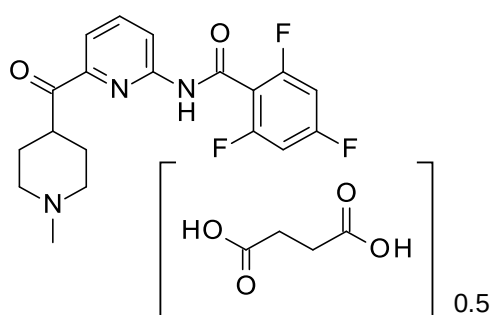


PROCESOS E INTERMEDIARIO PARA LA PREPARACIÓN A GRAN ESCALA DE HEMISUCCINATO DE 2,4,6-TRIFLUORO-N-[6-(1-METIL-PIPERIDINA-4-CARBONIL)-PIRIDIN-2-IL]-BENZAMIDA Y PREPARACIÓN DE ACETATO DE 2,4,6-TRIFLUORO-N-[6-(1-METIL-PIPERIDINA-4-CARBONIL)-PIRIDIN-2-IL]-BENZAMIDA

Las formas de realización de la presente invención se refieren a los campos de la química farmacéutica y la química orgánica sintética, y proporcionan procesos y un intermediario para la síntesis a gran escala de una sal de hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidina-4-carbonil)-piridin-2-il]-benzamida, un agonista del receptor 5-HT_{1F}, y formulaciones y formas de producto elaboradas mediante estos procesos, y a la preparación de acetato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidina-4-carbonil)-piridin-2-il]-benzamida y sus usos para formulaciones parenterales y el tratamiento de la migraña.

Lasmiditan es un agonista selectivo y altamente potente del receptor 5-HT_{1F} que actualmente está aprobado en los Estados Unidos, como comprimidos de 50 mg o 100 mg, para el tratamiento agudo a demanda de la migraña (ver, por ejemplo, Rubio-Beltrán et al., *Pharmacol Ther* 2018;186:88–97, y *Lasmiditan for the Treatment of Migraine*, Capi, M. et al., *Expert Opinion Investigational Drugs*, (2017), vol. 26, N.º 2, 227–234). Lasmiditan (COL 144, LY 573144, N.º de registro CAS 439239-90-4) se puede describir químicamente como 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridina-2-il]-benzamida. La patente estadounidense N.º 7.423.050 y la publicación estadounidense N.º 20080300407 describen la sal de hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidina-4-carbonil)-piridin-2-il]-benzamida que tiene la fórmula estructural:

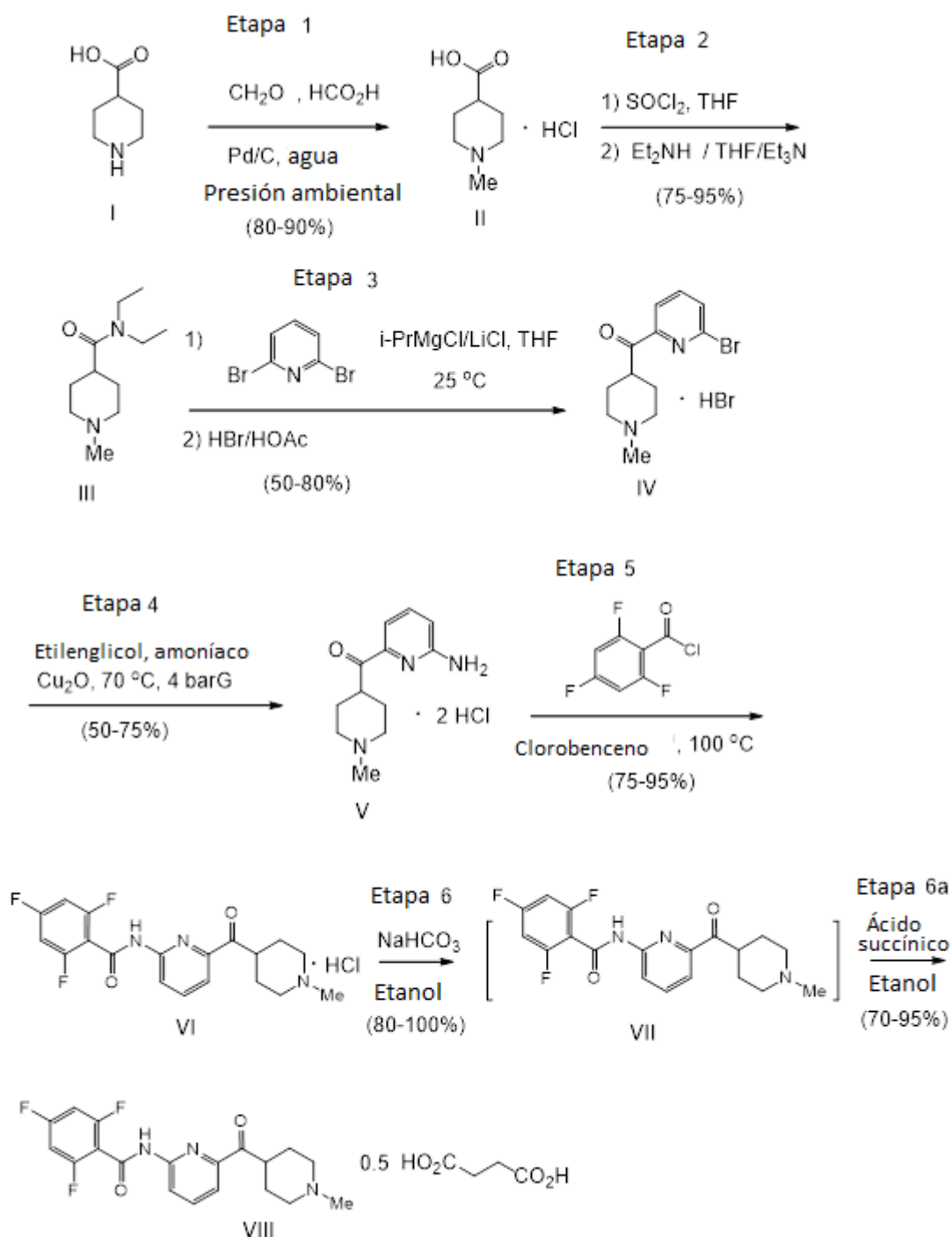


Los métodos para preparar lasmiditan y sales y ciertas formas polimórficas, formulaciones y formas de dosis de este son conocidos por las personas del oficio de

nivel medio, y se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2003/084949, WO 2011/123654 y WO 2018/106657.

Como se usa en la presente, las formas útiles de lasmiditan incluyen sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este, que incluyen, entre otras, sal de monoclóridato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-ilcarbonil)-piridin-2-il]-benzamida y sal de hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidin-4-carbonil)-piridin-2-il]-benzamida. Anteriormente se ha divulgado una vía de síntesis para la preparación de la sal de hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metil-piperidina-4-carbonil)-piridin-2-il]-benzamida como se muestra a continuación en el Esquema A. El rendimiento total de lasmiditan, que comienza con el ácido piperidina-4-carboxílico disponible en el comercio a través de la vía descrita en el Esquema A a continuación, es de alrededor de 10-46 % en las 9 etapas. Las mejoras en la síntesis de lasmiditan podrían proporcionar beneficios sustanciales y variados, en particular, para la producción a gran escala.

Esquema A



Las vías del proceso de química sintética pueden rediseñarse o revisarse con el fin de lograr diversas ventajas, que incluyen, por ejemplo: rendimientos mejorados, obtención de productos cristalinos, disminución de perfiles de impurezas, uso de intermediarios disponibles en el comercio, minimización de la cantidad de etapas de síntesis necesarias, reducción de los insumos requeridos y/o los subproductos producidos, o cualquier combinación útil de tales mejoras, para lograr resultados importantes en el mundo real, inclusive la disminución de costos, lo que proporciona procesos intensivos que requieren menos recursos y facilita una producción eficiente. Se necesitan métodos mejorados para elaborar lasmiditan que puedan lograr uno o más de estos objetivos, en particular, para la síntesis a gran escala.

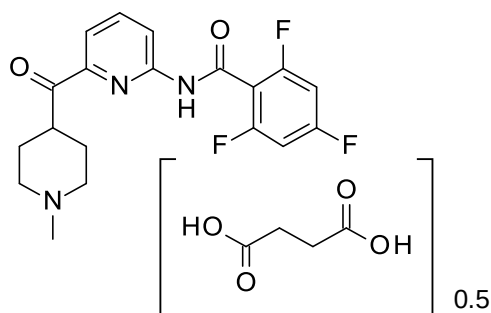
Además, la migraña es uno de los síntomas que se presentan más comúnmente en las salas de emergencia. Puede ser necesario que los métodos actuales para el alivio del dolor de cabeza en la sala de emergencias, cuando se usa lasmiditan para pacientes que tienen dificultades para tomar un comprimido debido a náuseas y/o vómitos, se basen en la preparación de una formulación diluida de alrededor de 1 mg/ml de lasmiditan administrada por vía intravenosa durante un período prolongado, por ejemplo, alrededor de 20-60 minutos. Lasmiditan se ha administrado por vía intravenosa en estudios clínicos en dosis de alrededor de 1-60 mg, administradas en infusiones de 60 ml durante 20 minutos (ver la publicación de solicitud de patente estadounidense N.º 2010/0256187). El tratamiento seguro y eficaz de la migraña con lasmiditan para pacientes que no pueden tomar comprimidos estaría permitido por la disponibilidad de una forma de dosis parenteral de alta concentración. La presente divulgación también aborda esta necesidad.

SÍNTESIS

Las formas de realización de la presente invención proporcionan procesos para la preparación de hemisuccinato de lasmiditan, sal de hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida, y/o composiciones de este, y/o intermediarios particularmente útiles para su uso en estos procesos. Las formas de realización de la presente invención proporcionan además la preparación de acetato de lasmiditan, sal de acetato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida, y/o composiciones de este, y/o usos del acetato de lasmiditan, y formulaciones de este, en la administración subcutánea de fármacos.

En una forma de realización, denominada Vía I, la presente invención

proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula:



que comprende las siguientes etapas:

- i.) Tratamiento de ácido piperidina-4-carboxílico en condiciones de aminación reductora que comprende formaldehído y ácido fórmico en agua con tratamiento posterior con HCl acuoso seguido de destilación de agua y adición de acetonitrilo, con dilución/destilación repetida hasta que el contenido de agua no sea superior a 0,2 % mediante análisis de Karl-Fischer, para obtener clorhidrato de ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico sólido;
- ii.) Tratamiento de clorhidrato de ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico con un agente de cloración, tal como cloruro de tionilo en clorobenceno para obtener cloruro de ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico;
- iii.) Tratamiento de cloruro de ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico con N,N-dietilamina en clorobenceno que contiene trietilamina con el posterior lavado de base y el posterior tratamiento con HCl acuoso en isopropanol para obtener clorhidrato de N,N-dietil-1-metil-piperidina-4-carboxamida hidrato sólido;
- iv.) Tratamiento del clorhidrato de N,N-dietil-1-metil-piperidina-4-carboxamida hidrato con una base mineral, tal como NaOH acuoso en un solvente no polar, tal como metil-ter-butyl éter con el posterior lavado con agua, separación de fases y destilación del solvente orgánico hasta que el contenido de agua no sea superior a 0,1 % en peso mediante

análisis de Karl Fischer para obtener N,N-dietil-1-metil-piperidina-4-carboxamida;

- v.) Tratamiento posterior de N,N-dietil-1-metil-piperidina-4-carboxamida con (6-bromo-2-piridil)litio en un solvente orgánico no polar, tal como metil-ter-butil éter con la posterior extracción de la mezcla resultante con agua y un solvente orgánico adecuado, tal como *n*-butanol, separación de fases y destilación repetida del solvente orgánico hasta que el contenido de agua no sea más de 0,2 % en peso mediante análisis de Karl-Fischer, para obtener (6-bromo-2-piridil)- (1-metil-4-piperidil)metanona;
- vi.) Tratamiento de (6-bromo-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona con HBr acuoso y la posterior extracción con *n*-butanol seguido de destilación repetida del solvente orgánico hasta que el contenido de agua no sea superior a 0,3 % mediante análisis de Karl-Fischer, para obtener bromhidrato de (6-bromo-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona sólido;
- vii.) Tratamiento de bromhidrato de (6-bromo-2-piridil-1-metil-4-piperidil)metanona con una solución de NH₃ en etilenglicol en presencia de catalizador Cu₂O a alrededor de 80 °C durante alrededor de 2 h, con posteriores lavados con agua, NaCl acuoso saturado y 20 % de NaOH acuoso y la posterior extracción con un solvente aprótico no polar, tal como metil-ter-butil éter, separación de fases y tratamiento de la fase orgánica con 5 % en peso de carbón;
- viii.) Filtración de la mezcla anterior, dilución con un solvente alcohólico polar adecuado, tal como isopropanol, y destilación repetida del solvente orgánico hasta que el contenido de agua no sea superior a 0,2 % mediante análisis de Karl-Fischer, con el posterior tratamiento del residuo resultante con isopropanol, agua y 20 % en peso de HCl, en donde la concentración de agua de la suspensión resultante es de al menos 2 %, filtración de la suspensión resultante y secado al vacío a

40 °C durante 16-24 h para obtener diclorhidrato de (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona dihidrato sólido;

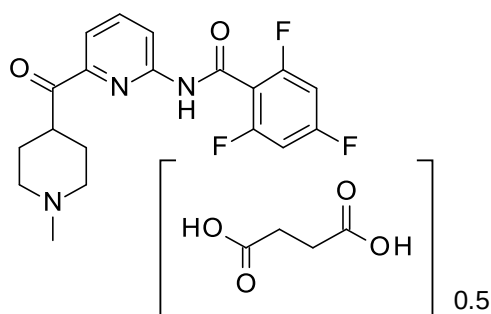
- ix.) Tratamiento del diclorhidrato de (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona dihidrato en clorobenceno con 6 % en peso/peso de NaOH en agua a alrededor de 54 °C durante alrededor de 30 min, con la posterior separación de fases y destilación al vacío de la solución acuosa para obtener (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona;
- x.) Tratamiento posterior de (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona con cloruro de ácido 2,4,6-trifluorobenzoico en clorobenceno a alrededor de 100 °C durante alrededor de 4 h, con el posterior enfriamiento, carga con acetonitrilo y calentamiento de la suspensión resultante hasta 80 °C durante alrededor de 1 hora, y la posterior recolección del sólido resultante mediante filtración, para obtener clorhidrato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida;
- xi.) Tratamiento de clorhidrato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida con solución acuosa saturada de Na₂CO₃ en metil-ter-butilo éter;
- xii.) Tratamiento de la mezcla de la etapa xi anterior con SiO₂ con la posterior filtración, tratamiento con carbón, filtración y evaporación, dilución con etanol y destilación hasta que el contenido de agua no sea superior a 1 % mediante análisis de Karl-Fischer, para obtener 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida;
- xiii.) Tratamiento de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida en etanol con una solución de 0,5 equivalentes de ácido succínico en etanol a alrededor de 55 °C durante no menos de 3 h a RT, y la posterior recolección del sólido mediante filtración, para

obtener hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida sólido.

En el proceso de la Vía I anterior, preferentemente, las reacciones se realizan mediante el uso de metodología de procesamiento por lotes. En una forma de realización, los lotes mediante la Vía I se producen a escala de proceso. En una forma de realización, los lotes mediante la Vía I se producen en al menos 1 kilogramo. En una forma de realización, los lotes mediante la Vía I se producen en al menos 10 kilogramos. En una forma de realización, los lotes mediante la Vía I se producen en al menos 100 kilogramos.

En el proceso de la Vía I anterior, el uso de clorobenceno evita la degradación que ocurre en métodos alternativos, tal como THF, que reacciona con el cloruro de ácido a escala (por ejemplo, 100 kg), lo que da como resultado esencialmente un rendimiento del cloruro de ácido nulo.

