (0,151 moles) de m-trifluorometilanilina después de haberla enfriado a 10 grados C con un baño de hielo y luego, a 5 grados C, una solución acuosa que contiene 12,43 g (0,180 moles) de nitrito de sodio en 150 mL de agua se añadió lentamente. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos y luego se vierte durante 30 minutos en una mezcla compuesta por 90 mL de agua, 1,35 g (0,014 moles) de cloruro cuproso, 2,30 g (0,013 moles) de cloruro cúprico dihidrato, 50 mL de acetona, 40,8 g (0,300 moles) de acetato de sodio trihidratado y 23 g (0,230 moles) de acetato de isopropenilo mientras se mantiene la temperatura de reacción a 30 grados C. Después de 30 minutos adicionales de agitación, la mezcla de reacción se lleva a 20 grados C, se añaden 50 mL de cloruro de metileno y se separan las dos capas.

15 Se descarta la capa acuosa mientras que la capa orgánica se concentra al vacío hasta obtener un aceite que se trata con 35 g de metabisulfito de sodio, 70 mL de agua y 150 mL de heptano con agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La suspensión se filtra, el complejo de bisulfito se lava en el filtro con 50 mL de heptano y luego se suspende en una mezcla de dos fases preparada con 100 mL de cloruro de metileno y 150 mL de una solución acuosa de hidroxido de sodio al 10 % (p/v). Las capas se separan después de una hora de agitación a temperatura ambiente, la fase acuosa se descarta mientras que la capa orgánica se lava con agua y se evapora al vacío para dar cetona pura.

20 Lo anterior simplemente ilustra los principios de la invención. Se apreciará que los expertos en la materia podrán idear diversos arreglos que, aunque no se describen o muestran explícitamente aquí, incorporan los principios de la invención. Además, todos los ejemplos y el lenguaje condicional citado en la presente memoria pretenden, principalmente auxiliar al lector en la comprensión de los principios de la invención y los conceptos aportados por los inventores para promover la técnica, y se construyen sin limitarse a aquellos ejemplos y condiciones mencionadas específicamente. Por lo tanto, el ámbito de la presente invención no se limita a las realizaciones ejemplares que se muestran y describen aquí. Más bien, su ámbito se materializa y limita por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un ingrediente farmacéutico activo de fenfluramina que comprende fenfluramina y que tiene menos del 0,2 % en peso total de regioisómeros trifluorometil de fenfluramina.
- 5 2. El ingrediente farmacéutico activo de fenfluramina de la reivindicación 1, en el que la fenfluramina es una sal farmacéuticamente aceptable de fenfluramina, en el que opcionalmente la sal farmacéuticamente aceptable de fenfluramina es clorhidrato de fenfluramina.
3. El ingrediente farmacéutico activo de fenfluramina de la reivindicación 1 o 2, que tiene menos del 0,1 % en peso de regioisómero 2-fenfluramina, opcionalmente menos del 0,05 % en peso, opcionalmente menos del 0,01 % en peso.
- 10 4. El ingrediente farmacéutico activo de fenfluramina de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que tiene menos del 0,1 % en peso de regioisómero de 4-fenfluramina, opcionalmente menos del 0,05 % en peso, opcionalmente menos del 0,01 % en peso.
5. El ingrediente farmacéutico activo de fenfluramina, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que presenta el siguiente perfil:
- 15 al menos el 98 % en peso de una sal farmacéuticamente aceptable de fenfluramina;
sustancialmente desprovisto de 2-fenfluramina;
menos del 0,2 % en peso de 4-fenfluramina; y
menos del 1 % en peso de alcohol de fenfluramina.

