

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 166**

51 Int. Cl.:

C07D 265/30 (2006.01)

C07C 217/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2011 E 11718804 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015 EP 2558437**

54 Título: **Métodos para producir sales de viloxazina y polimorfos novedosos de las mismas**

30 Prioridad:

12.04.2010 US 323151 P

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

26.11.2015

73 Titular/es:

**SUPERNUS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1550 East Gude Drive
Rockville, MD 20850, US**

72 Inventor/es:

**LIANG, LIKAN;
BHATT, PADMANABH P.;
DAIN, DAVID;
TAQUET, JEAN-PHILIPPE;
PECHENOV, ALEKSANDR;
TCHESNOKOV, ALEXEI y
MARIAUX, REYNOLD**

74 Agente/Representante:

GARCÍA-CABRERIZO Y DEL SANTO, Pedro

ES 2 552 166 T3

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

DESCRIPCIÓN

Métodos para producir sales de viloxazina y polimorfos novedosos de las mismas.

5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Estados Unidos 61/323.151 presentada el 12 de abril de 2001, cuyo contenido se incorpora en su totalidad.

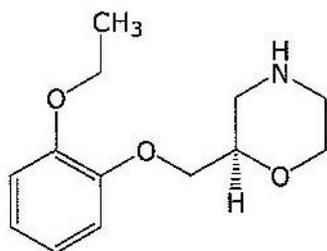
10 CAMPO

Se describen en el presente documento métodos para mejorar la producción de principios farmacéuticos activos ("API") tales como viloxazina, que incluyen métodos que tienen rendimientos aumentados y que producen cantidades disminuidas de impurezas. Esta divulgación describe adicionalmente y caracteriza las sales de API, tal como clorhidrato de viloxazina, incluyendo polimorfos novedosos de las mismas.

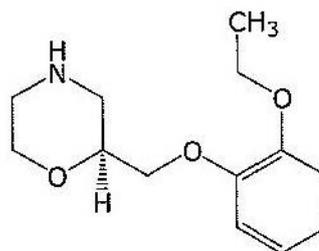
15 como clorhidrato de viloxazina, incluyendo polimorfos novedosos de las mismas.

ANTECEDENTES

20 La viloxazina ((R,S)-2-[(2-etoxifenoxi)metil]morfolina) en un derivado de morfolina bicíclico, N° CAS asignado 46817-91-8 (CAS N° 35604-67-2 para la sal de HCl). Se caracteriza por la fórmula $C_{13}H_{19}NO_3$, con una masa molecular de 237,295 g/mol. La viloxazina tiene dos estereoisómeros, isómero (S)-(-) y (R)-(+), que tienen las siguientes estructuras químicas:



Fórmula 1



Fórmula 2

25 Se sabe que la viloxazina tiene diversos usos farmacológicos deseables, incluyendo el tratamiento de la depresión, enuresis nocturna, narcolepsia, trastorno del sueño y alcoholismo, entre otros. *In vivo*, la viloxazina actúa como un inhibidor selectivo de la recaptación de norepinefrina ("NRI"). Entre los dos estereoisómeros, se sabe que el isómero (S)-(-) cinco veces más activo farmacológicamente que el isómero (R)-(+). Véase, por ejemplo, "Optical Isomers of 2-(2-ethoxyphenoxymethyl)tetrahydro-1,4 oxazine(viloxazine) and Related Compounds" (Journal of Medicinal Chemistry, 9 de enero, 1976, 19(8); 1074) en el que se describe que se prepararon los isómeros ópticos de 2-(2-etoxifenoximetil)tetrahydro-1,4-oxazina (viloxazina) y 2-(3-metoxifenoximetil)tetrahydro-1,4-oxazina y se les asignaron configuraciones absolutas. La síntesis de los isómeros ópticos de análogos de viloxazina de configuración conocida se consiguió por resolución de los isómeros de 4-bencil-2-(p-toluensulfoniloximetil)tetrahydro-1,4-oxazina intermedios.

30 Se conocen en la técnica algunos métodos insatisfactorios para sintetizar viloxazina. Por ejemplo, como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 3.714.161, la viloxazina se prepara haciendo reaccionar etoxifenol con epiclorhidrina para proporcionar el epóxido intermedio 1-(2-etoxifenoxi)-2,3-epoxipropano. Después, este epóxido intermedio se trata con bencilamina seguida de cloruro de cloroacetilo. Después, la morfolina resultante se reduce por hidruro de litio-aluminio y después por hidrogenación catalizada por Pd/C para producir una base libre de viloxazina.

45 Aún otra síntesis insatisfactoria de viloxazina se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.712.890, que describe un proceso para preparar HCl de viloxazina, en el que el epóxido intermedio, 1-(2-etoxifenoxi)-2,3-epoxipropano, se hace reaccionar con sulfato ácido de 2-aminoetilo en etanol en presencia de hidróxido de sodio para formar una base libre de viloxazina. El producto se extrae con dietiléter de la solución acuosa obtenida mediante la evaporación del disolvente en la mezcla de reacción después de añadir agua al residuo. El extracto etéreo se seca sobre un agente de secado y el disolvente se elimina. La sal de HCl de viloxazina se obtiene finalmente al disolver el residuo anterior en isopropanol, el HCl acuoso concentrado y el acetato de etilo seguido de filtración.

50 Los métodos anteriores para sintetizar viloxazina padecen varias deficiencias, tal como bajo rendimiento de reacción y una cantidad inaceptablemente grande de impurezas en el producto resultante. La eliminación eficaz o retirada de impurezas, especialmente aquellas impurezas que poseen genotoxicidad u otras toxicidades, es crítica para hacer

seguros los productos farmacéuticos. Por ejemplo, ciertos reactivos tradicionalmente utilizados en la preparación de HCl de viloxazina, tal como epiclorhidrina y sulfato ácido de 2-aminoetilo, presentan un problema especial debido a su toxicidad. Existe la necesidad de métodos eficaces para eliminar o limitar las impurezas perjudiciales a un nivel que sea apropiado y seguro de acuerdo con estándares y criterios médicos razonables modernos. Por consiguiente, existe una necesidad continua y no satisfecha de métodos nuevos y mejorados para fabricar viloxazina y sus diversas sales para producir cantidades adecuadas de API farmacológicamente deseable con control predecible y viable de impurezas.

El control polimorfo también es un aspecto importante para producir API y sus sales relacionadas que se utilizan en productos farmacéuticos. Sin embargo, no se han desvelado previamente polimorfos de HCl de viloxazina. Por lo tanto, existe la necesidad de formas polimórficas nuevas de viloxazina que tengan propiedades farmacológicas mejoradas.

El documento US 3.712.890 se refiere a un proceso para preparar 2-ariloximetil morfolinas.

Y. Jinbo y col., J. Med. Chem. 1994, 37, 2791-2796 se refiere a la síntesis y actividad antibacteriana de agentes antibacterianos de quinolona tetracíclica incorporados en tiazolopirazina.

P.J. Ouhabi y col., Acta Cryst. (1990), C46, 2160-2162 se refiere a un clorhidrato de viloxazina.