En otra forma de realización, denominada Vía II, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de la fórmula:



que comprende las siguientes etapas:

- i.) Tratamiento de ácido piperidina-4-carboxílico en condiciones de aminación reductora que comprende formaldehído y ácido fórmico en agua con tratamiento posterior con HCl acuoso seguido de destilación de agua y adición de acetonitrilo, con dilución/destilación repetida hasta que el contenido de agua no sea superior a 0,2 % mediante análisis de Karl-Fischer, para obtener clorhidrato de ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico sólido;

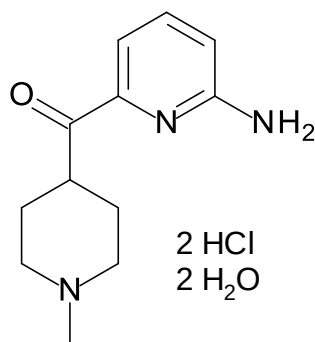
- ii.) Tratamiento de clorhidrato de ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico con un agente de cloración, tal como cloruro de tionilo en clorobenceno para obtener cloruro de ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico;
- iii.) Tratamiento de cloruro de ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico con N,N-dietilamina en clorobenceno que contiene trietilamina con el posterior lavado de base y el posterior tratamiento con HCl acuoso en isopropanol para obtener clorhidrato de N,N-dietil-1-metil-piperidina-4-carboxamida hidrato sólido;
- iv.) Tratamiento del clorhidrato de N,N-dietil-1-metil-piperidina-4-carboxamida hidrato con una base mineral, tal como NaOH acuoso en un solvente no polar, tal como metil-ter-butil éter con el posterior lavado con agua, separación de fases y destilación del solvente orgánico hasta que el contenido de agua no sea superior a 0,1 % en peso mediante análisis de Karl Fischer para obtener N,N-dietil-1-metil-piperidina-4-carboxamida;
- v.) Tratamiento posterior de N,N-dietil-1-metil-piperidina-4-carboxamida con (6-bromo-2-piridil)litio en un solvente orgánico no polar, tal como metil-ter-butil éter con la posterior extracción de la mezcla resultante con agua y un solvente orgánico adecuado, tal como *n*-butanol, separación de fases y destilación repetida del solvente orgánico hasta que el contenido de agua no sea más de 0,2 % en peso mediante análisis de Karl-Fischer, para obtener (6-bromo-2-piridil)- (1-metil-4-piperidil)metanona;
- vi.) Tratamiento de (6-bromo-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona con HBr acuoso y la posterior extracción con *n*-butanol seguido de destilación repetida del solvente orgánico hasta que el contenido de agua no sea superior a 0,3 % mediante análisis de Karl-Fischer, para obtener bromhidrato de (6-bromo-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona sólido;

- vii.) Tratamiento de bromhidrato de (6-bromo-2-piridil-1-metil-4-piperidil)metanona en una mezcla bifásica de agua y tolueno con KOH sólido durante alrededor de 3 h con la posterior separación de la capa orgánica y la evaporación del solvente para obtener (6-bromo-2-piridil-1-metil-4-piperidil)metanona;
- viii.) Tratamiento de (6-bromo-2-piridil-1-metil-4-piperidil)metanona con 2,4,6-trifluorobenzamida en tolueno que contiene K_2CO_3 , agua, $Pd(OAc)_2$ y Xantphos a alrededor de 70 °C durante alrededor de 12 h, hasta que el contenido de (6-bromo-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona no sea superior a 0,1 % mediante HPLC, con la posterior dilución de la mezcla de reacción con agua y EtOAc, el posterior tratamiento con gel de sílice modificado con tiourea a 60 °C durante alrededor de 8 h, con la posterior filtración para obtener una solución de 2,4,6-trifluoro-N-[6- (1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida;
- ix.) Tratamiento de una solución de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil] benzamida en EtOAc con una solución de alrededor de 0,5 equivalentes de ácido succínico disuelto en EtOH a 55 °C durante alrededor de 3 horas, con el posterior enfriamiento hasta RT durante alrededor de 10 h, y la recolección de los sólidos resultantes mediante filtración, para obtener hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonilo)-2-piridil]benzamida.

En el proceso de la Vía II anterior, preferentemente, las reacciones se realizan mediante el uso de metodología de procesamiento por lotes. En una forma de realización, los lotes mediante la Vía II se producen a escala de proceso. En una forma de realización, los lotes mediante la Vía II se producen en al menos 1 kilogramo. En una forma de realización, los lotes mediante la Vía II se producen en al menos 10 kilogramos. En una forma de realización, los lotes mediante la Vía II se producen en al menos 100 kilogramos.

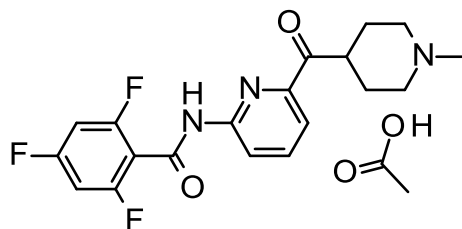
En el proceso de la Vía II anterior, el uso de clorobenceno evita la degradación que ocurre en métodos alternativos, tal como THF, que reacciona con el cloruro de ácido a escala (por ejemplo, 100 kg), lo que da como resultado esencialmente un rendimiento del cloruro de ácido nulo.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona:



que se puede denominar diclorhidrato de (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona dihidrato. Preferentemente este compuesto es cristalino. El diclorhidrato de (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona dihidrato es particularmente útil en la preparación de hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida, y los procesos que emplean diclorhidrato de (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona dihidrato pueden proporcionar características del proceso ventajosas, que incluyen, entre otras, la pureza del intermediario y/o materiales finales. Se cree que el diclorhidrato de (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona dihidrato es una nueva forma hidratada estable de (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona. El proceso para aislar el diclorhidrato de (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona dihidrato descrito en la presente proporciona un mejor rechazo de impurezas y un mejor proceso de cristalización controlado. Los estudios de forma y estabilidad química mostraron que el diclorhidrato de (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona dihidrato es generalmente estable, y los estudios de secado muestran que el secado excesivo para eliminar el agua de hidratación es difícil, incluso en condiciones de fuerza. El uso de este intermediario proporciona ventajosamente un producto de alta pureza con el rendimiento esperado.

En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona acetato de lasmiditan, que se puede representar mediante la formula:



En otra forma de realización, la invención proporciona acetato de lasmiditan en forma cristalina, y además proporciona acetato de lasmiditan en forma cristalina caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo mediante radiación CuK α que tiene un pico intenso en un ángulo de difracción 2-zeta de 26,2° en combinación con uno o más de los picos seleccionados del grupo que consiste en 20,4°, 14,0° y 17,9° ($\pm$ 0,2°, respectivamente). En otra forma de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende acetato de lasmiditan de acuerdo con las formas de realización anteriores con uno o más portadores, diluyentes o excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Preferentemente, la composición farmacéutica comprende ácido acético. Preferentemente, la composición farmacéutica comprende ácido acético y es para administración subcutánea.

En otra forma de realización, la invención proporciona un método para tratar la migraña en un paciente, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de acetato de lasmiditan. En otra forma de realización, la invención proporciona un método para tratar la migraña en un paciente, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de acetato de lasmiditan con uno o más portadores, diluyentes o excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En otra forma de realización, la invención proporciona un método para tratar la migraña en un paciente, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de acetato de lasmiditan con uno o más portadores, diluyentes o excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde la composición comprende ácido acético.

En otra forma de realización, la invención proporciona acetato de lasmiditan para su uso en tratamiento. En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica de acetato de lasmiditan con uno o más portadores, diluyentes o excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico para su uso

en tratamiento. En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica de acetato de lasmiditan con uno o más portadores, diluyentes o excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde la composición comprende ácido acético para su uso en tratamiento.

En otra forma de realización, la invención proporciona acetato de lasmiditan para su uso en el tratamiento de la migraña. En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica de acetato de lasmiditan con uno o más portadores, diluyentes o excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico para su uso en el tratamiento de la migraña. En otra forma de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica de acetato de lasmiditan con uno o más portadores, diluyentes o excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde la composición comprende ácido acético para su uso en el tratamiento de la migraña.

En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona acetato de lasmiditan y composiciones farmacéuticas que comprenden una alta concentración de acetato de lasmiditan, por ejemplo, alrededor de 10-200 mg/ml de equivalente de base libre, en un portador acuoso. En formas de realización, la composición farmacéutica comprende alrededor de 10-200 mg/ml de equivalente de base libre de lasmiditan en una solución acuosa amortiguada. En formas de realización, la solución acuosa amortiguada está a un pH de pH 6,0-7,5 a 37 °C. En formas de realización, la solución acuosa amortiguada comprende ácido acético.

Además de un portador acuoso, preferentemente, agua destilada, desionizada, estéril, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden comprender además uno o más excipientes o cosolventes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. La expresión "aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a excipientes y cosolventes que son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos sin provocar una excesiva toxicidad, irritación, reacción alérgica u otro problema o complicación proporcional con una relación riesgo/beneficio razonable. Las composiciones farmacéuticas y los procesos para prepararlas son bien conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (A. Gennaro, et al., eds., 21.^a ed., Mack Publishing Co., 2005)).

Una composición farmacéutica de acetato de lasmiditan puede proporcionarse a granel o en forma de dosis unitaria. Resulta particularmente conveniente formular

composiciones farmacéuticas de acetato de lasmiditan en forma de dosis unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. La expresión "forma de dosis unitaria", como se usa en la presente, se refiere a unidades físicamente separadas que son adecuadas como dosis unitarias para el sujeto a tratar; en donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo lasmiditan calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Una forma de dosis unitaria puede ser, por ejemplo, una ampolla, un vial o una jeringa.

En formas de realización, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad de acetato de lasmiditan como se describe en la presente, en donde la cantidad es de 10 mg a 200 mg por dosis. En formas de realización, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad de acetato de lasmiditan como se describe en la presente, en donde la cantidad es de 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 100 mg o 200 mg por dosis. Las dosis anteriores son en función de un ser humano adulto de peso promedio. Dosis más pequeñas serían aceptables para personas de peso más liviano, por ejemplo, ancianos o niños. Por lo tanto, en formas de realización, la composición farmacéutica puede comprender una dosis menor, tal como 5, 10 o 15 mg.

Como se describe en la presente, las soluciones acuosas altamente concentradas de acetato de lasmiditan permiten la administración de una dosis terapéuticamente eficaz mediante inyección de una solución acuosa de alta concentración de lasmiditan, por ejemplo, por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular.

En formas de realización, la divulgación proporciona soluciones acuosas de alta concentración de acetato de lasmiditan. En formas de realización, la solución acuosa de alta concentración de acetato de lasmiditan se formula como una forma de dosis parenteral. En formas de realización, la solución acuosa de alta concentración contiene 10-200 mg/ml de equivalente de base libre de lasmiditan. En formas de realización, la solución acuosa de alta concentración de acetato de lasmiditan está en la forma de dosis parenteral. En formas de realización, la forma de dosis parenteral es una solución acuosa amortiguada de 10-200 mg/ml de equivalente de base libre de lasmiditan. En formas de realización, la forma de dosis parenteral es una solución acuosa amortiguada de 10, 20, 30, 40, 50, 100 o 200 mg/ml de equivalente de base

libre de lasmiditan. En formas de realización, la forma de dosis parenteral es adecuada para inyección subcutánea o intramuscular. Preferentemente, la forma de dosis parenteral es para inyección subcutánea. En formas de realización, el pH de la solución amortiguada es de pH 6,0-7,5 a 37 °C.

En formas de realización, la solución acuosa amortiguada comprende un sistema amortiguador a base de un ácido orgánico. En formas de realización, el ácido orgánico es un ácido di- o tri-carboxílico. En formas de realización, el ácido di- o tri-carboxílico se selecciona del grupo que consiste en ácido acético y ácido cítrico. En formas de realización, el ácido orgánico es ácido succínico. En formas de realización, el amortiguador es un amortiguador de ácido acético. En formas de realización, la solución acuosa amortiguada está libre de solventes orgánicos. En formas de realización, la solución acuosa amortiguada está libre de solventes orgánicos y tensioactivos. En una forma de realización preferida, la solución acuosa amortiguada comprende acetato de lasmiditan, y ácido acético e hidróxido de sodio, ajustados a un pH de 6,0-7,5 a 37 °C.

En formas de realización, la forma de dosis parenteral de acetato de lasmiditan se proporciona en forma de una jeringa precargada adecuada para la administración por vía subcutánea. En formas de realización, la jeringa precargada comprende 10-50 mg/ml de equivalente de base libre de lasmiditan. En formas de realización, la jeringa precargada comprende 10, 20, 30, 40, 50 o 100 mg/ml de equivalente de base libre de lasmiditan. En formas de realización, el lasmiditan se proporciona en una solución acuosa amortiguada que tiene un pH de 6,0-7,5 a 37 °C. En formas de realización, la jeringa precargada es adecuada para usar en el hogar, por ejemplo, para aquellos que padecen migraña que podrían experimentar un inicio extremo y rápido de dolor de cabeza. En formas de realización, la jeringa precargada está contenida en un paquete con instrucciones para la administración parenteral, preferentemente, mediante inyección subcutánea. En formas de realización, la jeringa precargada está en la forma de un autoinyector con instrucciones para inyección subcutánea.

En formas de realización, la forma de dosis parenteral de acetato de lasmiditan se proporciona en forma de un vial que contiene 10-50 mg/ml de equivalente de base libre de lasmiditan. En formas de realización, la forma de dosis parenteral de acetato de lasmiditan se proporciona en forma de un vial que contiene 10, 20, 30, 40, 50 o 100 mg/ml de equivalente de base libre de lasmiditan. En formas de realización, el

lasmiditan se proporciona en una solución acuosa amortiguada que tiene un pH de 6,0-7,5 a 37 °C.

La divulgación también proporciona métodos para el tratamiento agudo de ataques de dolor de cabeza por migraña, en donde los métodos comprenden administrar una dosis terapéuticamente eficaz de acetato de lasmiditan como se describe en la presente. En formas de realización, la solución parenteral se administra mediante inyección subcutánea. En formas de realización, la solución parenteral comprende 10-50 mg/ml de equivalente de base libre de acetato de lasmiditan en una solución acuosa amortiguada a pH 6,0-7,5 a 37 °C. En formas de realización, la solución parenteral comprende 10, 20, 30, 40, 50 o 100 mg/ml de equivalente de base libre de lasmiditan. En formas de realización, los métodos comprenden administrar una única dosis terapéuticamente eficaz de acetato de lasmiditan en un volumen menor o igual a 1 ml, tal como de alrededor de 0,5 a 1 ml, por ejemplo, mediante una única inyección subcutánea. En formas de realización, el volumen de inyección es de alrededor de 1 ml. En formas de realización, el volumen de inyección es de alrededor de 0,5 ml.