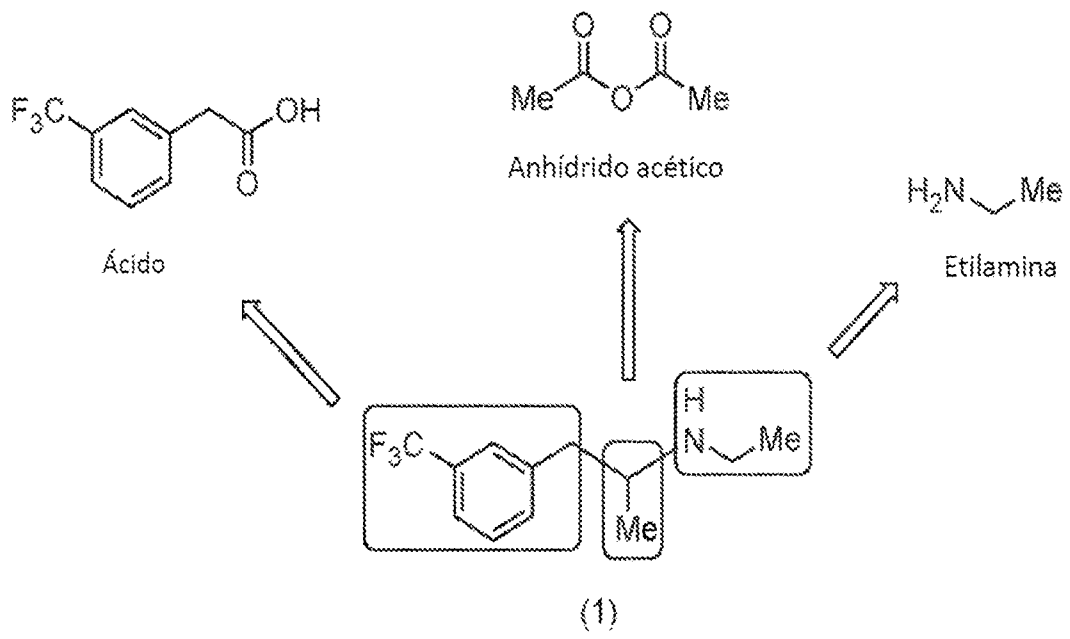


Figura 1