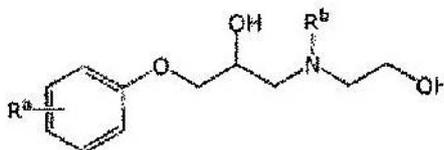
RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporcionan en el presente documento métodos nuevos y mejorados para fabricar viloxazina y sus diversas sales, así como también compuestos relacionados con viloxazina, tales como productos de reacción intermedios novedosos de acuerdo con la reivindicación 1. En particular, los métodos en el presente documento proporcionan un API sustancialmente puro de HCl de viloxazina mientras que evitan las impurezas indeseables. Los métodos se proporcionan adicionalmente para sintetizar, separar, identificar y caracterizar polimorfos novedosos de viloxazina. Además se proporcionan métodos para síntesis e identificación y caracterización de intermedios novedosos de viloxazina, así como también para algunos metabolitos importantes y precursores de metabolitos de viloxazina.

En una realización ejemplar, el método de la invención proporciona una composición sustancialmente pura adecuada para su uso como un principio farmacéutico activo, consistiendo la composición esencialmente de viloxazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y comprendiendo menos de aproximadamente de 1,5 µg de cualquier impureza genotóxica por dosis diaria humana esperada. En otra realización ejemplar, la composición obtenida por el método de la invención comprende menos de 0,5 µg de cualquier impureza genotóxica por dosis diaria humana esperada.

En una realización adicional, la invención proporciona un método para fabricar viloxazina a través de un proceso de 3 etapas, en el que en la primera etapa se hacen reaccionar 2-etoxifenol y epiclorhidrina para producir 1-(2-etoxifenoxi)-2,3-epoxipropano (Epóxido 1); en la segunda etapa, 1-(2-etoxifenoxi)-2,3-epoxipropano (Epóxido 1) se convierte en una base de viloxazina que se convierte adicionalmente en sal de viloxazina, y en la tercera etapa la sal de viloxazina se purifica/recristaliza y se preparan diversas formas polimórficas de sal de viloxazina.

De acuerdo con la reivindicación 1, la invención proporciona un compuesto de acuerdo con la siguiente fórmula:



en la que R^a es un grupo ariloxi sustituido o sin sustituir o un grupo alcoxi sustituido o sin sustituir.

En aún otra realización, la invención proporciona un método para fabricar viloxazina haciendo reaccionar 1-(2-etoxifenoxi)-2,3-epoxipropano con sulfato ácido de 2-aminoetilo en una solución con un gran exceso de una base. En una variación adicional de la realización, se añade la base a la mezcla de reacción de una manera gradual.

En aún otra realización, el método de la invención proporciona una composición que comprende polimorfo de clorhidrato de viloxazina Forma A, teniendo el polimorfo un espectro de difracción de polvo de rayos X y un espectro infrarrojo Raman como se ilustra en la figura 6 y la figura 9.

En una realización diferente, el método de la invención proporciona una composición que comprende polimorfo de clorhidrato de viloxazina Forma B, teniendo el polimorfo un espectro de difracción de polvo de rayos X y un espectro

infrarrojo Raman como se ilustra en la figura 7 y la figura 10.

En aún otra realización, el método de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende polimorfo de clorhidrato de viloxazina Forma A, polimorfo Forma B, o una combinación de los mismos.

5 Pueden entenderse características adicionales haciendo referencia a los dibujos adjuntos, que deben leerse junto con la siguiente descripción detallada y ejemplos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

10 La figura 1 ilustra esquemáticamente la preparación de 1-(2-etoxifenoxi)-2,3-epoxipropano ("Epóxido 1") de acuerdo con la primera etapa ("Etapa I") de una síntesis ejemplar de viloxazina.

15 La figura 2 ilustra esquemáticamente la preparación de 1-(2-etoxifenoxi)-2,3-epoxipropano ("Epóxido 1") de acuerdo con la primera etapa ("Etapa I") de otra síntesis ejemplar de viloxazina (bifásica).

20 La figura 3 ilustra esquemáticamente la preparación de viloxazina ("Etapa IIa") y la preparación de clorhidrato de viloxazina ("Etapa IIb"), así como también su purificación ("Etapa III") de acuerdo con otra realización ejemplar de la misma.

La figura 4 ilustra esquemáticamente la preparación de viloxazina y sus sales a través del "Diol 1" de acuerdo con otra realización ejemplar de la misma (Bn = bencilo, Et = etilo).

25 La figura 5 ilustra esquemáticamente la ciclación del Diol 1, así como también algunas reacciones secundarias de la misma.

La figura 6 muestra un patrón XRPD de HCl de Viloxazina, Forma A.

30 La figura 7 muestra un patrón XRPD de HCl de Viloxazina, Forma B.

La figura 8 muestra un patrón XRPD de HCl de Viloxazina recristalizada, Forma A.

La figura 9 muestra un espectro de Raman de HCl de viloxazina, Forma A.

35 La figura 10 muestra un espectro de Raman de HCl de viloxazina, Forma B.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

40 Se proporcionan en el presente documento métodos nuevos y mejorados para la fabricación de composiciones sustancialmente puras de viloxazina y sales farmacéuticamente aceptables y polimorfos de la misma con control mejorado de impurezas para proporcionar así materiales adecuados para aplicaciones farmacéuticas.

45 Para conveniencia y sin poner ninguna limitación de la misma, los métodos de fabricación de viloxazina se han separado en diversas etapas, estando cada etapa desvelada en el presente documento en una multiplicidad de realizaciones no limitantes. Estas etapas comprenden la Etapa 1, durante la cual se hacen reaccionar 2-etoxifenol y epiclorhidrina para producir 1-(2-etoxifenoxi)-2,3-epoxipropano (Epóxido 1); Etapa 2, durante la cual 1-(2-etoxifenoxi)-2,3-epoxipropano (Epóxido 1) se convierte en una base de viloxazina que se convierte adicionalmente en sal de viloxazina; y la Etapa 3, durante la cual la sal de viloxazina se purifica/recristaliza, y se preparan diversas formas polimórficas de sal de viloxazina.

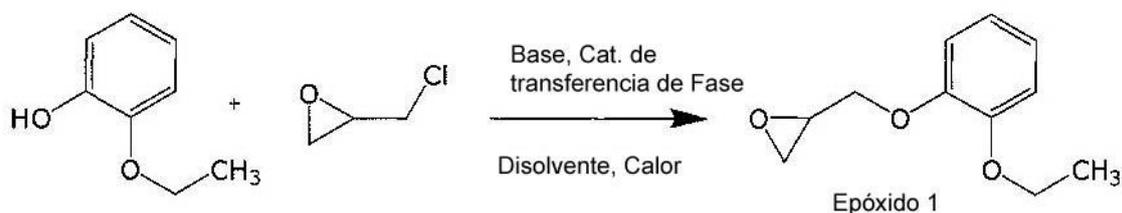
50 Las etapas que se han mencionado anteriormente se considerarán a continuación en más detalle.