La presente invención proporciona un método para el tratamiento de la migraña en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente 20-200 mg por dosis subcutánea de acetato de lasmiditan y un diluyente o portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico. La presente invención proporciona un método para el tratamiento de la migraña en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente 20 mg por dosis subcutánea de acetato de lasmiditan y un diluyente o portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico. La presente invención proporciona un método para el tratamiento de la migraña en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente 50 mg por dosis subcutánea de acetato de lasmiditan y un diluyente o portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico. La presente invención proporciona un método para el tratamiento de la migraña en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente 75 mg por dosis subcutánea de acetato de lasmiditan y un diluyente o portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico. La presente invención proporciona un método para el tratamiento de la migraña en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente 100 mg por dosis subcutánea de acetato de lasmiditan y un diluyente o portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico. La presente

invención proporciona un método para el tratamiento de la migraña en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente 150 mg por dosis subcutánea de acetato de lasmiditan y un diluyente o portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico. La presente invención proporciona un método para el tratamiento de la migraña en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente 200 mg por dosis subcutánea de acetato de lasmiditan y un diluyente o portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

En algunas formas de realización, un paciente es un ser humano al que se le diagnosticó una afección o trastorno que necesita prevención con una composición farmacéutica descrita en la presente. En algunas modalidades, un paciente es un ser humano que se caracteriza por estar en riesgo de una afección o trastorno para el que se indica la administración con una composición farmacéutica descrita en el presente documento. En los casos donde los trastornos que pueden tratarse con los métodos de la presente invención se conocen mediante clasificaciones establecidas y aceptadas, tales como migraña, cefalea episódica, cefalea crónica, cefalea en brotes crónicos y/o cefalea en brotes episódicos, sus clasificaciones pueden encontrarse en diversas fuentes. Por ejemplo, en la actualidad, la cuarta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IVTM) (1994, Asociación estadounidense de psiquiatría, Washington, D.C.), proporciona una herramienta de diagnóstico para identificar muchos de los trastornos descritos en la presente. Además, la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión (ICD-10), proporciona clasificaciones para muchos de los trastornos descritos en la presente. El experto en la técnica reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos descritos en el presente documento, que incluyen los descritos en DSM-IV y ICD-10, y que la terminología y los sistemas de clasificación evolucionan con el progreso científico de la medicina. A los pacientes con migraña se les puede diagnosticar además migraña, precedida o no de aura (1.1 y 1.2), como se define en la Clasificación internacional de trastornos de cefalea de la Sociedad Internacional de Cefalea (IHS), 3ª edición, (ICHD-3) versión beta (The International Classification of Headache Disorders, 3ª edición (versión beta), Cephalalgia 2013; 33: 629–808). En algunas formas de realización, el paciente humano ha sido diagnosticado con migraña episódica antes de recibir la administración crónica de lasmiditan, preferentemente por la noche, para prevenir la

migraña. En algunas formas de realización, el paciente humano ha sido diagnosticado con migraña crónica antes de recibir el anticuerpo. En algunas formas de realización, el paciente humano experimenta auras con sus dolores de cabeza por migraña. En algunas modalidades, el paciente humano no experimenta auras con las jaquecas.

Como se usa en el presente documento, "migraña" incluye, de modo no taxativo, las crisis de migraña. Como se usa en el presente documento, "crisis de migraña" se refiere a la descripción siguiente. Los síntomas pueden superponerse dentro de diversas fases de una crisis de migraña y no todos los pacientes experimentan las mismas manifestaciones clínicas. En la fase prodrómica, la mayoría de los pacientes tienen síntomas premonitorios que pueden preceder a la fase de cefalea hasta por 72 horas. Estos incluyen cambios en el estado de ánimo y en la actividad, irritabilidad, fatiga, antojos de alimentos, bostezos repetitivos, rigidez en el cuello y fonofobia. Estos síntomas pueden perdurar en el aura, la cefalea e incluso en las fases posdrómicas. Algunos pacientes experimentan una fase de aura, en donde alrededor de un tercio de los pacientes experimentan déficits neurológicos transitorios durante las crisis. El ICHD-3 define el aura como 1 o más déficits neurológicos transitorios, totalmente reversibles, de los cuales al menos 1 debe tener una localización unilateral, que se desarrolla durante 5 minutos o más, y de los cuales cada déficit dura entre 5 y 60 minutos. Si bien se halla un aura visual, que puede mostrar un fenómeno positivo (espectros de fortificación), un fenómeno negativo (escotoma) o ambos fenómenos, en más del 90 % de los casos, y el déficit más común, también se pueden producir los síntomas de aura sensorial, aura motora, aura del lenguaje, aura del tronco encefálico y aura retiniana. Se cree que una onda transitoria de despolarización neuronal de la corteza es el mecanismo cerebral fisiopatológico subyacente al fenómeno clínico del aura de migraña. En la fase de cefalea, las crisis de cefalea que pueden durar de 4 a 72 horas están acompañados por náuseas, fotofobia y fonofobia, o ambas. La cefalea se caracteriza por ser unilateral, pulsante, de intensidad moderada o grave, y agravada por la actividad física; dos de estas características son suficientes para cumplir los criterios de diagnóstico. En la fase posdrómica, los síntomas característicos reflejan aquellos observados durante la fase premonitoria. Los síntomas posdrómicos típicos incluyen cansancio, dificultades para concentrarse y rigidez en el cuello. No queda claro si estos síntomas se inician en la fase premonitoria y persisten durante la fase de cefalea en la fase de posdrómica, si

también pueden iniciarse durante la fase de cefalea, o incluso aparecer después de que la fase de cefalea haya terminado.

Una "jaqueca", como se usa en el presente documento, se refiere a una cefalea, precedida o no de aura, de ≥ 30 minutos de duración, con las dos características requeridas (A y B) siguientes: A) al menos 2 de las características de cefalea siguientes: 1) ubicación unilateral, 2) naturaleza pulsante, 3) intensidad de dolor moderada o grave, y 4) agravamiento por actividad física de rutina o que provoca la evitación de esta; Y B) durante la cefalea al menos uno de los siguientes: a) náuseas y/o vómitos, y/o b) fotofobia y fonofobia. Un "probable dolor de cabeza por migraña", como se usa en la presente, se refiere a un dolor de cabeza de más de 30 minutos de duración, con o sin aura, pero sin una de las características de migraña de acuerdo con la definición ICHD-3 de la Sociedad Internacional de Cefaleas.

La expresión "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad o dosis de acetato de lasmiditan en una composición farmacéutica, tal como una cantidad total administrada en una administración, que al administrarse al paciente en dosis única o múltiple, proporciona el efecto farmacológico deseado en el paciente, por ejemplo, una cantidad capaz de activar los receptores de 5-HT_{1F}. En una forma de realización preferida, "cantidad eficaz" significa una cantidad de acetato de lasmiditan que, tras la administración aguda, es capaz de liberar al paciente de un ataque de migraña después de la administración. Una "dosis" se refiere a una cantidad predeterminada de acetato de lasmiditan calculada para producir el efecto terapéutico deseado en un paciente. Como se usa en la presente, "mg" se refiere a miligramo. Como se usa en la presente, las dosis descritas en mg se refieren al ingrediente farmacéutico activo lasmiditan, como equivalente de base libre en masa, por ejemplo, una dosis de "100 mg" se refiere a 100 mg del ingrediente farmacéutico activo lasmiditan como equivalente de base libre. Como se usa en la presente, se puede interpretar que una dosis dada describe dosis de alrededor de la cantidad indicada, ya que las dosis que son hasta 10 por ciento más altas o más bajas que la dosis indicada también se contemplan para proporcionar regímenes útiles de una manera similar a la dosis indicada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: representación gráfica de un espectro de ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) de acetato de lasmiditan que contiene ácido maleico (estándar interno).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Las reacciones descritas en la presente pueden realizarse a través de técnicas estándar conocidas por la persona del oficio de nivel medio mediante el uso de cristalería de rutina o pueden realizarse a escala piloto y/o de producción en equipos diseñados para tales transformaciones. Además, cada una de estas reacciones descritas puede ejecutarse mediante un proceso por lotes o, cuando corresponda, una metodología de reacción de flujo. Como se usa en la presente, la expresión "proceso por lotes" se refiere a un proceso en el que las materias primas se combinan en un reactor o recipiente y el producto se elimina al final de la reacción.

Además, ciertos intermediarios descritos en las siguientes preparaciones pueden contener uno o más grupos protectores de nitrógeno. El grupo protector variable puede ser el mismo o diferente en cada caso según las condiciones particulares de reacción y las transformaciones particulares a realizar. Las condiciones de protección y desprotección son conocidas por la persona del oficio de nivel medio y se describen en la bibliografía (ver, por ejemplo, "*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*", cuarta edición, por Peter G.M. Wuts y Theodora W. Greene, John Wiley and Sons, Inc. 2007).

Las abreviaturas enumeradas a continuación cuando se usan en la presente se definen de la siguiente manera: "Å" significa ángstrom o ángstroms. "ACN" significa acetonitrilo. "AcOH" significa ácido acético. "Bn" significa bencilo; "nBuLi" significa *n*-butil litio. "N.º de CAS" significa número de registro de resúmenes químicos. "DCM" significa diclorometano. "DMF" significa N,N-dimetilformamida. "DIPEA" significa diisopropiletilamina. "DMSO" significa sulfóxido de dimetilo (perdeuterado [d_6] si se usa para NMR). "EtOAc" significa acetato de etilo. "EtOH" significa etanol o alcohol etílico. "HBTU" significa hexafluorofosfato de (2-(1H-bezotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio. "HPLC" significa cromatografía de líquidos de alta resolución. "HTRF" significa fluorescencia homogénea de resolución temporal. "h" significa hora u horas. "IPA" significa alcohol isopropílico. "IPC" significa control en proceso. "LAH" significa hidruro de litio y aluminio. "LCMS" significa espectrometría de masas-cromatografía de

líquidos. "LDA" significa diisopropilamida de litio. "Me" como sustituyente en una representación estructural de un compuesto representa un grupo metilo. "MeOH" significa metanol o alcohol metílico. "min" significa minutos. "MS" significa espectrometría de masas o espectro de masas. "MTBE" significa metil ter-butil éter. "NMR" significa resonancia magnética nuclear. "NMT" significa no más de. "OAc" significa acetato. "psig" significa libras por pulgada cuadrada manométrica. "PyBOP" significa (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio). "RT" significa temperatura ambiente. "s" significa segundo o segundos como unidad de tiempo. "TBS-Cl" significa cloruro de *ter*-butildimetilsililo. "TEA" significa trietilamina. "THF" significa tetrahidrofurano. "tR" significa tiempo de retención. "p/p" significa peso con respecto a peso en una relación.

Las vías mejoradas para la preparación de lasmiditan se proporcionan a continuación como las Vías I y/o II, y otros métodos adicionales como se proporcionan a continuación.

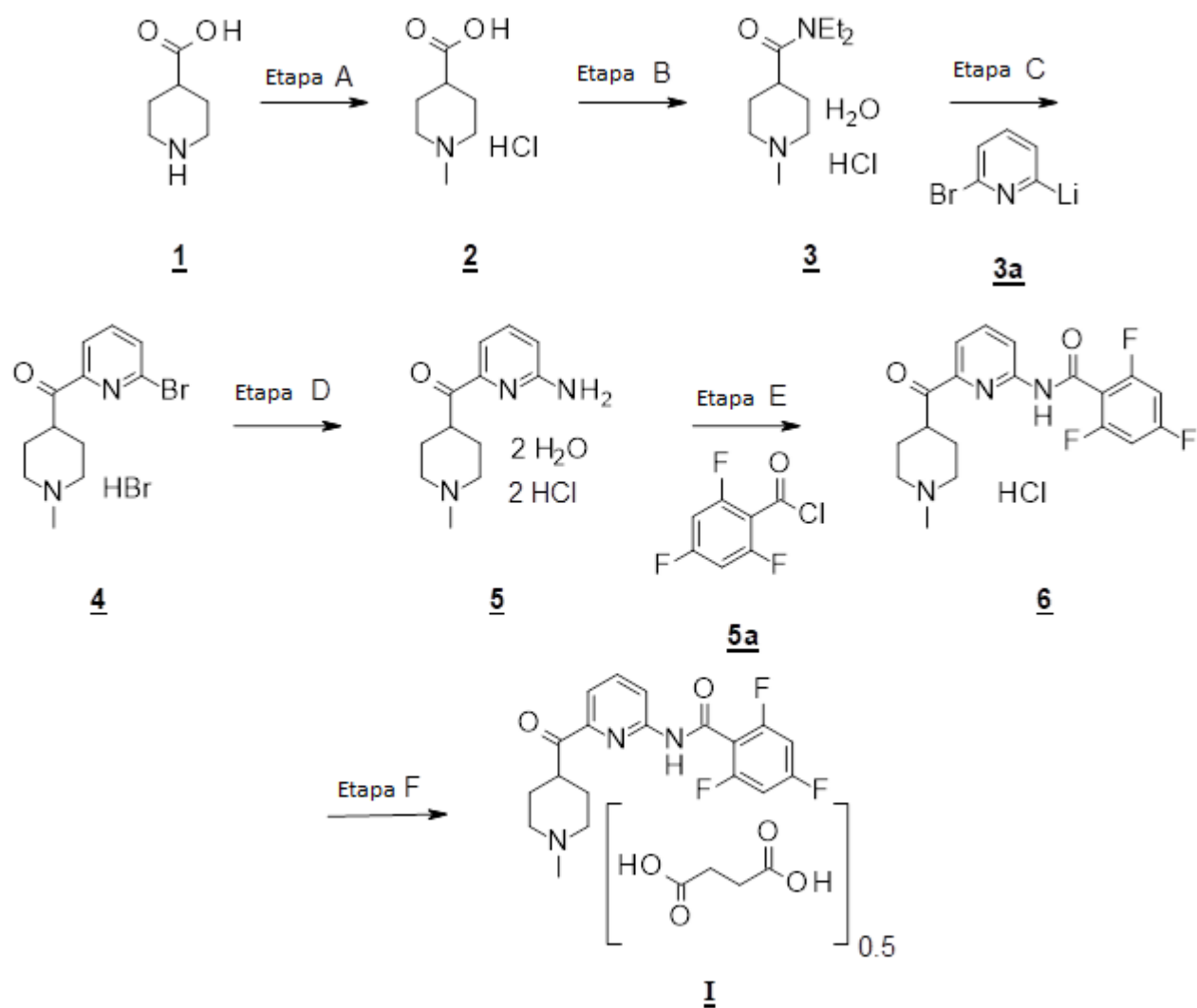
"Sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico" o "una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a la sal o sales inorgánicas y orgánicas relativamente no tóxicas de los compuestos de la presente invención. Una persona del oficio de nivel medio entenderá que los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales. Algunos compuestos de la presente invención contienen heterociclos básicos y, por consiguiente, reaccionan con cualquiera de una serie de ácidos inorgánicos y orgánicos para formar sales de adición ácida aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Tales sales de adición ácida aceptables desde el punto de vista farmacéutico y la metodología común para prepararlas son bien conocidas en la técnica. Ver, por ejemplo, P. Stahl, *et al*, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCH/Wiley-VCH, 2008); S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 66, N.º 1, enero de 1977.

La síntesis de "escala de proceso" se refiere a preparaciones de 500 mg a 1000 kg, o más de hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida. Preferentemente, las síntesis de "escala de proceso" se realizan de acuerdo con un Buen Proceso de Elaboración (GMP) o condiciones similares requeridas para la producción comercial de productos farmacéuticos para consumo humano. Preferentemente, "escala de proceso" en los procesos de la Vía I y/o II

anterior, se refiere a lotes producidos en al menos 1 kilogramo, y/o lotes producidos en al menos 10 kilogramos, y/o lotes producidos en al menos 100 kilogramos.