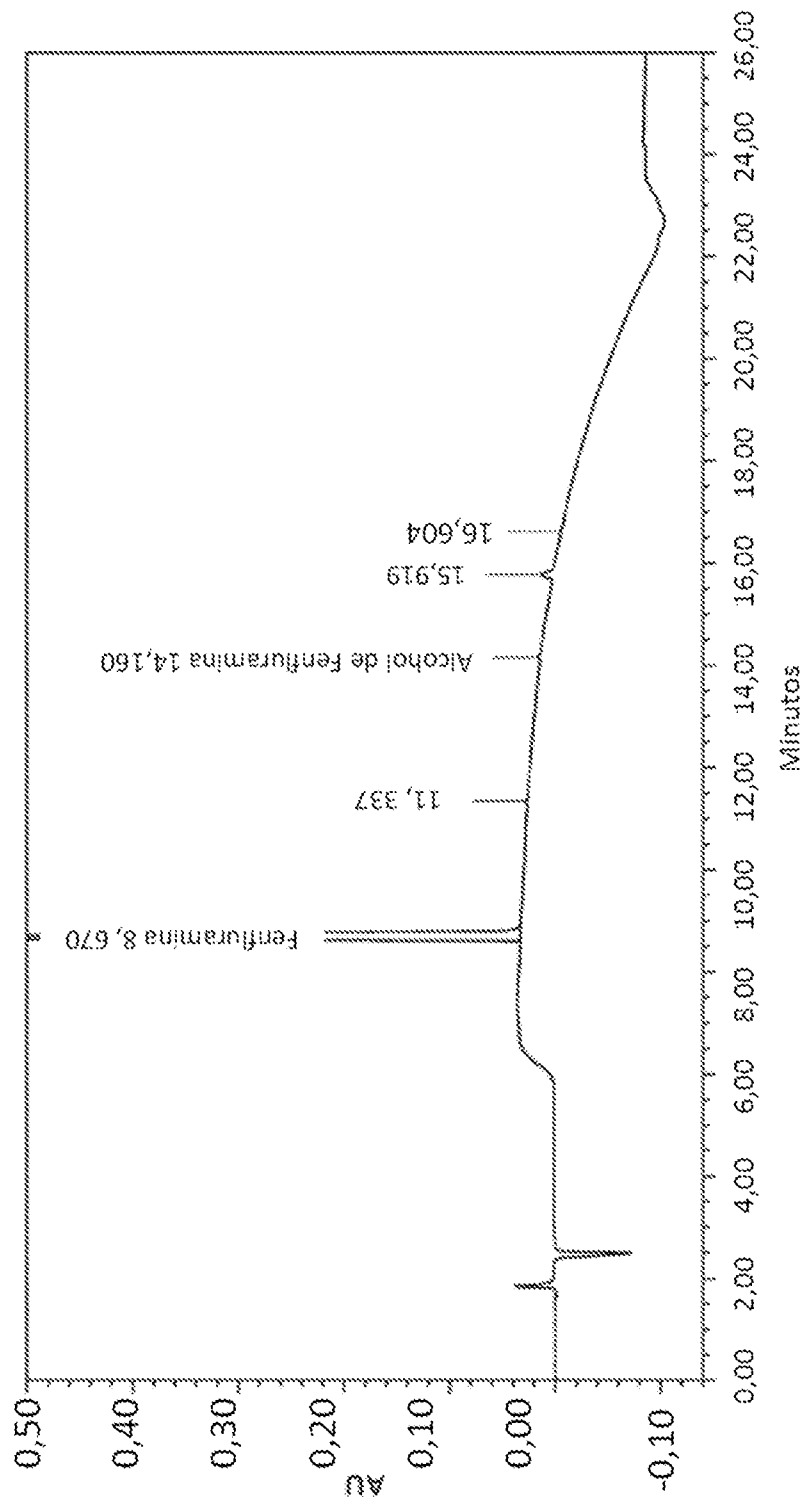


Figura 2

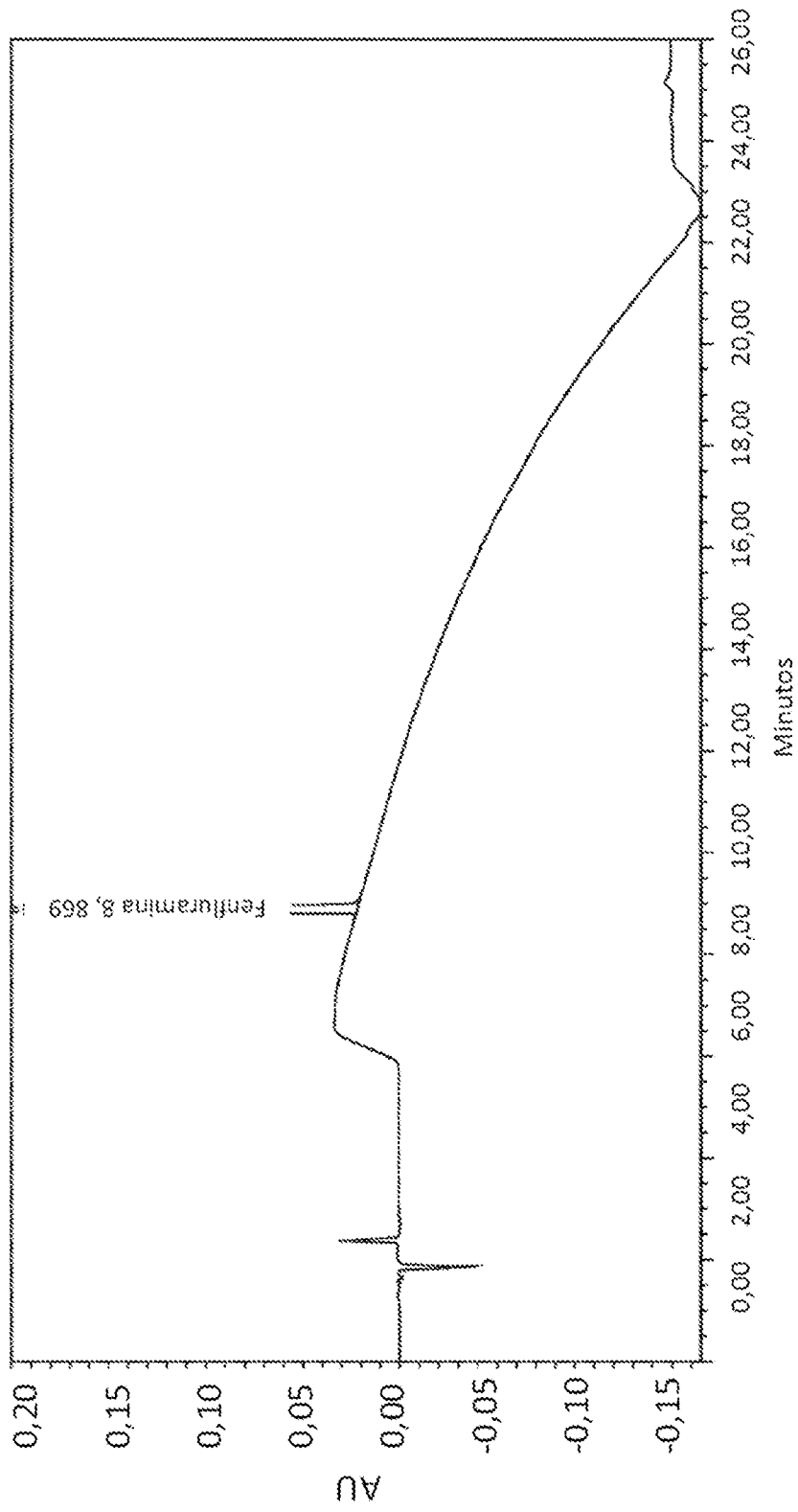