55 El proceso de la Etapa 1 puede realizarse ventajosamente en presencia de un catalizador de transferencia de fase para proporcionar un rendimiento casi cuantitativo de 1-(2-etoxifenoxi)-2,3-epoxipropano. Como alternativa, el proceso puede hacer uso de un catalizador de Finkelstein descrito en más detalle a continuación. Adicionalmente, la reacción puede tener lugar sin el uso del catalizador.

La figura 1, representada a continuación, ilustra esquemáticamente la preparación de 1-(2-etoxifenoxi)-2,3-epoxipropano ("Epóxido 1") de acuerdo con la Etapa I de una síntesis ejemplar de viloxazina:

60

ETAPA I:



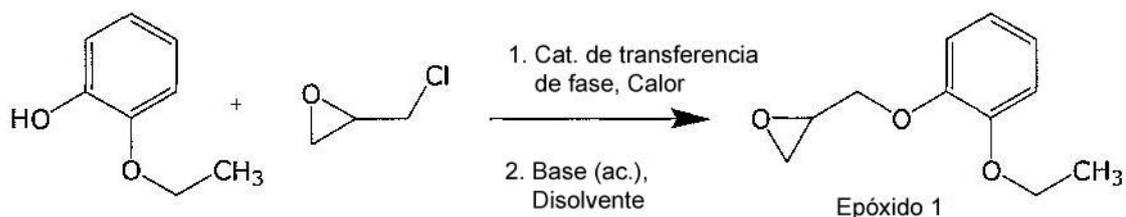
5 En una realización de la Etapa 1, la preparación de 1-(2-etoxifenoxi)-2,3-epoxipropano (epóxido 1) puede realizarse por el uso de un catalizador de transferencia de fase en presencia de una base sólida o líquida con una solución de un fenol correspondiente y epiclorhidrina en uno o más disolventes (figura 1). El catalizador de transferencia de fase puede seleccionarse entre sales de amonio, tales como sales de benciltrietilamonio, sales de benciltrimetilamonio y sales de tetrabutilamonio, sales fosfonio, sales de guanidinio, éter corona, polietilenglicol, polietilenglicol éter o éster de polietilenglicol, u otro catalizador de transferencia de fase conocido en la técnica. La base sólida o líquido puede ser un carbonato, tal como un carbonato alcali, NaOH, KOH, LiOH, LiOH/LiCl, aminas tales como aminas mono, di o trisustituidas (tales como dietilamina, trietilamina, dibutilamina, tributilamina), DMAP, u otra base apropiada. Los disolventes usados en la solución de un fenol correspondiente y epiclorhidrina incluyen, pero sin limitación, éteres tales como metil t-butil éter, cetonas, disolventes aromáticos sin sustituir o sustituidos (xileno), hidrocarburos halo sustituidos (por ejemplo, CH₂Cl₂, CHCl₃), THF, DMF, dioxanos, piridinas sin sustituir o sustituidas, acetonitrilo, pirrolidonas, nitrometano, u otro disolvente apropiado. El catalizador adicional, tal como, por ejemplo, catalizador de Finkelstein, puede también usarse en el proceso de esta realización. Esta reacción tiene lugar preferiblemente a una temperatura elevada. En una variación de la realización, la temperatura se encuentra por encima de 50 °C. En otra variación, la epiclorhidrina, el carbonato de potasio, y un catalizador de transferencia de fase se mezclan con una solución de 2-etoxifenol en un disolvente a una temperatura elevada, tal como 50-60 °C. Después de que se completa la reacción, la mezcla de reacción se puede lavar con agua seguida de procedimientos de tratamiento conocidos en la técnica. Se desvelan adicionalmente variaciones de esta realización de la invención en los Ejemplos 1-8.

25 En una variación de la realización anterior de la Etapa 1, el Epóxido 1 se prepara haciendo reaccionar 2-etoxifenol y epiclorhidrina en un disolvente en presencia de dos catalizadores diferentes, y una base en un estado sólido. El primer catalizador es un catalizador de transferencia de fase como se ha descrito anteriormente; el segundo catalizador es un catalizador de reacción de Finkelstein. Sin poner ningún tipo de limitación en la presente, pueden usarse sales de yoduro de metal y bromuro de metal, tales como yoduro de potasio, como un ejemplo de un catalizador de Finkelstein. El catalizador de transferencia de fase y un disolvente pueden seleccionarse entre cualquier catalizador de transferencia de fase y disolvente conocidos en la técnica. Puede usarse carbonato de potasio como un ejemplo no limitante de una base sólida. El uso de la base sólida en una forma en polvo puede ser altamente beneficioso debido a la interfaz en gran medida mejorada y que limita las reacciones secundarias. Esta variación de la realización se ilustra adicionalmente mediante el Ejemplo 9. En otra variación de la realización, la base líquida, tal como trietilamina, puede usarse para reemplazar la base sólida.

En una realización diferente de la Etapa 1, se hacen reaccionar 2-etoxifenol y epiclorhidrina en un sistema libre de disolvente que comprende una base sólida o líquida, un catalizador de transferencia de fase como se ha enumerado anteriormente y un catalizador de Finkelstein.

La figura 2, representada a continuación, ilustra esquemáticamente la preparación de 1-(2-etoxifenoxi)-2,3-epoxipropano ("Epóxido 1") de acuerdo con la Etapa I de otra síntesis ejemplar de viloxazina (bifásica):

ETAPA I (realización alternativa):



En esta realización de la Etapa 1, ilustrada en la figura 2, el Epóxido 1 puede prepararse haciendo reaccionar epiclorhidrina con 2-etoxifenol en presencia de una cantidad catalítica de un catalizador de transferencia de fase sin