Química General

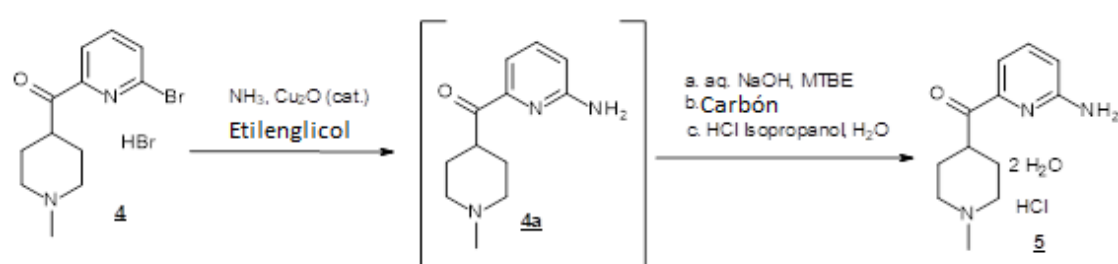
Esquema 1



El Esquema 1 representa una síntesis de escala de proceso del compuesto de hemisuccinato de lasmiditan **I**. La N-metilación del ácido piperidina 4-carboxílico **1** disponible en el comercio se puede lograr en diversas condiciones reductoras reconocibles por la persona del oficio de nivel medio, específicamente, el tratamiento de la amina secundaria con alrededor de 1,3 equivalentes de formaldehído en un exceso de ácido fórmico, para obtener la N-metilpiperidina **2**. La formación de

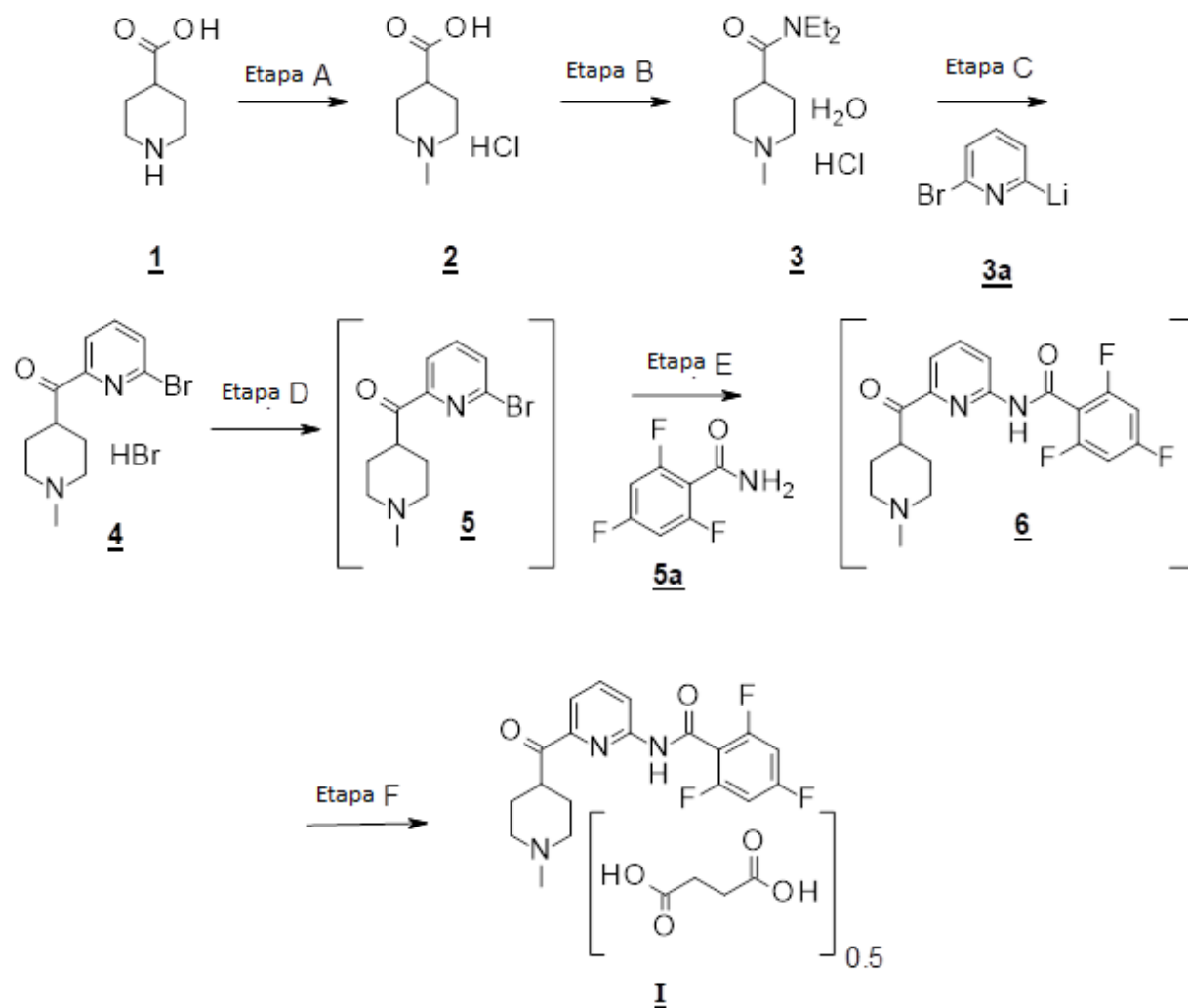
dietilamida **3** se puede lograr mediante el uso de reactivos de acoplamiento de amida convencionales, tales como benzotriazol, HBTU o PyBOP, o al convertir el ácido carboxílico en cloruro de ácido, mediante el uso de reactivos bien conocidos en la técnica, tales como cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo. Más específicamente, el ácido N-metilpiperidina-4-carboxílico **2** puede convertirse en cloruro de ácido mediante tratamiento con alrededor de 1,2 equivalentes de cloruro de tionilo a alrededor de 50 °C durante 1 h, momento en el cual la mezcla de reacción puede enfriarse hasta alrededor de 0 °C y se pueden agregar 1,5 equivalentes de dietilamina y 3 equivalentes de trimetilamina. La base libre se agita con HCl para obtener clorhidrato de dietilamida hidrato **3**. Una persona del oficio de nivel medio reconocerá que la piridil cetona **4** puede obtenerse mediante el tratamiento de la dietilamida **3** con la bromopiridina litiada **3a**. Más específicamente, se puede formar (6-bromo-2-piridil)lito al tratar 2,6 dibromopiridina con *n*-BuLi a alrededor de -58 °C. Por separado, el clorhidrato de piperidina-4-dietilamida hidrato **3** puede tratarse con alrededor de 2 equivalentes de NaOH y la base libre resultante se puede agregar a las especies litiadas a alrededor de -58 °C. La mezcla resultante se puede tratar con HBr para formar bromhidrato de piridilbromuro **4**. La aminación del bromhidrato de piridilbromuro **4** puede lograrse mediante catálisis de metal de transición bien conocido por una persona del oficio de nivel medio. Más específicamente, al piridilbromuro **4** se pueden agregar alrededor de 0,075 equivalentes de Cu₂O, alrededor de 28 equivalentes de NH₃ en etilenglicol y agitar hasta alrededor de 80 °C. La reacción se puede enfriar hasta RT, inactivar con H₂O, lavar con 20 % de NaOH acuoso, suspender con 20 % de HCl en IPA y una pequeña cantidad de H₂O, para obtener un diclorhidrato de aminopiridina dihidrato **5** como un sólido cristalino. El clorhidrato de piridilbenzamida **6** se puede preparar al tratar la base libre de aminopiridil **5** con el cloruro de ácido **5a**. Más específicamente, el diclorhidrato de aminopiridina deshidratado **5** puede tratarse con 6 % de NaOH acuoso para obtener la base libre. Por separado, el ácido 2,4,6-trifluorobenzoico se puede tratar con cloruro de tionilo a alrededor de 100 °C y la base libre mencionada anteriormente de **5**, para proporcionar clorhidrato de piridilbenzamida **6**. El hemisuccinato **1** puede crearse al tratar el clorhidrato **6** con alrededor de 2 equivalentes de NaHCO₃ seguido de alrededor de 0,55 equivalentes de ácido succínico para obtener el compuesto de hemisuccinato de lasmiditan **1**.

Esquema 2



El Esquema 2 representa la síntesis del clorhidrato de (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona dihidrato **5**. La aminación del bromhidrato de piridilbromuro **4** puede lograrse como se describe en el Esquema 1 mediante catálisis de metal de transición bien conocido por una persona del oficio de nivel medio. Más específicamente, al piridilbromuro **4** se pueden agregar alrededor de 0,075 equivalentes de Cu_2O , alrededor de 28 equivalentes de NH_3 en etilenglicol y agitar a alrededor de 80°C . La reacción se puede enfriar hasta RT, inactivar con H_2O , lavar con 20 % de NaOH acuoso, suspender con 20 % de HCl en IPA y una pequeña cantidad de H_2O , para obtener clorhidrato de aminopiridina dihidrato **5**.

Esquema 3



El Esquema 3 ilustra una síntesis de proceso modificada del hemisuccinato de lasmiditan **I**. La N-metilación del ácido piperidina 4-carboxílico **1** disponible en el comercio se puede lograr en diversas condiciones reductoras reconocibles por la persona del oficio de nivel medio, específicamente, el tratamiento de la amina secundaria con alrededor de 1,3 equivalentes de formaldehído en un exceso de ácido fórmico, para obtener la N-metilpiperidina **2**. La formación de dietilamida **3** se puede lograr mediante el uso de reactivos de acoplamiento de amida convencionales, tales como benzotriazol, HBTU o PyBOP, o al convertir el ácido carboxílico en cloruro de ácido, mediante el uso de reactivos bien conocidos en la técnica, tales como cloruro de

oxalilo o cloruro de tionilo. Más específicamente, el ácido N-metilpiperidina-4-carboxílico 2 puede convertirse en cloruro de ácido mediante tratamiento con alrededor de 1,2 equivalentes de cloruro de tionilo a alrededor de 50 °C durante 1 h, momento en el cual la mezcla de reacción puede enfriarse hasta alrededor de 0 °C y se pueden agregar 1,5 equivalentes de dietilamina y 3 equivalentes de trimetilamina. La base libre se agita con HCl para obtener clorhidrato de dietilamida hidrato 3. Una persona del oficio de nivel medio reconocerá que la piridil cetona 4 puede obtenerse mediante el tratamiento de la dietilamida 3 con la bromopiridina litiada 3a. Más específicamente, se puede formar (6-bromo-2-piridil)litio al tratar 2,6 dibromopiridina con *n*-BuLi a alrededor de -58 °C. Por separado, el clorhidrato de piperidina-4-dietilamida hidrato 3 puede tratarse con alrededor de 2 equivalentes de NaOH y la base libre resultante se puede agregar a las especies litiadas a alrededor de -58 °C. La mezcla resultante se puede tratar con HBr para formar bromhidrato de piridilbromuro 4. La aminación del bromhidrato de piridilbromuro 4 para obtener amida 6 puede lograrse mediante catálisis de metal de transición bien conocido por una persona del oficio de nivel medio. Específicamente, la piridil cetona 4 puede activarse a su forma de base libre correspondiente con una base mineral adecuada y someterse a condiciones de acoplamiento de tipo Buchwald, como es bien conocido en la literatura. Más específicamente, la base libre del compuesto 4 puede agitarse en un solvente aprótico adecuado, tal como tolueno o xileno, que contiene una mezcla de alrededor de 1-5 % en peso de agua, alrededor de 1,1 equivalentes de 2,4,6-trifluorbenzamida disponible en el comercio (N.º de CAS 82019-50-9), alrededor de 1,5 equivalentes de carbonato de potasio, alrededor de 0,005 a alrededor de 0,015 equivalentes de un catalizador de paladio adecuado, tal como acetato de paladio (II), y alrededor de 0,01 a 0,02 equivalentes de un compuesto de ligando de fosfina adecuado, tal como Xantphos, XPhos o DPEPhos. La mezcla resultante se puede calentar a alrededor de 70 °C durante alrededor de 12-24 h. La mezcla de reacción se puede diluir con una mezcla adecuada de agua y solvente orgánico, tal como DCM o EtOAc, y la capa orgánica se puede tratar con un eliminador de paladio adecuado, tal como gel de sílice modificado con tiourea, durante alrededor de 8-24 h a alrededor de RT hasta alrededor de 65 °C. La mezcla resultante puede enfriarse, filtrarse, tratarse con carbón activado, filtrarse y concentrarse a presión reducida. El residuo resultante se puede disolver en un solvente alcohólico adecuado, tal como etanol, y tratarse lentamente con una solución

de alrededor de 0,5 equivalentes de ácido succínico disuelto en etanol a alrededor de 55 °C. La mezcla resultante se puede enfriar hasta RT durante alrededor de 10 h, y la suspensión resultante se puede moler en suspensión mediante tratamiento en una serie de ciclos térmicos de calentamiento hasta 60 °C y nuevamente enfriamiento hasta RT durante 4 h. El sólido resultante se puede recolectar mediante filtración, secar a alrededor de 40 °C durante alrededor de 4 h, y opcionalmente moler a chorro, para obtener el hemisuccinato de lasmiditan I.

Procedimientos experimentales

Las siguientes preparaciones de intermediarios del proceso ilustran adicionalmente la invención y representan síntesis típicas de diversos compuestos. Las personas del oficio de nivel medio pueden acceder con facilidad a los reactivos y los materiales de inicio, o los pueden sintetizar con facilidad. Debe entenderse que las Preparaciones y los Ejemplos se exponen a modo de ilustración, y que una persona del oficio de nivel medio puede realizar diversas modificaciones.

LC-ES/MS se realiza en un sistema de cromatografía de líquidos AGILENT® HP1100. Las mediciones de espectrometría de masas por electrospray (adquiridas en modo positivo y/o negativo) se realizan en un espectrómetro de masas cuadrupolar Mass Selective Detector interconectado al HP1100 HPLC. Condiciones de LC-MS (pH bajo): columna: PHENOMENEX® GEMINI® NX C18 2,1 x 50 mm 3,0 µm; gradiente: 5-100 % de B en 3 min, luego 100 % de B durante 0,75 min; temperatura de la columna: 50 °C +/- 10 °C; velocidad de flujo: 1,2 ml/min; solvente A: agua desionizada con 0,1 % de HCOOH; solvente B: ACN con 0,1 % de ácido fórmico; longitud de onda 214 nm. Condiciones de LC-MS alternativas (pH alto): columna: columnas XTERRA® MS C18 de 2,1 x 50 mm, 3,5 µm; gradiente: 5 % de solvente A durante 0,25 min, gradiente de 5 % a 100 % de solvente B en 3 min y 100 % de solvente B durante 0,5 min o de 10 % a 100 % de solvente B en 3 min y al 100 % de solvente B durante 0,75 min; temperatura de la columna: 50 °C +/- 10 °C; velocidad de flujo: 1,2 ml/min; solvente A: NH₄HCO₃ 10 mM, pH 9; solvente B: ACN; longitud de onda: 214 nm.

Los espectros de NMR se realizan en un espectrómetro de NMR Bruker AVIII HD de 400 o 500 MHz, obtenidos como soluciones de CDCl₃ o (CD₃)₂SO informadas en ppm, mediante el uso de solvente residual [CDCl₃, 7,26 ppm; (CD₃)₂SO, 2,05 ppm] como estándar de referencia. Cuando se informan multiplicidades pico, se pueden

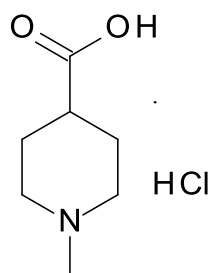
usar las siguientes abreviaturas: s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), br-s (singulete amplio), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento (J), cuando se informan, se informan en hertz (Hz).

El análisis de cloruro se realiza en un instrumento ESA CORONA[®] Plus equipado con un CORONA[®] CAD[®] (detector de aerosol cargado)-HPLC, Acclaim Trinity P1 (100 x 3,0 mm, 3 μ m), fase móvil: 50 mM de acetato de amonio, pH ~ 5 en ACN.

Los compuestos descritos en la presente se pueden preparar a través de métodos generales conocidos por las personas del oficio de nivel medio o a través de procesos descritos en la presente. Las condiciones de reacción adecuadas para las etapas de estos esquemas son bien conocidas en la técnica y las sustituciones apropiadas de solventes y correactivos se encuentran dentro del ámbito de las personas del oficio de nivel medio. Asimismo, las personas del oficio de nivel medio apreciarán que los intermediarios sintéticos pueden aislarse y/o purificarse por medio de diversas técnicas bien conocidas, según sea necesario o deseado, y que, con frecuencia, será posible utilizar diversos intermediarios directamente en las siguientes etapas de síntesis con poca o ninguna purificación. Además, la persona del oficio de nivel medio apreciará que, en algunos casos, el orden en el que se introducen las porciones no es fundamental.