Figura 3

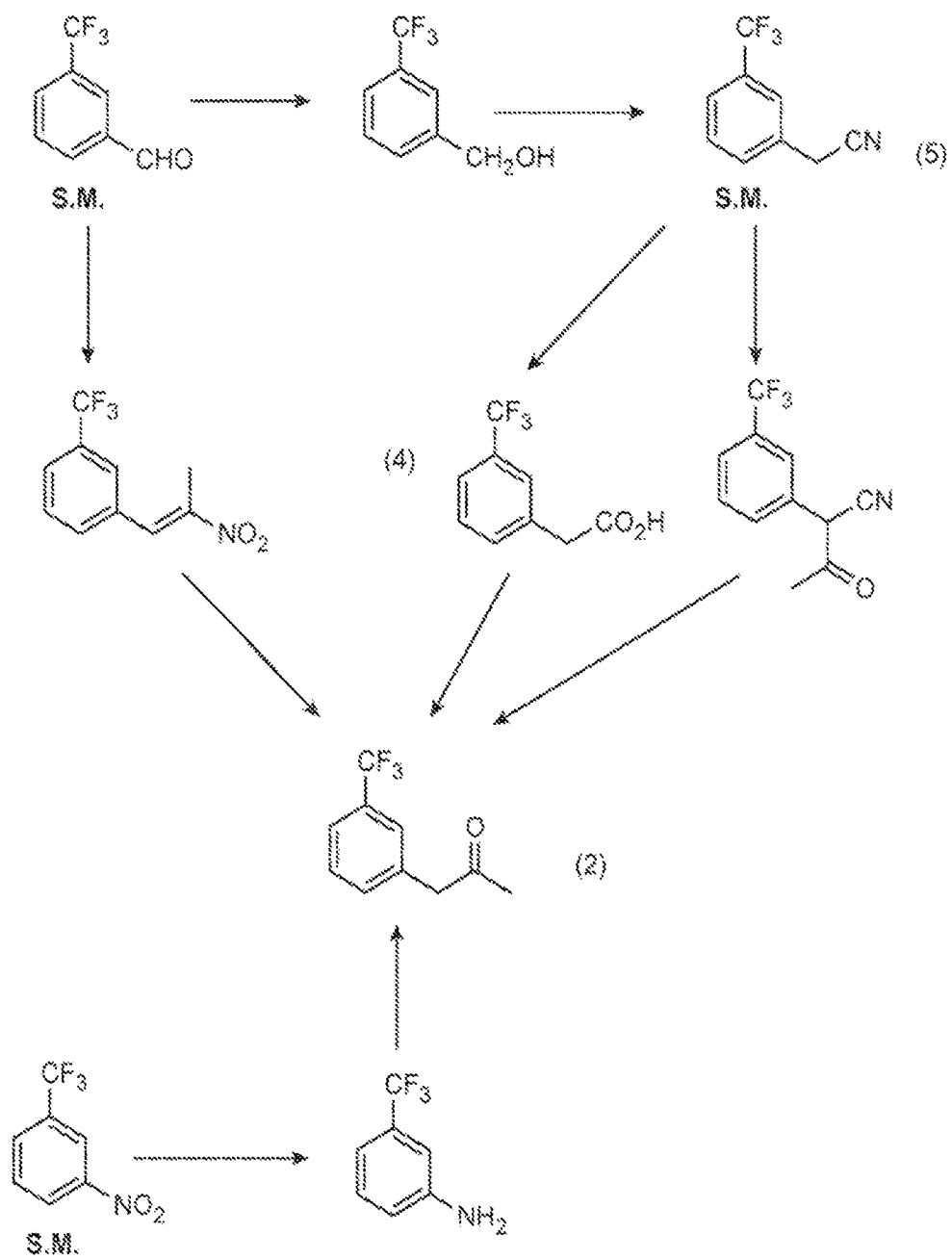