el uso de disolventes a temperaturas elevadas en un proceso de dos etapas para proporcionar un rendimiento casi cuantitativo de 1-(2-etoxifenoxi)-2,3-epoxipropano con muy pocos productos secundarios. Esta realización de la invención se ilustra adicionalmente por el Ejemplo 12 no limitante. El catalizador de transferencia de fase para esta realización puede seleccionarse entre sales de amonio tales como sales de benciltrietilamonio, sales de benciltrimetilamonio, sales de tetrabutilamonio, etc.; sales de fosfonio, sales de guanidinio, éter corona, polietilenglicol, polietilenglicol éter, o éster de polietilenglicol, u otro catalizador de transferencia de fase conocido en la técnica. La primera fase del proceso de esta realización puede tener lugar sin un disolvente en presencia de un gran exceso de epiclorhidrina. Esta fase se sigue de una fase de descloración, antes o después de la retirada del exceso de epiclorhidrina, usando una base y un disolvente. La reacción produce 1-(2-etoxifenoxi)-2,3-epoxipropano con alto rendimiento. Un ejemplo de las bases usadas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, NaOH, KOH, LiOH, LiOH/LiCl, K₂CO₃, Na₂CO₃, aminas tales como aminas mono, dio trisustituidas (tales como dietilamina, trietilamina, dibutilamina, tributilamina, etc.), DMAP. En una variación de esta realización de la Etapa 1, el catalizador de transferencia de fase puede usarse solamente en la fase de descloración del proceso. La fase de descloración puede realizarse en un sistema bifásico o en un sistema de fase individual. Para un sistema bifásico, puede ser un sistema bifásico líquido orgánico-acuoso, o un sistema bifásico líquido-sólido. Los disolventes que son útiles para el proceso incluyen, pero sin limitación, disolventes aromáticos sustituidos y no sustituidos (por ejemplo tolueno, benceno, clorobenceno, dimetilbenceno, xileno), hidrocarburos halo sustituidos (por ejemplo, CH₂Cl₂, CHCl₃), THF, dioxanos, DMF, DMSO, piridinas sustituidas y sin sustituir, cetonas, pirrolidonas, éteres, acetonitrilo, nitrometano. Como se ha mencionado anteriormente, este proceso tiene lugar a temperatura elevada. En una variación de la realización, la temperatura se encuentra por encima de 60 °C. En otra variación, 2-etoxifenol y epiclorhidrina se calientan a 60-90 °C durante un periodo de tiempo en presencia de un catalizador de transferencia de fase. El exceso de epiclorhidrina se elimina y el residuo se disuelve en un disolvente tal como tolueno o benceno tratado con una solución de base acuosa, tal como NaOH, KOH, LiOH, LiOH/LiCl. En aún otra variación de la realización, el residuo después de la retirada de epiclorhidrina, puede disolverse en uno o más de tal disolvente y tratarse con una base (sólida o líquida pero no una solución acuosa) y opcionalmente un segundo catalizador de transferencia de fase, opcionalmente a temperaturas elevadas.

En aún otra realización de la Etapa 1, el Epóxido 1 puede también prepararse usando un catalizador para una reacción denominada de Finkelstein en presencia de un catalizador de Finkelstein pero sin la necesidad de usar un catalizador de transferencia de fase. Los catalizadores de Finkelstein útiles en el presente documento incluyen sales de yoduro de metal y sales de bromuro de metal, entre otras. En una variación de esta realización, se disuelven 2-etoxifenol y epiclorhidrina disolvente aprótico polar tal como DMF, y se usan una cantidad catalítica de un yoduro tal como yoduro de potasio, y una base, como sólido o líquido. Preferiblemente, la base se usa como un sólido, tal como polvo de carbonato de potasio. Esta realización se ilustra adicionalmente por el Ejemplo 11.

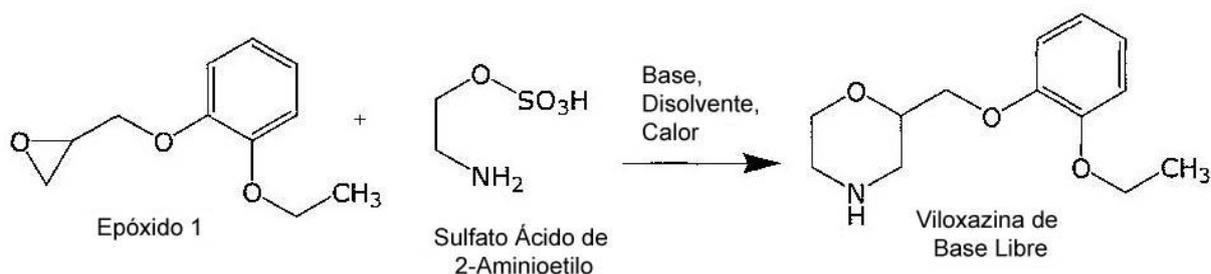
En la realización alternativa de la Etapa 1, el Epóxido 1 puede también prepararse por un método diferente que comprende hacer reaccionar epiclorhidrina y el fenol correspondiente en presencia de una base a una temperatura inferior a la temperatura ambiente, especialmente cuando se usa una solución base, y sin el uso de un catalizador de transferencia de fase. Esta realización se ilustra por el Ejemplo 10.

Puede obtenerse un rendimiento casi cuantitativo muy alto de 1-(2-etoxifenoxi)-2,3-epoxipropano a través de la realización de las realizaciones que se han descrito anteriormente de la Etapa 1, con menos impurezas generadas en el Epóxido 1.

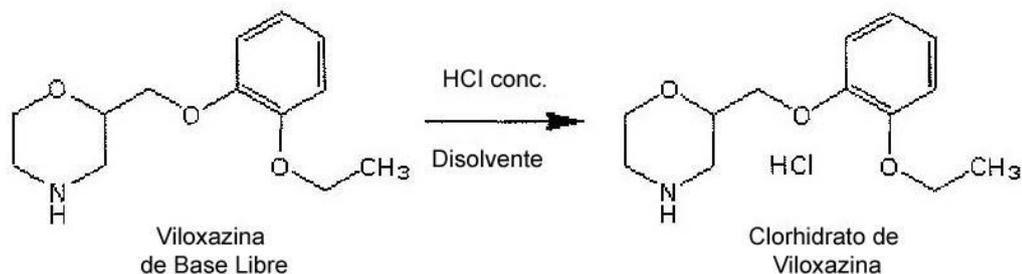
El Epóxido 1, producido en la Etapa 1 como se ha descrito anteriormente, se usa para preparar una base de viloxazina (viloxazina), que se convierte adicionalmente en sal de viloxazina a través del proceso de la Etapa 2.

La figura 3, representada a continuación, ilustra esquemáticamente la preparación de viloxazina ("Etapa IIa") y la preparación de clorhidrato de viloxazina ("Etapa IIb"), así como su purificación ("Etapa III") de acuerdo con otra realización ejemplar de la misma:

ETAPA IIa:



ETAPA IIb:



5 ETAPA III:

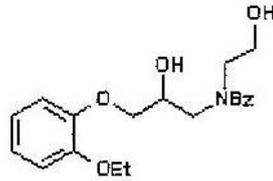


10 En la realización de la Etapa 2, ilustrada en la figura 3, la preparación de la base de viloxazina se consigue haciendo reaccionar el intermedio del Epóxido 1 preparado en la Etapa 1 y sulfato ácido de aminoetilo en presencia de un gran exceso de una base como se ilustra por los Ejemplos 5-7 y 14. La base puede estar presente como un sólido o en una solución. Preferiblemente, la relación molar de la base con respecto al Epóxido 1 es de más de 10. Más preferiblemente, la relación es de más de 12. Incluso más preferiblemente, la relación es entre 15 y 40. Se descubrió inesperadamente que el uso de una relación mayor de una base como resultado una reacción más rápida, con
 15 menos impurezas y una temperatura de reacción inferior.

Pueden ofrecerse ventajas adicionales por una variación específica de esta realización, donde la base se añade a la mezcla de reacción en diversas etapas separadas. Por ejemplo, un tercio de la base se añade a la mezcla de reacción, y la mezcla se agita durante un periodo de tiempo. Después, el resto de la base se añade seguida de
 20 agitación adicional. Como alternativa, la mitad de la base se añade inicialmente seguida de la segunda mitad después de algún periodo de tiempo, o la base se añade en tres diferentes partes separadas por periodos de tiempo. Las bases usadas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, NaOH, KOH, LiOH, LiOH/LiCl, K₂CO₃, Na₂CO₃, aminas como aminas mono, di o trisustituidas (tales como dietilamina, trietilamina, dibutilamina, tributilamina), DMAP, y combinaciones de los mismos. En una realización de la invención, la base es KOH. En otra
 25 realización, la base es NaOH. En una realización adicional, la base es K₂CO₃ en polvo. En aún otra realización, la base es trietilamina. Esta realización se ilustra además por los Ejemplos 13, 15 y 16.