Preparación 1

Clorhidrato de ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico

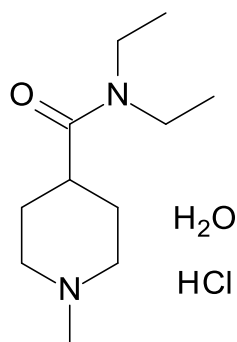


Esquema 1, etapa A: a un reactor encamisado se le carga ácido piperidina-4-carboxílico (10,0 g, 77,5 mmol) y agua desionizada (40 ml). La mezcla se calienta a reflujo (95–100 °C). Se agrega ácido fórmico (13,9 g, 302 mmol) durante 30 min. Se agrega una solución acuosa de formaldehído al 37 % (8,1 g, 101 mmol) a la mezcla por goteo durante al menos 30 min. Se usa agua (0,3 ml) como enjuague de línea en

el reactor. La mezcla se agita durante 4 h a reflujo (95-100 °C) y se toma una muestra de esta mediante HPLC para análisis IPC (NMT 0,5 % de ácido piperidina-4-carboxílico). Si la cantidad de ácido piperidina-4-carboxílico es superior a 0,5 %, la mezcla se agita 2 h adicionales. Si se cumple la especificación, la solución se concentra al vacío hasta que quedan ~ 20 ml de volumen residual y el residuo se enfría hasta 45-50 °C. A la solución enfriada se le carga 33 % de HCl acuoso (12,8 g, 116 mmol) durante no menos de 30 min. Se usa agua (0,3 ml) como enjuague de línea en el reactor. El agua se destila al vacío hasta que quedan ~ 20 ml de volumen residual. A la solución concentrada a 45-50 °C se le carga ACN (42,4 ml) y la mezcla se concentra a presión atmosférica hasta que quedan ~ 40 ml de volumen residual. A la solución concentrada a 45-50 °C se le carga ACN (20,4 ml) y la mezcla se concentra a presión atmosférica hasta que quedan ~ 40 ml de volumen residual. Las operaciones de dilución/concentración se repiten hasta que el control en proceso del contenido de agua mediante análisis de Karl-Fischer es NMT 0,2 %; durante estas operaciones se forma una suspensión. A la suspensión se le carga ACN (10,2 ml) a 45-50 °C. La suspensión se enfría hasta 20 °C durante 1 h y se agita durante 2 h adicionales. El sólido resultante se aísla mediante filtración y la torta se enjuaga con ACN (10,2 ml). La torta húmeda se seca a 40 °C en nitrógeno a presión atmosférica para obtener el compuesto del título (12,1 g, 87 % de rendimiento). MS (m/z): 144 (M+H).

Preparación 2

Clorhidrato de N,N-dietil-1-metil-piperidina-4-carboxamida hidrato

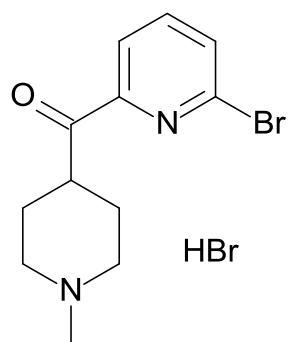


Esquema 1, etapa B: a un reactor encamisado se le carga clorhidrato de ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico (30,0 g, 167 mmol), clorobenceno (240 ml) y DMF (0,61 g, 8,35 mmol), y la mezcla resultante se calienta hasta 50 °C. A la suspensión caliente

se le carga cloruro de tionilo (24,2 g, 200,4 mmol) durante un período de 1 h. El clorobenceno (13,5 ml) se usa como enjuague de línea en el reactor. La mezcla se agita durante 5 h después de completar la adición de cloruro de tionilo. La solución luego se enfría hasta una temperatura de 0 a 10 °C. Una solución preparada a partir de dietilamina (17,7 g, 12,5 mmol) y TEA (50,7 g, 25 mmol) se carga en la mezcla de reacción fría durante un período de 3 h. El clorobenceno (13,5 ml) se usa como enjuague de línea en el reactor. La mezcla se agita durante 2 h después de la adición completa de la mezcla de amina. La reacción se trata con 20 % en peso de NaOH acuoso (180,3 g, 902 mmol) y se agita a RT durante 2 h. Se usa agua (3 ml) como enjuague de línea en el reactor. La mezcla se deja reposar durante 2 h y se elimina la fase acuosa. La fase orgánica restante se coloca al vacío. La mezcla se calienta hasta eliminar mediante destilación las aminas residuales, así como la mayor parte del clorobenceno. El reactor se ventila a presión atmosférica mediante el uso de nitrógeno después de que se hayan recolectado alrededor de diez volúmenes de destilado. La solución restante se enfría hasta una temperatura entre 10 °C y 30 °C. Se cargan THF (120 ml) y agua (4,54 g, 252 mmol) en el reactor. Con la mezcla de reacción a RT, el producto deseado se precipita mediante la adición de 20 % en peso de HCl acuoso en isopropanol (30,4 g, 167 mmol). Se usa THF (5,4 ml) como enjuague de línea en el reactor. Después de la adición completa de HCl, la suspensión se agita durante 2 h a temperatura ambiente. El sólido resultante se recolecta mediante filtración y se lava con THF (75,0 ml). Los sólidos recolectados se secan al vacío durante 16 h a 40 °C para obtener el compuesto del título (35,5 g, 84 % de rendimiento). MS (m/z): 199 (M+H).

Preparación 3

Hidrobromuro de (6-bromo-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona

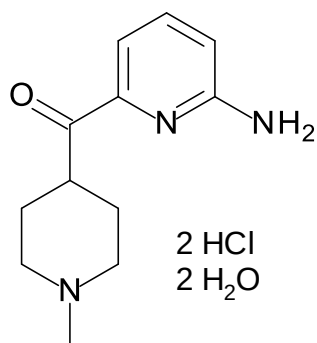


Esquema 1, etapa C: una suspensión de clorhidrato de N,N-dietil-1-metil-piperidina-4-carboxamida hidrato (21,5 g, 85,1 mmol) en MTBE (109 ml) se trata con una solución acuosa de NaOH al 20 % en peso (34,0 g, 170 mmol). Se usa un enjuague con agua (1,94 ml) para completar la adición. La mezcla se agita a RT durante 30 min, las fases se dejan reposar y se separan. La fase acuosa se extrae con MTBE (43,7 ml) y las fases orgánicas se combinan. La fase orgánica se seca mediante destilación a presión atmosférica hasta que el control en proceso del contenido de agua en proceso mediante análisis de Karl-Fischer es <0,10 % en peso. Si el análisis diana no se cumple, la reacción se carga con MTBE (43,7 ml) y se repite la destilación. En general, se requieren tres destilaciones para alcanzar el análisis diana de agua. En un reactor separado se carga una mezcla de 2,6-dibromopiridina (30,2 g, 128 mmol) y MTBE (105 ml) y se enfría hasta menos de -58 °C. A la suspensión enfriada se le carga una solución 2,5M de *n*-BuLi en hexanos (51,3 ml, 128 mmol) durante un período de 2 h. Se usa un enjuague de MTBE (4,5 ml) para completar la transferencia. La mezcla se envejece mientras se mantiene la temperatura a menos de -58 °C durante 2 h adicionales después de completar la adición de *n*-BuLi. Después del envejecimiento, la solución de clorhidrato de N,N-dietil-1-metil-piperidina-4-carboxamida hidrato en MTBE se agrega a la reacción fría durante un período de 45 min. Se usa un enjuague de MTBE (13,5 ml) para completar la transferencia. La mezcla se envejece durante al menos 30 min después de la adición completa de clorhidrato de N,N-dietil-1-metil-piperidina-4-carboxamida hidrato en MTBE. Después del envejecimiento, la reacción se calienta hasta 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción fría se agrega a una solución acuosa 2,5 M de HCl (146 ml, 366 mmol) a una velocidad que mantenga la temperatura de inactivación a NMT 30 °C. Se usa un enjuague de MTBE (13,5 ml) para completar la transferencia. La mezcla se agita

durante al menos 30 min después de que se completa la transferencia y las fases se dejan reposar. Las fases se separan y la fase acuosa se retiene. Se agrega *n*-BuOH (54,8 ml) a la fase acuosa, y la mezcla se trata con una solución acuosa de NaOH al 20 % en peso (59,5 g, 298 mmol). Se usa un enjuague de agua (2,80 ml) para completar la transferencia. La mezcla se agita durante al menos 30 min y las fases se dejan reposar. Las fases se separan y la fase orgánica se retiene. La fase acuosa se extrae con *n*-BuOH (54,8 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan mediante destilación al vacío para obtener un control en proceso del contenido de agua mediante análisis de Karl-Fischer de <0,20 % en peso. Si el análisis diana no se cumple, se carga *n*-BuOH (41,1 ml) y se repite la destilación. Por lo general, se requieren dos destilaciones para alcanzar el análisis diana del control en proceso. La solución concentrada se clarifica mediante filtración y se usa un enjuague con *n*-BuOH (89,6 ml) para completar la transferencia y enjuagar el filtro. La solución clarificada se trata con una solución acuosa de HBr al 48 % en peso (9,91 ml, 87,7 mmol) durante un período de 90 min. Se usa un enjuague de *n*-butanol (13,8 ml) para completar la transferencia. Un control del pH muestra que la mezcla de reacción tiene un pH ~ 1. La mezcla se seca mediante destilación a presión atmosférica para obtener un control en proceso del contenido de agua mediante análisis de Karl-Fischer de <0,30 % en peso. La mezcla se concentra a 172 ml. Si el análisis diana no se cumple, se carga *n*-BuOH (54,8 ml) y se repite la destilación. La mezcla se enfría hasta 20 °C y se agita durante 12 h. Los sólidos resultantes se recolectan mediante filtración y se lavan dos veces con *n*-BuOH (10,75 ml). Los sólidos se secan al vacío a 60 °C para obtener el compuesto del título (24,8 g, 80 % de rendimiento). MS (m/z): 283, 285 (⁷⁹Br, ⁸¹Br, M+H).

Preparación 4

Diclorhidrato de (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona dihidrato



Esquema 1, etapa D: a un reactor de presión se le carga bromhidrato de (6-bromo-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona (30 g, 82,9 mmol) y Cu₂O (880 mg, 6,2 mmol). El espacio de cabeza se intercambia con ciclos de purga de nitrógeno/vacío tres veces. A los sólidos se les carga una solución de NH₃/etilenglicol (273,5 g en total, 39,1 g de NH₃, 2,33 mol; 210 ml de etilenglicol), y la mezcla resultante se agita a RT durante 2 h. La mezcla se calienta hasta 80 °C, se agita durante 10 h y se enfría hasta RT para el muestreo de control en proceso para bromhidrato de (6-bromo-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona NMT 2 %. Si el análisis diana no se cumple, la reacción se agita durante otras 4 h a 80 °C y se vuelven a tomar muestras. A la reacción completada se le carga H₂O (90 ml) y la mezcla se filtra. El filtrado se carga en NaCl acuoso (253,9 g de NaCl, 2,73 mol, 13,7 l/kg de H₂O) y la mezcla resultante se agita a RT durante 10 min. A la mezcla se le carga una solución acuosa de NaOH al 20 % (4,44 equiv., 368 mmol) y la mezcla bifásica se agita a RT durante 5 min. La mezcla se extrae con MTBE (90 ml) 4-5 veces a RT. Las capas combinadas de MTBE se tratan con 5 % en peso de carbón durante 30 minutos y el carbón se elimina mediante filtración. El filtrado orgánico se concentra a ~ 150 ml al vacío. Al filtrado concentrado se le carga IPA (200 ml) y la solución se concentra a ~ 150 ml al vacío dos veces. Las destilaciones de IPA se repiten según sea necesario para cumplir los análisis diana para el control en proceso del agua. El análisis de Karl-Fischer confirma que el contenido de agua no supera el 0,2 %. En un reactor separado se carga una solución de HCl al 20 % en peso en IPA (30 g, 166 mmol) y agua (10,5 ml) a RT. La mezcla concentrada del producto se carga en la solución de HCl durante 90 min. La suspensión resultante se agita a RT durante no menos de 8 h. La suspensión se filtró, se enjuagó dos veces con una mezcla de 95:5 IPA/H₂O (36 ml) a RT, y se secó al vacío a 40 °C durante 16-24 h para obtener el compuesto del título (18,4 g, 68 % de

rendimiento). MS (m/z): 220 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{DMSO-d}_6$) δ ppm 1,74 - 1,88 (m, 2 H), 2,05 (br d, $J=14,9$ Hz, 2 H), 2,73 (s, 3 H), 3,01 (td, $J=13,1$, 2,6 Hz, 2 H), 3,41 - 3,50 (m, 2 H), 3,55 (tt, $J=12,0$, 3,5 Hz, 1 H), 7,14 (dd, $J=9,0$, 0,7 Hz, 1 H), 7,59 (d, $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,90 (dd, $J=9,0$, 7,2 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{D}_2\text{O}/\text{DMSO-d}_6$) δ ppm 27,4, 40,7, 44,6, 54,6, 117,2, 121,1, 137,9, 145,2, 156,2, 196,3. Análisis de cloruro: 20,23 % (n = 2).

Difracción de rayos X de polvo (XRPD) de formas cristalinas

Los patrones de XRPD de sólidos cristalinos se obtienen en un difractómetro de rayos X de polvo Bruker D4 Endeavor, equipado con una fuente $\text{CuK}\alpha$ y un detector Vantec, que funciona a 35 kV y 50 mA. La muestra se sometió a barrido entre 4 y 40 $2\theta^\circ$, con un tamaño de etapa de 0,008 $2\theta^\circ$ y una velocidad de barrido de 0,5 segundos/etapa, y con divergencia de 1,0 mm, antidispersión fija de 6,6 mm y ranuras de detección de 11,3 mm. El polvo seco se envasa en un soporte de muestra de cuarzo y se obtiene una superficie lisa al utilizar un portaobjetos de vidrio. Los patrones de difracción de la forma cristalina se recolectan a temperatura ambiente y humedad relativa. Las posiciones de los picos del cristal se determinan en MDI-Jade después de un cambio de patrón completo basado en un estándar interno NIST 675 con picos a 8,853 y 26,774 $2\theta^\circ$. En la técnica de la cristalografía se conoce bien que, para cualquier forma cristalina dada, las intensidades relativas de los picos de difracción pueden variar debido a la orientación preferida que resulta de factores, tales como el hábito y la morfología cristalina. Cuando los efectos de la orientación preferida están presentes, las intensidades de los picos se alteran, pero las posiciones características de los picos del polimorfo no cambian. Véase, por ejemplo, The United States Pharmacopeia #23, National Formulary #18, páginas 1843-1844, 1995. Además, en la técnica de la cristalografía se sabe también que, para cualquier forma cristalina dada, las posiciones de los picos angulares pueden variar ligeramente. Por ejemplo, las posiciones de los picos pueden cambiar debido a una variación en la temperatura en la que se analiza una muestra, el desplazamiento de la muestra o la presencia o ausencia de un estándar interno. En el presente caso, se presume que una variabilidad de la posición del pico de $\pm 0,2$ $2\theta^\circ$ tendrá en cuenta estas potenciales variaciones sin obstaculizar la identificación inequívoca de la forma cristalina indicada.

La confirmación de una forma cristalina se puede hacer en función de cualquier combinación única de picos distintivos.