Figura 4

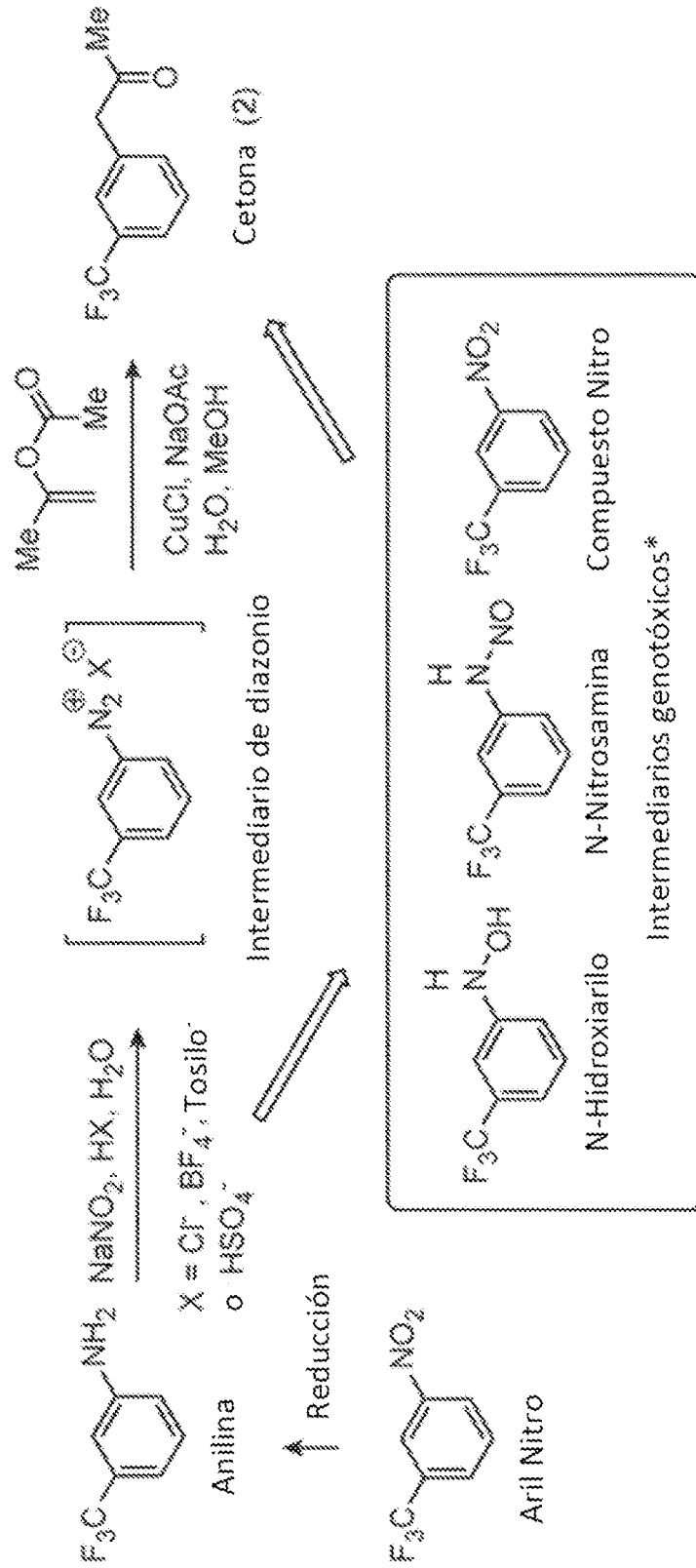


Figura 5