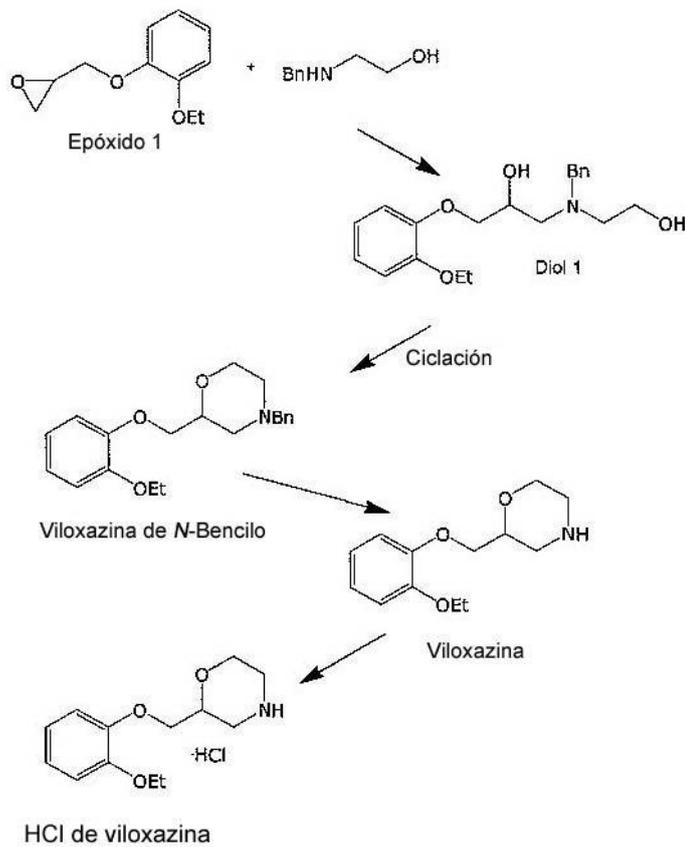
En otra realización ejemplar de la Etapa 2, la viloxazina se produce por ciclación del compuesto intermedio novedoso "Diol 1", que se hace de Epóxido 1 y N-bencil-aminoetanol. Este método permite reducir drásticamente el uso de materiales potencialmente tóxicos en el proceso de fabricación, eliminando completamente alguno de ellos, tales como sulfato ácido de aminoetilo. La primera fase de la reacción da como resultado la formación de un intermedio de Fórmula 3 (Diol 1) , que es un compuesto novedoso previamente no identificado.
 30

Fórmula 3

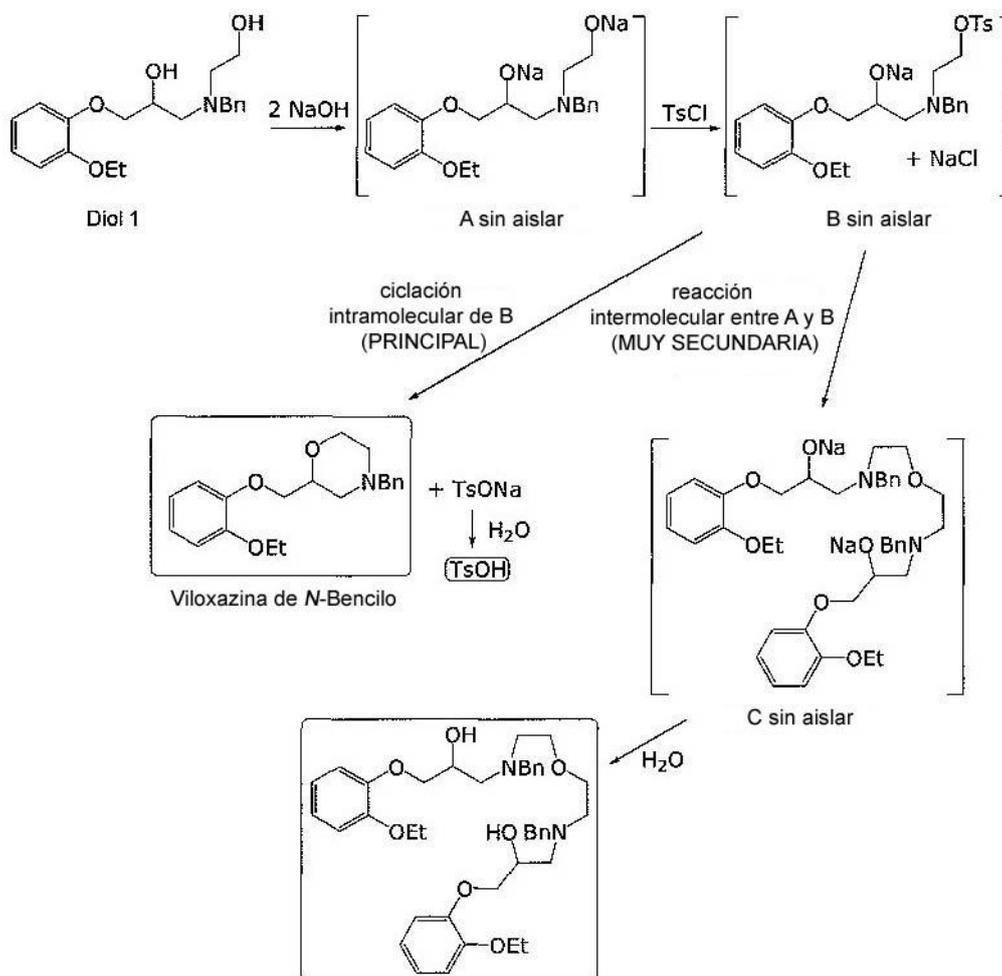


Diol 1

- 5 La figura 4, representada a continuación, ilustra esquemáticamente la preparación de viloxazina y sus sales a través del "Diol 1" de acuerdo con otra realización ejemplar de la misma (Bn = bencilo, Et = etilo):

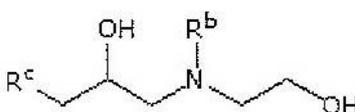


- 10 Como se ilustra en la figura 4, el Diol 1 se convierte en N-bencil viloxazina por ciclación. La retirada del grupo protector bencilo proporciona la base de viloxazina. De forma análoga, la figura 5, representada a continuación, ilustra esquemáticamente la ciclación del Diol 1, así como también algunas reacciones secundarias de la misma.