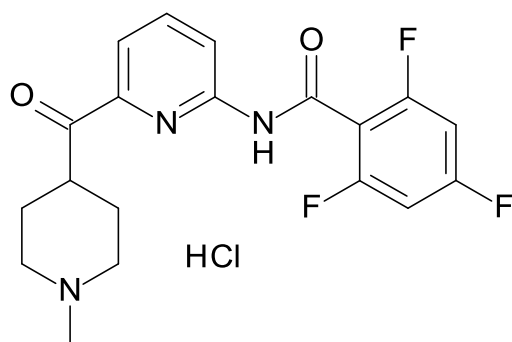
Una muestra de la Preparación 4, diclorhidrato de (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona dihidrato, se caracteriza por un patrón de XRPD mediante radiación CuK α que tiene picos de difracción (valores 2 θ), como se describe en la Tabla 1 a continuación y, en particular, que tiene picos de 8,3° en combinación con uno o más de los picos seleccionados del grupo que consiste en 16,6°, 23,5° y 33,7°; con una tolerancia para los ángulos de difracción de 0,2 grados.

Tabla 1: picos de difracción de rayos X de polvo del compuesto cristalino de la Preparación 4; diclorhidrato de (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona dihidrato

Pico	Ángulo (° θ) +/- 0,2°	Intensidad relativa (% del pico más intenso)
1	8,3	100,0 %
2	16,6	49,8 %
3	19,9	8,1 %
4	22,5	15,2 %
5	23,5	25,7 %
6	25,1	17,1 %
7	28,8	11,0 %
8	29,7	17,0 %
9	30,0	13,9 %
10	33,7	23,7 %

Preparación 5

Clorhidrato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida



Esquema 1, etapa E: a una suspensión de diclorhidrato de (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona dihidrato (10 g, 30,6 mmol) en clorobenceno (65 ml) se le carga 6 % p/p de NaOH acuoso (3 g, 75 mmol). La mezcla bifásica se calienta hasta 54 °C con agitación durante 30 min, la mezcla se deja separar durante 30 min y las capas se separan a 54 °C. La capa acuosa vuelve a extraer con clorobenceno (45 ml) a RT. Las capas orgánicas se combinan y se destilan al vacío a ~ 62 ml para obtener una solución de (6-aminopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanona. En un reactor separado se carga ácido 2,4,6-trifluorobenzoico (5,9 g, 1,1 eq, 33,7 mmol), DMF (62 mg, 0,85 mmol) y clorobenceno (32 ml), y la mezcla se calienta hasta 80 °C. A la mezcla calentada se le carga cloruro de tionilo (4,37 g, 37 mmol) durante 4 h a 80 °C. La mezcla se agita a 80 °C durante al menos 6 h, y se calienta hasta 100 °C durante al menos 6 h para purgar el gas de HCl residual. La solución de cloruro de ácido se enfría hasta RT y se transfiere a un reactor separado. La solución de cloruro de ácido se calienta hasta 100 °C y se carga con (6-aminopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanona durante 4 h. La suspensión resultante se agita durante 3 h adicionales a 100 °C y se enfría hasta RT. A la suspensión enfriada se le carga ACN (100 ml). La suspensión resultante se calienta hasta 80 °C durante 1 h y se enfría hasta RT durante 2 h. La suspensión resultante se agita adicionalmente a RT durante 1 h adicional y se filtra. La torta de filtro se lava con ACN (10 ml) a RT. Los sólidos recolectados se secan al vacío a 100 °C durante 16 h para obtener el compuesto del título (10,7 g, 85 % de rendimiento). MS (m/z): 378 (M+H).

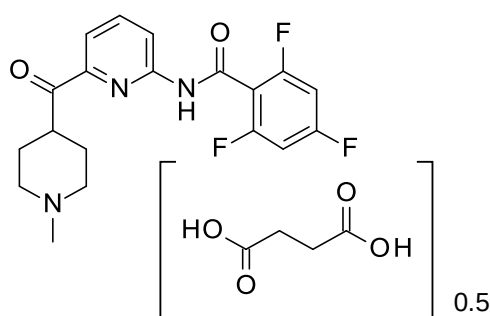
Procedimiento alternativo para la Preparación 5

A una suspensión de diclorhidrato de (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona dihidrato (10 g, 30,6 mmol) en clorobenceno (65 ml) se le carga

6 % p/p de NaOH acuoso (2,97 g, 74,4 mmol). La mezcla bifásica se calienta hasta 54 °C con agitación durante 30 minutos y las capas se separan durante 30 min. Las capas se separan a 54 °C. La capa acuosa vuelve a extraer con clorobenceno (45 ml) a RT. Las capas orgánicas se combinan y se destilan al vacío a ~ 62 ml para obtener una solución de (6-aminopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanona. En un reactor separado se carga ácido 2,4,6-trifluorobenzoico (5,9 g, 33,7 mmol), DMF (62 mg, 0,85 mmol) y clorobenceno (32 ml), y la mezcla se calienta hasta 80 °C. A la mezcla calentada se le carga cloruro de tionilo (4,4 g, 37 mmol) durante 4 h a 80 °C. La mezcla se agita a 80 °C durante al menos 6 horas y se calienta hasta 100 °C durante al menos 6 horas para purgar el gas de HCl residual. La solución de cloruro de ácido se enfría hasta RT y se transfiere a un reactor separado. La solución de cloruro de ácido se calienta hasta 100 °C, y a la solución se le carga (6-aminopiridin-2-il)(1-metilpiperidin-4-il)metanona durante 4 h. La suspensión resultante se agita durante 3 horas adicionales a 100 °C y se enfría hasta RT. A la suspensión enfriada se le carga ACN (100 ml). La suspensión resultante se calienta hasta 80 °C durante 1 h y se enfría hasta RT durante 2 h. La suspensión resultante se agita adicionalmente a RT durante 1 h adicional y los sólidos resultantes se recolectan mediante filtración. La torta de filtro se lava con ACN (10 ml) a RT. Los sólidos se secan al vacío a 100 °C durante 16 h para obtener el compuesto del título (10,7 g, 85 % de rendimiento). MS (m/z): 378 (M+H).

Preparación 6

Hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida



Esquema 1, etapa F: a un reactor se le carga clorhidrato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida (20 g, 48,4 mmol) y MTBE (202 ml). A la suspensión agitada a RT se le carga una solución de NaHCO₃ acuoso (8,13 g, 96,8

mmol de NaHCO_3 en 200 ml de agua) durante 1 h. La mezcla bifásica se separa y la capa acuosa se vuelve a extraer con MTBE (202 ml). Las capas orgánicas combinadas se destilan al vacío hasta un volumen final de ~ 200 ml. A la solución destilada se le carga SiO_2 (2 g), la mezcla resultante se agita durante 30 min a RT, se filtra y la torta de filtro se enjuaga con MTBE (10,8 ml). Al filtrado se le carga carbón (340 mg; alternatively, la solución se puede filtrar a través de un cartucho de carbón), y la mezcla resultante se agita a RT durante 30 min y se filtra a través de un filtro de 1-5 μm , seguido de un enjuague con MTBE (21,6 ml). El filtrado se destila al vacío hasta ~ 80 ml. A la solución concentrada se le carga etanol (114 ml) y la solución resultante se destila al vacío hasta ~ 84 ml. Las adiciones complementarias y las destilaciones de EtOH continúan hasta que el contenido de agua no sea superior a 1 % mediante análisis de Karl-Fischer, lo que proporciona una solución seca de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida. En un reactor separado se carga ácido succínico (3,03 g, 25,7 mmol) y EtOH (60 ml). La mezcla se agita y se calienta a 33 °C hasta que el ácido succínico se disuelve por completo.

La solución de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida se calienta hasta 55 °C. A la solución calentada se le carga una porción de la solución de ácido succínico en EtOH (alrededor de 1,0 l/kg). Luego, la solución resultante se siembra mediante la adición de 1 % en peso de hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida (200 mg). La suspensión resultante se agita durante 30 min y el resto del ácido succínico en solución de EtOH se carga a una velocidad constante durante 2 h. Los contenidos del reactor se agitan durante 30 min y se enfrían hasta RT, de manera lineal durante 2,5 horas. La suspensión resultante se agita a RT durante no menos de 3 h. La suspensión se filtra y los sólidos recolectados se lavan con EtOH (60 ml). Los sólidos se secan al vacío a 45 °C durante 16 h para obtener el compuesto del título (20,4 g, 85 % de rendimiento). MS (m/z): 378 (M+H). ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,59 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,84 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 2,08 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 2,38 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,89 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 3,70 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 9,4, 7,8 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,08 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 11,47 (s, 1H).

Procedimiento alternativo para la Preparación 6

Esquema 3, etapas D, E y F: a un reactor encamisado se le carga (6-bromo-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona (50 g, 137 mmol,) y tolueno (400 ml). Se agrega agua (250 ml), seguido de pélets de KOH (13,6 g, 206 mmol) y la mezcla se agita durante 3 h a RT. Los contenidos del reactor se filtran y se devuelven al reactor. La capa acuosa se drena y, si es necesario, la capa orgánica se trata con carbón activado para eliminar el color. La mezcla se concentra a 50 °C y se reduce la presión a ~ 150 ml. Se vuelve a agregar tolueno (225 ml) al reactor en atmósfera de nitrógeno y se agregan K₂CO₃ (28,5 g, 206 mmol), 2,4,6-trifluorobenzamida (26,5 g, 151 mmol) y agua (2,5 ml), y los contenidos se agitan a RT. A un matraz separado en atmósfera de nitrógeno se le carga tolueno (20 ml), Pd (OAc)₂ (154 mg, 0,68 mmol) y Xantphos (795 mg, 1,37 mmol), y los contenidos se agitan a RT durante 30 minutos. La solución resultante se transfiere al reactor y el reactor se calienta hasta 70 °C con agitación. Después de 5 h, se obtiene una muestra de la mezcla para análisis de HPLC IPC de NMT 0,1 % de (6-bromo-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona. Si no se alcanza la cantidad de (6-bromo-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona, la mezcla se agita 5 h adicionales y se vuelve a obtener una muestra. Si se cumple el IPC, la mezcla se agita durante 12 horas adicionales a 70 °C. Luego, los contenidos del reactor se enfrían hasta 45 °C. Se agrega agua (250 ml) y EtOAc (250 ml), y la mezcla se agita durante 1 h. Se detiene la agitación y las capas se separan. La capa acuosa se retira y se descarta. Se carga agua (250 ml) y la mezcla resultante se agita durante 1 h. Se detiene la agitación y las capas se separan. La capa acuosa se retira y se descarta. Se carga gel de sílice modificado con tiourea (5 g) y el reactor se calienta hasta 60 °C durante 8 h con agitación. Los contenidos del reactor se enfrían hasta RT. La solución se filtra y se devuelve al reactor. La torta de filtro de gel de sílice modificado con tiourea se enjuaga con EtOAc (150 ml) y el enjuague se devuelve al reactor. Si es necesario, se puede implementar un tratamiento con carbón activado para eliminar el color. La solución se hace pasar a través de un filtro de pulido para obtener una solución de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida.

La solución de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida se concentra a 50 °C a presión reducida hasta ~ 150 ml. Se carga EtOH (250 ml, desnaturalizado con tolueno) y los contenidos se concentran a 50 °C a presión reducida hasta ~ 150 ml. Esto se repite durante un total de 3 ciclos para lograr la eliminación adecuada de tolueno antes de una carga de tolueno final hasta un total

de 250 ml. La mezcla de tolueno resultante se calienta hasta 55 °C. En un recipiente separado se carga ácido succínico (8,6 g, 73 mmol) y EtOH (200 ml, desnaturalizado con tolueno). Los contenidos del recipiente se agitan hasta que se logra la disolución completa del ácido succínico. Se transfieren aproximadamente 30 ml de la solución de ácido succínico a la solución de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida y la solución resultante se agita a 55 °C. El hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida se agrega como cristales de semilla ya sea como un sólido o una suspensión en EtOH desnaturalizado con tolueno. El resto del ácido succínico en solución de EtOH desnaturalizado con tolueno se transfiere al reactor durante 1,5 h. Los contenidos del reactor se enfrían hasta RT durante 10 h. La suspensión resultante se puede moler en suspensión para controlar el tamaño de partícula. Si se muele en suspensión, los contenidos del reactor se pueden someter a una serie de ciclos térmicos mediante calentamiento hasta 60 °C y nuevamente enfriamiento hasta RT durante 4 h con agitación para controlar aún más la distribución del tamaño de partícula. La suspensión se filtra y se enjuaga con EtOH (100 ml, desnaturalizado con tolueno) y se seca a 40 °C a presión reducida durante 12 h para proporcionar el compuesto del título (43,9 g, 73 % de rendimiento). MS (m/z): 378 (M+H). Los sólidos secos luego se pueden moler a chorro para un mayor control del tamaño de partícula.

Descripción de métodos de elaboración de productos farmacológicos

En una forma de realización, el lasmiditan preparado mediante los procesos proporcionados en la presente se puede preparar adicionalmente como ciertas formas útiles de productos farmacológicos. En una forma de realización, tales formas de producto farmacológico están disponibles como comprimidos ovalados de liberación inmediata de 50 y 100 mg, grabados y recubiertos con película acuosa. El comprimido de 50 mg es un comprimido ovalado de color gris claro grabado con "4312" en un lado y "L-50" en el otro. El comprimido de 100 mg es un comprimido ovalado de color púrpura claro grabado con "4491" en un lado y "L-100" en el otro.

La siguiente fórmula unitaria se puede utilizar en la elaboración de comprimidos de lasmiditan. Las convenciones de denominación de ingredientes son de acuerdo con la USP.

Tabla 2. Fórmula unitaria para comprimidos de lasmiditan de 50 mg y 100 mg

Componente	Cantidad		Descripción
	50 mg	100 mg	
Núcleo del comprimido - Componentes intragranulares			
Hemisuccinato de lasmiditan ^a	57,824	115,65	Ingrediente activo
Base libre de lasmiditan	50	100	
Celulosa microcristalina ^a	30,86	61,71	Agente de relleno
Almidón pregelatinizado	7,500	15,00	Aglutinante
Croscarmelosa de sodio	5,630	11,26	Desintegrante
Laurilsulfato de sodio,	0,5600	1,120	Agente humectante
Agua Purificada ^b	-	-	Líquido de granulación
	(4,774) ^c	(9,548) ^c	
Núcleo del comprimido - Componentes extragranulares			
Croscarmelosa de sodio	7,880	15,76	Desintegrante
Estearato de magnesio	2,250	4,500	Lubricante
Peso del núcleo del comprimido:	117,3	234,5	
Recubrimiento con película			
Mezcla de color gris	3,519	- -	Colorante
Mezcla de color púrpura	- -	7,035	Colorante
Agua purificada ^d	- -	- -	Solvente
Peso total del comprimido:	120,8	241,5	

Notas de la Tabla 2:

a. Se utiliza un factor de conversión de sal de 0,86469 para calcular la cantidad de hemisuccinato de lasmiditan. La cantidad de celulosa microcristalina se puede ajustar en consecuencia para mantener el peso diana del comprimido.

b. El agua purificada se utiliza en la operación de granulación. La mayor parte del agua se elimina posteriormente durante la operación de secado.

c. Queda una pequeña cantidad de agua residual después del proceso de secado, que puede estar en forma de agua libre o como agua de hidratación asociada con la sustancia farmacológica.

d. El agua purificada se utiliza en la operación de la unidad de recubrimiento. La suspensión de recubrimiento comprende 20 % p/p de sólidos. Se pulveriza un recubrimiento suficiente para alcanzar un aumento de peso de 3 %. Esta agua se elimina durante la operación de la unidad de recubrimiento.

Elaboración de comprimidos:

Los comprimidos de lasmiditan se elaboran mediante un proceso de granulación húmeda de alto cizallamiento que se describe a continuación. Granulación húmeda de alto cizallamiento: el laurilsulfato de sodio se hace pasar a través de una pantalla de seguridad y se agrega al agua purificada para formar el líquido de granulación. La sustancia farmacológica lasmiditan y los excipientes a granular en húmedo (celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, croscarmelosa de sodio) se hacen pasar a través de una pantalla de seguridad y se combinan en el granulador. Los materiales se mezclan con el impulsor principal del granulador antes de la adición del líquido de granulación. La mezcla de polvo se granula en el granulador mediante la adición del líquido de granulación, mientras se mezcla el polvo. Una vez completada la adición de líquido, la granulación se concentra en húmedo para facilitar la distribución de líquido. La granulación se dimensiona de manera brusca al hacerse pasar a través de un molino de cono antes del secado.

Secado en lecho fluidizado: la granulación se seca en un secador de lecho fluidizado hasta que se alcanza un valor de humedad de (50 mg y 100 mg: NMT 7 %), medido por una pérdida gravimétrica en el método de secado, o a través de un método equivalente justificado científicamente. Los gránulos secos se hacen pasar a través de un molino de cono y se agregan a un tambor contenedor.

Mezcla final - Mezcla de polvo extragranular y lubricación de la mezcla final: la croscarmelosa de sodio extragranular se hace pasar a través de una pantalla de seguridad y se agrega a los gránulos molidos en seco en el tambor contenedor. Los materiales se mezclan en tambor. El estearato de magnesio extragranular se hace pasar a través de una pantalla de seguridad y se agrega al tambor contenedor. Los materiales se mezclan en tambor.

Compactación de comprimidos: la granulación mezclada se comprime en comprimidos a través de una máquina de compresión rotatoria. Los parámetros de compresión se seleccionan al comienzo de un lote para lograr el peso promedio del

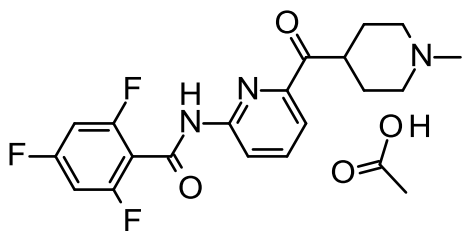
comprimido (n = 10) diana de (50 mg: 111,4 mg-123,2 mg, 100 mg: 222,8-246,2 mg) y la fuerza promedio para romper el comprimido (n = 10) de (50 mg: 4,1-13,7 kilopondios, 100 mg: 6,0-17,9 kilopondios). El peso promedio (n = 10) del núcleo del comprimido, la fuerza necesaria para romper el comprimido y el espesor del comprimido se evalúan durante el inicio y durante la operación de la unidad de compresión. La friabilidad del comprimido y el tiempo de desintegración del comprimido se evalúan al inicio de la compresión.

Recubrimiento con película del núcleo de los comprimidos: la mezcla de color (gris para los 50 mg y púrpura para los 100 mg) se hace pasar a través de una pantalla de seguridad y se mezcla con agua purificada para formar la suspensión de recubrimiento. Los comprimidos se recubren con película con la suspensión mediante el uso de pistolas de pulverización en un bombo de recubrimiento perforado. Se gira el bombo mientras se aplica la suspensión de recubrimiento a una velocidad controlada con atomización neumática, y se hace pasar aire de secado a través del lecho del comprimido para generar una temperatura de escape aceptable. Se rocía suficiente recubrimiento para lograr el porcentaje deseado de recubrimiento aplicado (50 mg y 100 mg: 2,0 % - 5,5 %). Los comprimidos recubiertos con película se inspeccionan para determinar la calidad visual después de completar la etapa de recubrimiento. Los comprimidos recubiertos con película se descargan en contenedores de almacenamiento a granel y se pueden clasificar (opcional).

Sistema de envase y cierre - Blísteres de dosis unitaria:

Los comprimidos de lasmiditan se proporcionan en cavidades de blíster individuales formadas a partir de una película laminada de policlorotrifluoroetileno (PCTFE)/polivinilcloruro (PVC) y selladas con material de tapa laminado con lámina de aluminio que contiene un recubrimiento de termosellado a base de PVC.

Preparación y descripción de acetato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida



La preparación de acetato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-

2-piridil]benzamida (también denominado acetato de lasmiditan) se realiza al colocar 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida (541 mg, 1,6 mmol) en acetato de isopropilo (5 ml) mientras se agita a 1000 rpm a temperatura ambiente. Se agrega ácido acético (100 µl). Un sólido blanco precipita fuera de la solución después de alrededor de dos minutos de agitación. La agitación se apaga después de 10 minutos, el sólido blanco se recolecta mediante filtración al vacío en papel Whatman y se seca en su lugar en corriente de aire durante 10 minutos para obtener el compuesto del título (650 mg, 92 % de rendimiento).

La estequiometría de contraíón se mide a través de resonancia magnética nuclear mediante el uso de un espectrómetro Agilent de 400 MHz. Se prepara una solución de muestra al disolver el acetato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida preparado (7,715 mg) y ácido maleico (5,949 mg), utilizado como estándar para otras mediciones, en DMSO-d₆ (aproximadamente 0,75 ml). Se adquiere un espectro de ¹³C desacoplado de ¹H de la muestra de 0-12 ppm mediante el uso de los siguientes parámetros: pulso de excitación de 90 grados, 64 barridos, retraso de relajación de 25 segundos y tiempo de adquisición de 4,5 segundos. Las resonancias para acetato a aproximadamente 1,9 ppm (3H) y para 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida a aproximadamente 7,8 ppm (1H) se integran para obtener áreas de 29094 y 9508, respectivamente. La relación molar de acetato con respecto a 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida se calcula al tomar la relación de estas áreas, lo que representa la diferencia en el recuento de protones para resonancia, de este modo se obtiene una relación molar observada de $29094/(3 \times 9508) = 1,02$ acetato: 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida. Ver, por ejemplo, la Figura 1 que muestra un espectro de ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) de acetato de lasmiditan que contiene ácido maleico (estándar interno). Este resultado proporciona evidencia experimental de que el ejemplo preparado de acetato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida es una sal de monoacetato.

Difracción de rayos X de polvo (XRPD) de

acetato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida

Los patrones de XRPD de sólidos cristalinos de acetato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida se obtienen en un difractómetro de

rayos X de polvo Bruker D4 Endeavor, equipado con una fuente CuK α y un detector Vantec, que funciona a 35 kV y 50 mA. La muestra se sometió a barrido entre 4 y 40 2 θ °, con un tamaño de etapa de 0,008 2 θ ° y una velocidad de barrido de 0,5 segundos/etapa, y con divergencia de 1,0 mm, antidispersión fija de 6,6 mm y ranuras de detección de 11,3 mm. El polvo seco se envasa en un soporte de muestra de cuarzo y se obtiene una superficie lisa al utilizar un portaobjetos de vidrio. Los patrones de difracción de la forma cristalina se recolectan a temperatura ambiente y humedad relativa. Las posiciones de los picos del cristal se determinan en MDI-Jade después de un cambio de patrón completo basado en un estándar interno NIST 675 con picos a 8,853 y 26,774 2 θ °. En la técnica de la cristalografía se conoce bien que, para cualquier forma cristalina dada, las intensidades relativas de los picos de difracción pueden variar debido a la orientación preferida que resulta de factores, tales como el hábito y la morfología cristalina. Cuando los efectos de la orientación preferida están presentes, las intensidades de los picos se alteran, pero las posiciones características de los picos del polimorfo no cambian. Véase, por ejemplo, The United States Pharmacopeia #23, National Formulary #18, páginas 1843-1844, 1995. Además, en la técnica de la cristalografía se sabe también que, para cualquier forma cristalina dada, las posiciones de los picos angulares pueden variar ligeramente. Por ejemplo, las posiciones de los picos pueden cambiar debido a una variación en la temperatura en la que se analiza una muestra, el desplazamiento de la muestra o la presencia o ausencia de un estándar interno. En el presente caso, se presume que una variabilidad de la posición del pico de $\pm 0,2$ 2 θ ° tendrá en cuenta estas potenciales variaciones sin obstaculizar la identificación inequívoca de la forma cristalina indicada. La confirmación de una forma cristalina se puede hacer en función de cualquier combinación única de picos distintivos.

Una muestra preparada de sal cristalina de acetato se caracteriza por un patrón de XRPD mediante el uso de radiación CuK α que tiene picos de difracción (valores 2-zeta) como se describe en la Tabla 3 a continuación y, en particular, que tiene picos de 26,2 en combinación con uno o más de los picos seleccionados del grupo que consiste en 20,4, 14,0 y 17,9; con una tolerancia para los ángulos de difracción de 0,2 grados.

Tabla 3. Picos de difracción de rayos X de polvo de sal cristalina de acetato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida

acetato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida		
Pico	Ángulo (°2-zeta) +/- 0,2 °	Intensidad relativa (% del pico más intenso)
1	8,2	40,4 %
2	9,7	29,6 %
3	12,0	35,8 %
4	14,0	65,0 %
5	16,9	43,8 %
6	17,9	63,2 %
7	20,4	70,5 %
8	23,3	30,6 %
9	24,3	43,9 %
10	26,2	100,0 %

Solubilidad del acetato de lasmiditan y uso en formulaciones para inyección subcutánea:

Se descubrió que el acetato de lasmiditan es sorprendentemente superior a muchas formas de sal alternativas para la preparación de una formulación subcutánea para administrar una dosis de lasmiditan en un volumen mínimo en un fluido casi fisiológico. Se descubrió que el acetato de lasmiditan permite una dosis diana deseada de alrededor de 50 mg en un volumen mínimo menor o igual a alrededor de 1 ml, al mismo tiempo que logra un pH diana deseado cercano al neutro, y además es relativamente isotónico, y física y químicamente estable. Al usar hemisuccinato de lasmiditan se determinó mediante experimentos que lograr >50 mg/ml de solubilidad, a un pH cercano al neutro, era difícil sin usar cosolventes. Para las determinaciones de solubilidad, se prepara un amortiguador de 10 mmol con un ácido y una sal respectivos, y el pH se ajusta al cambiar la relación ácido/sal. El exceso de sólido se equilibra a RT durante la noche, y la concentración de la solución se analiza mediante HPLC y el sólido se caracteriza por XRPD. Por el contrario, para el acetato de lasmiditan se descubrió que se puede lograr una solubilidad de >50 mg/ml, a un pH cercano al neutro, sin ajustar el pH.

Tabla 4:

Solubilidad del acetato de lasmiditan en amortiguador de acetato, citrato o fosfato. Se prepara un amortiguador de 10 mmol con el ácido y la sal respectivos, y el pH se ajusta al cambiar la relación ácido/sal. Todo el soluto agregado se convirtió en una solución para formar una solución viscosa.

Medio amortiguador	Forma sólida	pH (antes)	pH (después)	Solubilidad (Eq. de base libre mg/ml)
Acetato	Acetato de lasmiditan	3,69	6,25	>441
Acetato	Acetato de lasmiditan	4,05	6,41	>430
Acetato	Acetato de lasmiditan	4,4	6,31	>412
Acetato	Acetato de lasmiditan	5,09	6,50	>430
Acetato	Acetato de lasmiditan	5,71	6,56	>486

Citrato	Acetato de lasmiditan	2,5	5,60	>300
Citrato	Acetato de lasmiditan	3,84	5,72	>300
Citrato	Acetato de lasmiditan	4,99	6,23	>300
Citrato	Acetato de lasmiditan	5,96	6,24	>300
Fosfato	Acetato de lasmiditan	8,24	6,42	>300

Se descubrió que el acetato de lasmiditan sorprendentemente demuestra una combinación altamente ventajosa de propiedades farmacéuticas. El acetato de lasmiditan permite que la solubilidad deseada proporcione formulaciones de alta concentración que tengan un volumen de dosis menor o igual a alrededor de 1 ml, para las dosis unitarias deseadas, lo cual es crucial para aplicaciones clínicas, tales como el uso en dispositivos autoinyectores disponibles. Además, la disolución de acetato de lasmiditan a 50 mg/ml da como resultado un pH cercano al neutro (pH de aproximadamente 6,8), isotónico y estable durante al menos 2 meses. El acetato de lasmiditan demuestra una solubilidad significativamente mayor que la sal de hemisuccinato de lasmiditan con un perfil de pH deseable, y permite la administración de las dosis unitarias requeridas en volúmenes de alrededor de 1 ml o menos.

Estos resultados indican que el acetato de lasmiditan permite una solución acuosa de lasmiditan sorprendentemente de alta concentración, con propiedades farmacéuticas útiles para la administración parenteral clínica, tal como la inyección subcutánea. Las actividades farmacológicas del lasmiditan están bien establecidas (Curto, M. et al. *Profiling lasmiditan as a treatment option for migraine*. Expert Opinion on Pharmacotherapy (2020), volumen 21, edición 2, páginas 147-153). Preferentemente, la inyección subcutánea se administra mediante jeringa precargada o autoinyector, por lo que se utilizan dispositivos conocidos por las personas del oficio de nivel medio (ver, por ejemplo, Stauffer VL, et al., *Comparison between prefilled syringe and autoinjector devices on patient-reported experiences and pharmacokinetics in galcanezumab studies*., Patient Prefer Adherence. (2018) 12:1785-1795, y van den Bemt BJB, et al., *A portfolio of biologic self-injection devices in rheumatology: how patient involvement in device design can improve treatment experience*., Drug Deliv. (2019), 26(1):384-392). Estos formatos proporcionan una dosis fija, sin medición por parte del paciente, lo que proporciona precisión y seguridad

de la dosis, y al mismo tiempo permite la autosuficiencia del paciente. El uso de la sal de acetato de lasmiditan para el tratamiento agudo del ataque de migraña en formatos tales como autoinyectores proporciona herramientas mejoradas para pacientes institucionales, tales como aquellos en entornos de emergencia hospitalaria, donde el uso de comprimidos por parte del paciente se ve afectado por el ataque de migraña y las náuseas y vómitos asociados, y los pacientes y/o los profesionales prefieren una forma inyectable mejorada de lasmiditan. Se espera que las formulaciones parenterales de acetato de lasmiditan proporcionen una liberación inmediata, lo que permite un tiempo rápido para el inicio de la acción y, preferentemente, pueden permitir un tiempo de eficacia más corto en relación con las formas de dosis orales cuando se usan a pedido al comienzo de un ataque de migraña.

Desde el punto de vista clínico, proporcionar formulaciones de lasmiditan para inyección a pH neutro y fisiológico (aproximadamente 6,0-7,5), e isotónico con fluido fisiológico (por ejemplo, 280 a 300 mosm/kg), es altamente deseable y se considera que minimiza la probabilidad de dolor por la inyección y/o la irritación de tejidos, por ejemplo. Alcanzar volúmenes de inyección de alrededor de 1 ml o menos permite el uso de tecnologías de inyectores disponibles, tales como los autoinyectores, y proporciona una mejor inyección y experiencias de administración para los pacientes con respecto al momento de la inyección y/o el dolor de la inyección, por ejemplo. Desde el punto de vista clínico, permitir el uso de jeringas precargadas, bolígrafos y/o tecnologías de autoinyectores es significativo para los pacientes con migraña, ya que estos dispositivos son fáciles de usar durante los ataques de migraña cuando los pacientes suelen estar afligidos al momento del uso del producto. Además, permitir el uso de jeringas precargadas, bolígrafos y/o tecnologías de autoinyectores es significativo desde el punto de vista clínico porque estos instrumentos brindan acceso portátil al medicamento, en cualquier momento, que es fácilmente accesible en la vida cotidiana, en donde un ataque de migraña puede ocurrir en cualquier momento.

La siguiente fórmula unitaria se puede utilizar en la elaboración de una solución de lasmiditan para inyección.