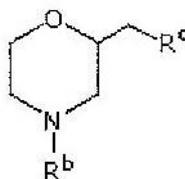


- 5 En una variación de la realización, el epóxido 1 y el aminoetanol de N-bencilo pueden calentarse a reflujo en un disolvente para formar el Diol 1 con un rendimiento cuantitativo. El disolvente se selecciona entre los que tienen el punto de ebullición de 50 °C o más. Preferiblemente, el punto de ebullición es de 60 °C o más. Más preferiblemente, el punto de ebullición es de 70 °C o más. Por ejemplo, el Diol 1 puede prepararse en un rendimiento cuantitativo calentando a reflujo tolueno con 2-4 volúmenes/g del Epóxido 1 y aproximadamente 1 equivalente de aminoetanol de N-bencilo, que puede añadirse lentamente a la solución a aproximadamente 110 °C (véase el Ejemplo 17).
- 10 Cualquiera de los diversos métodos puede usarse para realizar eficientemente la reacción de ciclación del Diol 1. En un ejemplo, el Diol 1 puede convertirse en N-bencil viloxazina mediante la reacción de ciclación realizada por un ácido, tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico.
- 15 En otra variación de la realización, la ciclación puede conseguirse a través del uso de un agente de ciclación. Los ejemplos del agente de ciclación incluyen, pero sin limitación, haluros de sulfonilo, tales como cloruro de tosilo, cloruro de brosilo, cloruro de nosilo y cloruro de mesilo, DMSO, alúmina. También pueden usarse otros métodos para la ciclación de dioles conocidos en la técnica. La ciclación puede realizarse en un sistema bifásico o un sistema de fase individual.
- 20 Además, se descubrió inesperadamente que también puede usarse ventajosamente un catalizador de transferencia de fase en la ciclación. El catalizador de transferencia de fase usado en el presente documento puede seleccionarse entre sales de amonio, sales de fosfonio, sales de guanidinio, éter corona, polietilenglicol, polietilenglicol éter, o éster de polietilenglicol, u otros catalizadores de transferencia de fase conocidos en la técnica.
- 25 Las bases pueden usarse para facilitar la reacción de ciclación, especialmente cuando el agente de ciclación es un cloruro de sulfonilo. Las bases que son útiles en dicho proceso incluyen, pero sin limitación, NaOH, KOH, LiOH, LiOH/LiCl, K₂CO₃, Na₂CO₃, bases que contienen nitrógeno tales como aminas mono, di o trisustituidas (tales como dietilamina, trietilamina, dibutilamina, tributilamina), dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), piperidina y derivados, pirrolidina y derivados, quinina, imidazol, sales alcalinas de carbaniones, amidas e hidruros.
- 30

- También pueden usarse disolventes para facilitar la reacción de ciclación. Los ejemplos de disolventes usados en el presente documento incluyen, pero sin limitación, disolventes aromáticos sustituidos y sin sustituir (por ejemplo tolueno, benceno, clorobenceno, dimetilbenceno, xileno), hidrocarburos halo sustituidos (por ejemplo, CH_2Cl_2 , CHCl_3), THF, dioxanos, tetrahidrofurano (THF), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO), piridinas sustituidas y sin sustituir, cetonas, pirrolidonas, éteres, acetonitrilo, nitrometano. También puede usarse agua, especialmente en un sistema bifásico. En una variación de esta realización, la ciclación puede realizarse en presencia de un catalizador de transferencia de fase en un sistema bifásico, donde el Diol 1 se disuelve en la fase orgánica y la base se disuelve la fase acuosa. Por ejemplo, el Diol 1 se trata con cloruro de toluenosulfonilo en presencia de un catalizador de transferencia de fase cloruro de benciltrietilamonio en un sistema bifásico donde se usa una solución acuosa de NaOH junto con un disolvente orgánico, tal como tolueno. En una variación separada de esta realización, puede usarse con éxito una base sólida en esta etapa en lugar de una base acuosa en un sistema bifásico sólido-líquido.
- En una realización adicional, la invención proporciona un método para fabricar una morfolina 2-sustituída, tal como viloxazina, que comprende (1) proporcionar un compuesto diol de acuerdo con la siguiente fórmula:



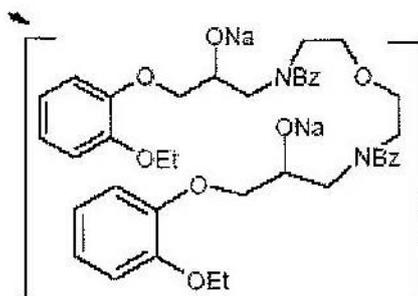
- en la que R^b es un hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, y R^c es un grupo ariloxi sustituido o sin sustituir, un agrupo alquilo sustituido o sin sustituir, o un grupo alcoxi sustituido o sin sustituir (2) hacer reaccionar el compuesto diol con una base y un agente de ciclación para dar una morfolina 2-sustituída que tiene la siguiente fórmula:



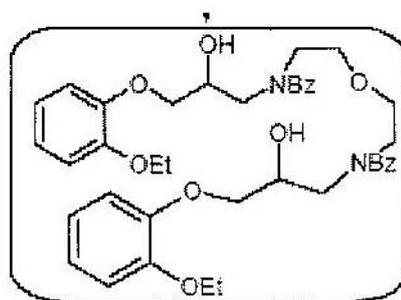
- En una variación de la etapa 2 de la realización, puede emplearse el sistema bifásico simple, o el sistema bifásico líquido-líquido o sólido-líquido. En una variación adicional de la etapa 2 en la realización, puede emplearse un catalizador de transferencia de fase. En aún otra variación adicional de la realización, el diol se trata con una primera base seguida de un agente de ciclación.
- La secuencia de adición y la relación de los reactivos para la reacción de ciclación puede controlarse para obtener un rendimiento máximo, mejorar la pureza del producto o controlar las reacciones secundarias que conducen a la formación de dos impurezas menores pero previamente no caracterizadas de la Fórmula 4 y la Fórmula 5:

35

Fórmula 4



Fórmula 5



5 Por ejemplo, el agente de ciclación puede añadirse a la mezcla después de que la base se introduce. La concentración de Diol 1 puede controlarse para evitar la formación de los subproductos.

Esta realización de la etapa 2 y sus variaciones se ilustran adicionalmente en el Ejemplo 17.

10 Aún con referencia a la Figura 4, la viloxazina puede prepararse a partir de N-bencil viloxazina eliminando el grupo de protección bencilo. Pueden usarse muchos métodos para eliminar el grupo bencilo en el presente documento. La desprotección reductora es uno de los métodos que pueden utilizarse. La hidrogenación catalítica para eliminar el grupo bencilo puede realizarse usando Pd/C, Pd(OH)₂/C, Pd/CPS (soporte de polvo de carbón CPS tipo 1, 2, 3 o 4), y otros catalizadores adecuados conocidos en la técnica. La fuente de hidrógeno puede ser de H₂, o fuente de hidrógeno generado *in situ*, tal como formamida. También pueden usarse otros reactivos que pueden facilitar la desbencilación catalítica. Tales agentes de facilitación pueden ser un agente que reduzca el envenenamiento del catalizador, tal como un ácido (véase, por ejemplo, el Ejemplo 18).