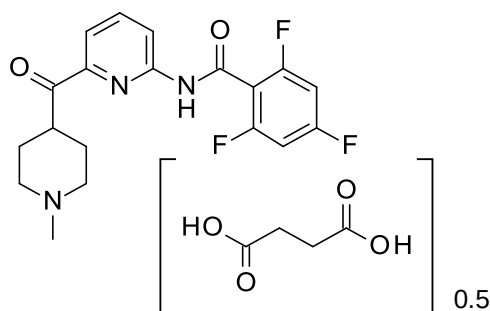
Tabla 5. Fórmula unitaria para solución de lasmiditan de 50 mg en un autoinyector

Componente	Cantidad	Descripción
	(mg/autoinyector)	

Lasmiditan	50,00	Ingrediente activo
Acetato de lasmiditan	57,96	
Solución de ácido acético (10 %)	Suficiente para ajustar el pH si es necesario	Ajuste del pH
Solución de hidróxido de sodio (10 %)	Suficiente para ajustar el pH si es necesario	Ajuste del pH
Agua para inyección	q.s. a 1 ml	Solvente

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula:



que comprende las siguientes etapas:

- i.) Tratamiento de ácido piperidina-4-carboxílico en condiciones de aminación reductora que comprende formaldehído y ácido fórmico en agua con tratamiento posterior con HCl acuoso seguido de destilación de agua y adición de acetonitrilo, con dilución/destilación repetida hasta que el contenido de agua no sea superior a 0,2 % mediante análisis de Karl-Fischer, para obtener clorhidrato de ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico sólido;
- ii.) Tratamiento de clorhidrato de ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico con un agente de cloración, tal como cloruro de tionilo en clorobenceno para obtener cloruro de ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico;
- iii.) Tratamiento de cloruro de ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico con N,N-dietilamina en clorobenceno que contiene trietilamina con el posterior lavado de base y el posterior tratamiento con HCl acuoso en isopropanol para obtener clorhidrato de N,N-dietil-1-metil-piperidina-4-carboxamida hidrato sólido;
- iv.) Tratamiento del clorhidrato de N,N-dietil-1-metil-piperidina-4-carboxamida hidrato con una base mineral, tal como NaOH acuoso en un solvente no polar, tal como metil-ter-butil éter con el posterior lavado

con agua, separación de fases y destilación del solvente orgánico hasta que el contenido de agua no sea superior a 0,1 % en peso mediante análisis de Karl Fischer para obtener N,N-dietil-1-metil-piperidina-4-carboxamida;

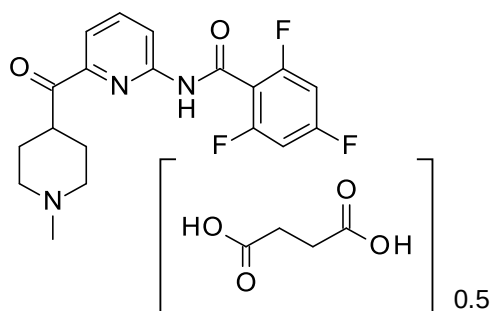
- v.) Tratamiento posterior de N,N-dietil-1-metil-piperidina-4-carboxamida con (6-bromo-2-piridil)litio en un solvente orgánico no polar, tal como metil-ter-butyl éter con la posterior extracción de la mezcla resultante con agua y un solvente orgánico adecuado, tal como *n*-butanol, separación de fases y destilación repetida del solvente orgánico hasta que el contenido de agua no sea más de 0,2 % en peso mediante análisis de Karl-Fischer, para obtener (6-bromo-2-piridil)- (1-metil-4-piperidil)metanona;
- vi.) Tratamiento de (6-bromo-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona con HBr acuoso y la posterior extracción con *n*-butanol seguido de destilación repetida del solvente orgánico hasta que el contenido de agua no sea superior a 0,3 % mediante análisis de Karl-Fischer, para obtener bromhidrato de (6-bromo-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona sólido;
- vii.) Tratamiento de bromhidrato de (6-bromo-2-piridil-1-metil-4-piperidil)metanona con una solución de NH₃ en etilenglicol en presencia de catalizador Cu₂O a alrededor de 80 °C durante alrededor de 2 h, con posteriores lavados con agua, NaCl acuoso saturado y 20 % de NaOH acuoso y la posterior extracción con un solvente aprótico no polar, tal como metil-ter-butyl éter, separación de fases y tratamiento de la fase orgánica con 5 % en peso de carbón;
- viii.) Filtración de la mezcla anterior, dilución con un solvente alcohólico polar adecuado, tal como isopropanol, y destilación repetida del solvente orgánico hasta que el contenido de agua no sea superior a 0,2 % mediante análisis de Karl-Fischer, con el posterior tratamiento del residuo resultante con isopropanol, agua y 20 % en peso de HCl, en

donde la concentración de agua de la suspensión resultante es de al menos 2 %, filtración de la suspensión resultante y secado al vacío a 40 °C durante 16-24 h para obtener diclorhidrato de (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona dihidrato sólido;

- ix.) Tratamiento del diclorhidrato de (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona dihidrato en clorobenceno con 6 % en peso/peso de NaOH en agua a alrededor de 54 °C durante alrededor de 30 min, con la posterior separación de fases y destilación al vacío de la solución acuosa para obtener (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona;
- x.) Tratamiento posterior de (6-amino-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona con cloruro de ácido 2,4,6-trifluorobenzoico en clorobenceno a alrededor de 100 °C durante alrededor de 4 h, con el posterior enfriamiento, carga con acetonitrilo y calentamiento de la suspensión resultante hasta 80 °C durante alrededor de 1 hora, y la posterior recolección del sólido resultante mediante filtración, para obtener clorhidrato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida;
- xi.) Tratamiento de clorhidrato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida con solución acuosa saturada de Na_2CO_3 en metil-ter-butilo éter;
- xii.) Tratamiento de la mezcla de la etapa xi anterior con SiO_2 con la posterior filtración, tratamiento con carbón, filtración y evaporación, dilución con etanol y destilación hasta que el contenido de agua no sea superior a 1 % mediante análisis de Karl-Fischer, para obtener 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida;
- xiii.) Tratamiento de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida en etanol con una solución de 0,5 equivalentes de ácido succínico en etanol a alrededor de 55 °C durante no menos de 3

h a RT, y la posterior recolección del sólido mediante filtración, para obtener hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida sólido.

2. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula:



que comprende las siguientes etapas:

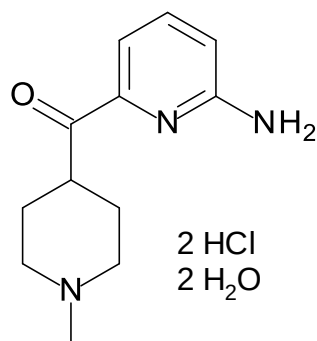
- i.) Tratamiento de ácido piperidina-4-carboxílico en condiciones de aminación reductora que comprende formaldehído y ácido fórmico en agua con tratamiento posterior con HCl acuoso seguido de destilación de agua y adición de acetonitrilo, con dilución/destilación repetida hasta que el contenido de agua no sea superior a 0,2 % mediante análisis de Karl-Fischer, para obtener clorhidrato de ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico sólido;
- ii.) Tratamiento de clorhidrato de ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico con un agente de cloración, tal como cloruro de tionilo en clorobenceno para obtener cloruro de ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico;
- iii.) Tratamiento de cloruro de ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico con N,N-dietilamina en clorobenceno que contiene trietilamina con el posterior lavado de base y el posterior tratamiento con HCl acuoso en isopropanol para obtener clorhidrato de N,N-dietil-1-metil-piperidina-4-carboxamida hidrato sólido;

- iv.) Tratamiento del clorhidrato de N,N-dietil-1-metil-piperidina-4-carboxamida hidrato con una base mineral, tal como NaOH acuoso en un solvente no polar, tal como metil-ter-butil éter con el posterior lavado con agua, separación de fases y destilación del solvente orgánico hasta que el contenido de agua no sea superior a 0,1 % en peso mediante análisis de Karl Fischer para obtener N,N-dietil-1-metil-piperidina-4-carboxamida;
- v.) Tratamiento posterior de N,N-dietil-1-metil-piperidina-4-carboxamida con (6-bromo-2-piridil)litio en un solvente orgánico no polar, tal como metil-ter-butil éter con la posterior extracción de la mezcla resultante con agua y un solvente orgánico adecuado, tal como *n*-butanol, separación de fases y destilación repetida del solvente orgánico hasta que el contenido de agua no sea más de 0,2 % en peso mediante análisis de Karl-Fischer, para obtener (6-bromo-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona;
- vi.) Tratamiento de (6-bromo-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona con HBr acuoso y la posterior extracción con *n*-butanol seguido de destilación repetida del solvente orgánico hasta que el contenido de agua no sea superior a 0,3 % mediante análisis de Karl-Fischer, para obtener bromhidrato de (6-bromo-2-piridil)-(1-metil-4-piperidil)metanona sólido;
- vii.) Tratamiento de bromhidrato de (6-bromo-2-piridil-1-metil-4-piperidil)metanona en una mezcla bifásica de agua y tolueno con KOH sólido durante alrededor de 3 h con la posterior separación de la capa orgánica y la evaporación del solvente para obtener (6-bromo-2-piridil-1-metil-4-piperidil)metanona;
- viii.) Tratamiento de (6-bromo-2-piridil-1-metil-4-piperidil)metanona con 2,4,6-trifluorobenzamida en tolueno que contiene K_2CO_3 , agua, $Pd(OAc)_2$ y Xantphos a alrededor de 70 °C durante alrededor de 12 h, hasta que el contenido de (6-bromo-2-piridil)-(1-metil-4-

piperidil)metanona no sea superior a 0,1 % mediante HPLC, con la posterior dilución de la mezcla de reacción con agua y EtOAc, el posterior tratamiento con gel de sílice modificado con tiourea a 60 °C durante alrededor de 8 h, con la posterior filtración para obtener una solución de 2,4,6-trifluoro-N-[6- (1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida;

- ix.) Tratamiento de una solución de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil] benzamida en EtOAc con una solución de alrededor de 0,5 equivalentes de ácido succínico disuelto en EtOH a 55 °C durante alrededor de 3 horas, con el posterior enfriamiento hasta RT durante alrededor de 10 h, y la recolección de los sólidos resultantes mediante filtración, para obtener hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonilo)-2-piridil]benzamida.
3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde las reacciones se realizan mediante metodología de procesamiento por lotes.
 4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el lote producido está a escala de proceso.
 5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el lote producido es al menos 1 kilogramo.
 6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el lote producido es al menos 10 kilogramos.
 7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el lote producido es al menos 100 kilogramos.
 8. Un comprimido producido mediante el proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el comprimido comprende 50 mg de hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida.
 9. Un comprimido producido mediante el proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el comprimido comprende 100 mg de hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida.

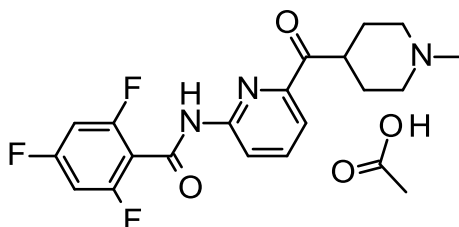
10. Un compuesto de la Fórmula:



11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 que es cristalino.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo mediante radiación CuK α que tiene un pico intenso en un ángulo de difracción 2-zeta de 8,3° en combinación con uno o más de los picos seleccionados del grupo que consiste en 16,6°, 23,5° y 33,7° ($\pm$ 0,2°, respectivamente).

13. Un compuesto de la Fórmula:



14. Una forma cristalina del compuesto de acuerdo con la reivindicación 13.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo mediante radiación CuK α que tiene un pico intenso en un ángulo de difracción 2-zeta de 26,2° en combinación con uno o más de los picos seleccionados del grupo que consiste en 20,4°, 14,0° y 17,9° ($\pm$ 0,2°, respectivamente).

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15 con uno o más portadores, diluyentes o excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico.
17. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16 que comprende además ácido acético.
18. Un método para tratar la migraña en un paciente, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15.
19. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15 para su uso en tratamiento.
20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15 para su uso en el tratamiento de la migraña.

RESUMEN

Las formas de realización de la presente invención proporcionan procesos y un intermediario para la preparación a gran escala de hemisuccinato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida, y formulaciones y formas de producto elaboradas mediante estos procesos. Las formas de realización de la presente invención proporcionan además la preparación de acetato de lasmiditan, sal de acetato de 2,4,6-trifluoro-N-[6-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-2-piridil]benzamida, y/o composiciones farmacéuticas de este, y/o usos del acetato de lasmiditan, y formulaciones de este, en la administración subcutánea de fármacos.

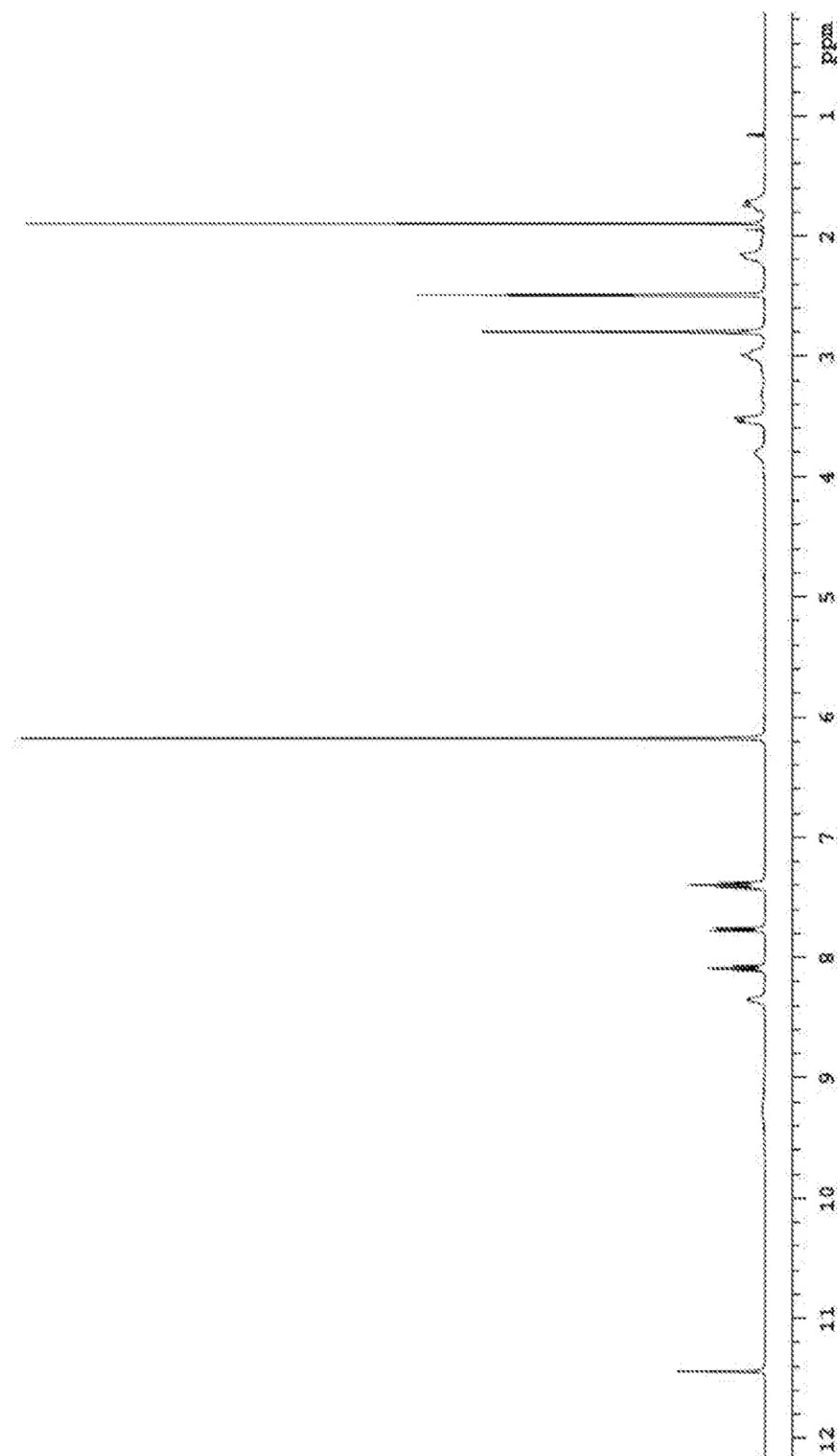


Figura **1**