20 Los procesos conocidos para síntesis de viloxazina producen impureza, que pueden tener propiedades farmacológicas indeseables. En particular, los procesos conocidos proporcionan las siguientes impurezas o subproductos indeseables: (1) Epiclorhidrina y/o 1-(2-etoxifenoxi)-2,3-epoxipropano; (2) sulfato ácido de 2-aminoetilo; y (3) éster de sulfato aminoetilo de un alcohol. Estos subproductos indeseables pueden eliminarse, o sus cantidades pueden reducirse drásticamente, mediante los métodos de síntesis mejorados de viloxazina como se ha descrito anteriormente. La eliminación de las impurezas restantes, especialmente aquellas que tienen potencial de toxicidad más elevado, puede lograrse por las técnicas mejoradas para el aislamiento y purificación de los productos de reacción. Estas técnicas incluyen interconversión de sal-base libre que pueden realizarse en ciclos múltiples; la etapa de extracción durante el desarrollo y/o durante la interconversión de sal-base; la etapa de cristalización adicional, precipitación, lavado o secado realizada durante uno o más ciclos de la conversión de sal-base libre; uno o más ciclos de recristalización o combinación de las técnicas anteriores.

30 En una referencia adicional a la Etapa 2, algunas realizaciones del método actual como se ha descrito anteriormente evitan el uso de compuestos tóxicos como sulfato ácido de 2-aminoetilo, eliminando así completamente su presencia en el producto final.

35 Haciendo referencia a las realizaciones de la Etapa 2, después de la formación de la base libre viloxazina, puede extraerse en un disolvente tal como metil terc-butil éter, y después convertirse a sal de HCl usando una solución de HCl acuosa. El HCl de viloxazina en bruto puede purificarse por 1. conversión en la base libre de viloxazina usando una solución base; 2. extracción por un disolvente tal como metil terc-butil éter, 3. opcionalmente lavar o secar o filtrar la solución de extracción, y 4. convertir la base libre en la sal usando una solución de HCl acuosa. Este ciclo puede repetirse cuando sea necesario hasta que se consigue la pureza deseada. Una vez que se completa el ciclo de conversión, la base libre se puede convertir en la sal de HCl usando HCl y un sistema de disolvente adecuado para la preparación de un polimorfo particular de HCl de viloxazina. Como alternativa, la sal de HCl de viloxazina puede experimentar uno o más ciclos de recristalización usando un sistema de disolvente adecuado para producir un polimorfo de HCl de viloxazina deseado. Los métodos analíticos capaces de detectar niveles de umbral extremadamente bajos se establecen para detectar compuestos genotóxicos para los estándares actuales que muestran que el producto de HCl de viloxazina no tiene prácticamente ningún rastro de la epiclorhidrina, 1-(2-etoxifenoxi)-2,3-epoxipropano, y sulfato ácido de 2-aminoetilo (incluso si este reactivo se usó en la reacción).

50 En una realización, los métodos proporcionan viloxazina y su sal de HCl con cantidades de menos de aproximadamente de 2,5 ppm de impurezas seleccionadas entre el grupo que consiste en epiclorhidrina, 1-(2-etoxifenoxi)-2,3-epoxipropano y sulfato ácido de 2-aminoetilo. Es importante apreciar que no se forman ésteres de alcohol de sulfato de aminoetilo, que son materiales potencialmente tóxicos, a través del proceso de la invención actual.

En otra realización, los métodos proporcionan viloxazina y su sal de HCl con cantidades detectables de menos de aproximadamente de 1 ppm de impurezas seleccionadas entre el grupo que consiste en epiclohidrina, 1-(2-etoxifenoxi)-2,3-epoxipropano y sulfato ácido de 2-aminoetilo.

5 En una realización adicional, los métodos proporcionan en el presente documento viloxazina y su sal de HCl sin cantidades detectables de impurezas seleccionadas entre el grupo que consiste en epiclohidrina, 1-(2-etoxifenoxi)-2,3-epoxipropano y sulfato ácido de 2-aminoetilo (véase Ejemplo 22).

10 En una realización adicional, los métodos en el presente documento proporcionan viloxazina y su sal de HCl completamente libre de sulfato ácido de 2-aminoetilo.

Por lo tanto, la invención proporciona una composición sustancialmente pura que consiste básicamente en viloxazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La expresión "sustancialmente pura" se refiere a composiciones que contienen esencialmente únicamente el ingrediente farmacéuticamente activo y menos de aproximadamente de 1,5 µg (o preferiblemente menos de aproximadamente 0,5 µg) de cualquier impureza genotóxica por dosis diaria humana esperada, y por lo tanto son adecuadas para su uso en la preparación de formas de dosis farmacéuticas pretendidas para consumo humano. Además, la expresión "sustancialmente pura" se refiere a composiciones que contienen al menos aproximadamente el 99 % (o más preferiblemente al menos aproximadamente el 99,5 %, o incluso más preferiblemente al menos aproximadamente del 99,9 % a aproximadamente el 99,99 %) en peso del principio farmacéutico activo. Además, la expresión "sustancialmente pura" se refiere a composiciones que contienen menos de aproximadamente de 2,5 ppm (o más preferiblemente menos de aproximadamente de 1,5 ppm, o incluso más preferiblemente menos de aproximadamente de 1 ppm) de cualquier impureza. En este contexto, una "impureza" se refiere a la reacción de productos secundarios o reactivos residuales o productos no deseados de los mismos, que pueden permanecer en el principio farmacéutico activo después de la síntesis. Además, las composiciones "sustancialmente puras" a las que se hace referencia en el presente documento contienen preferiblemente únicamente los principios farmacéuticos activos como el principal o el único componente fisiológico o farmacéuticamente activo.

30 Como se utiliza en el presente documento, el término "genotóxico" se refiere a compuestos o sustancias que se sospecha que, o se ha demostrado que, inducen mutaciones genéticas, rupturas cromosómicas y/o redistribuciones cromosómicas que pueden dar como resultado cáncer.

Una dosis típica de viloxazina, proporcionada en la formulación de dosis como la sal de clorhidrato, es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg por día, por ejemplo, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 750 mg por día, como alternativa, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg por día, o como alternativa, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg por día.

A modo de ejemplo, una composición "sustancialmente pura" de viloxazina (o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) contiene menos de aproximadamente 2,5 ppm de epiclohidrina, menos de aproximadamente 2,5 ppm de 1-(2-etoxi-fenoxi)-2,3-epoxipropano, y menos de aproximadamente 5 ppm de sulfato ácido de 1-aminoetilo por dosis diaria. A modo de ejemplo adicional, una composición "sustancialmente pura" de viloxazina (o una a sal farmacéuticamente aceptable de la misma) contiene menos de aproximadamente 0,8 ppm de epiclohidrina, menos de aproximadamente 0,2 ppm de 1-(2-etoxifenoxi)-2,3 epoxipropano, y menos de aproximadamente 1,7 ppm de sulfato ácido de 2-aminoetilo por dosis diaria. Como se ha mencionado anteriormente, los esteres de alcohol del sulfato ácido de 2-aminoetilo no se forman en ninguna de las realizaciones de la presente invención.

En otro aspecto importante, la invención actual se refiere al descubrimiento inesperado de los inventores de las formas polimórficas previamente no identificadas de sales de viloxazina, tal como sal de HCl. Los polimorfos previamente desconocidos de viloxazina se separaron a través de una serie de cristalizaciones individuales y de múltiples disolventes usando procedimientos de enfriamiento rápidos y lentos, así como experimentos de suspensión en agua y diversos disolventes orgánicos. También se prepararon diversas formas de HCl de viloxazina controlando el proceso o las condiciones, tal como la secuencia de adición de disolventes, velocidad de formación de sal de HCl, temperatura, agitación, tiempo, y otras variables. Los nuevos polimorfos se caracterizaron a través de XRPD, DSC, TGA, IC, Raman, microscopía óptica, ¹H RMN y análisis de absorción de humedad.

55 En una realización de la invención, las formas cristalinas únicas de viloxazina se separaron a través de la cristalización de un único disolvente en el disolvente seleccionado entre agua, ácido acético, metanol (MeOH), etanol (EtOH), dimetilformamida (DMF) y N-metilpirrolidona (NMP).

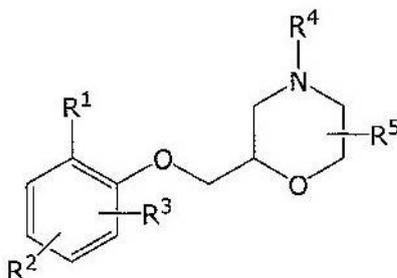
60 En una realización adicional de la invención, las formas cristalinas únicas de viloxazina se separaron a través de cristalizaciones de disolvente binario usando un disolvente principal seleccionado entre ácido acético, metanol (MeOH), etanol (EtOH), dimetilformamida (DMF) y N-metilpirrolidona (NMP) y un anti-disolvente seleccionado entre acetonitrilo, acetato de etilo, acetona, metil-t-butiléter, tetrahidrofurano, tolueno, diclorometano (DCM) y heptano. También se usó agua como disolvente principal. En este caso, el anti-disolvente puede seleccionarse entre metanol, etanol, alcohol isopropílico (IPA), acetona, tetrahidrofurano (THF), dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida (DMF) y N-metilpirrolidona (NMP). Dos de estas formas polimórficas de sal de HCl de viloxazina se diseñaron aquí como una

Forma A anhidra y Forma B anhidra. La Forma A polimorfa se caracteriza por patrón de XRPD y picos y espectro de Raman y picos como se muestra en la figura 6 y la figura 9; la Forma B polimorfa se caracteriza por patrón de XRPD y picos y espectro de Raman y picos como se muestra en la figura 7 y la figura 10. Las caracterizaciones fisicoquímicas de la Forma A anhidra y la Forma B anhidra de HCl de viloxazina se muestran en el Ejemplo 45.

Los inventores también han descubierto que las Formas A y B polimórficas pueden convertirse de una a otra. La composición de disolvente puede ser un único disolvente, un sistema de disolvente binario, un sistema de disolvente terciario, un sistema de disolvente cuaternario, y así sucesivamente. Pueden usarse diferentes tipos de disolventes, relaciones de disolventes diferentes, relación de disolventes con respecto a viloxazina o sal de viloxazina para preparar o controlar o convertir las formas. Diversas formas polimórficas de sales de viloxazina que incluyen la sal de HCl que tienen muy bajos niveles de impurezas, especialmente tóxicas incluyendo impurezas genotóxicas, de este modo pueden prepararse, controlarse o convertirse por tales métodos de preparación de formas polimórficas, o mediante combinaciones de los métodos sintéticos, métodos de aislamiento y purificación y los métodos de preparación de formas polimórficas.

Los ejemplos no excluyentes para la preparación de la Forma A anhidra y la Forma B anhidra de HCl de viloxazina se dan en los Ejemplos 20, 24, y 28 a 42. La estabilidad de dichas formas polimórficas se da en los Ejemplos 43-45.

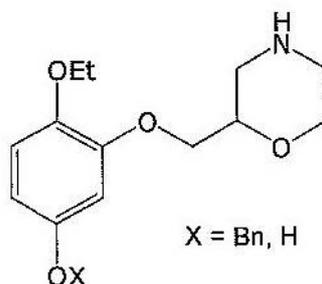
Además, se describen métodos de síntesis de los metabolitos principales de viloxazina. Los compuestos de la Fórmula 6 y sales de los mismos pueden prepararse a través de intermedios de la Fórmula 7 (a continuación).



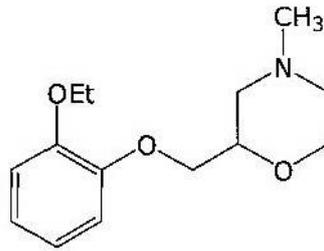
Fórmula 6

en la que, R^1 , R^2 y R^3 son grupos sustituidos o sin sustituir alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, alcoxi, ariloxi, alquenoxi, alquinoxí, hidroxilo, halo, nitro, nitroso, carbonilo, carboxilo, amino, carboxamido, hidrógeno, imino, cianato, isocianato, ciano, isociano, piridilo, pirrolidilo, tio (tiol, tio sustituido-S-R), disulfuro (-S-S-H, -S-S-R), sulfonilo, sulfo, sulfinilo, tiocianato; R^4 es de los grupos sustituidos o sin sustituir alquilo, alqueniilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, carbonilo, hidrógeno, piridilo, pirrolidilo; R^5 es un grupo sustituido o sin sustituir alquilo (por ejemplo, bencilo en el presente documento es un alquilo sustituido), alqueniilo, alquinilo, arilo, alcoxi, ariloxi, alquenoxi, alquinoxí, hidroxilo, halo, nitro, nitroso, carbonilo, carboxilo, amino, carboxamido, hidrógeno, imino, cianato, isocianato, ciano, isociano, piridilo, pirrolidilo, tio (tiol, tio sustituido-S-R), disulfuro (-S-S-H, -S-S-R), sulfonilo, sulfo, sulfinilo, tiocianato, o =O. R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 usados en lo sucesivo en el presente documento, tienen el mismo significado que se describe en la Fórmula 6.

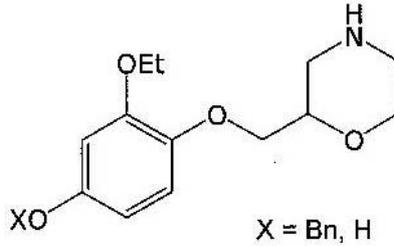
Los precursores, pre-metabolitos y metabolitos de viloxazina pueden prepararse mediante los métodos desvelados en el presente documento. Los precursores pueden convertirse adicionalmente en metabolitos de viloxazina. Por ejemplo, el Compuesto E, en el que $Y = OH$, puede oxidarse para formar el Compuesto D, en el que $Y = O$. Además, dichos compuestos pueden hacerse reaccionar o convertirse para producir otros derivados deseables (tal como mediante glucuronidación en los grupos OH de los compuestos desvelados en el presente documento). Se ilustran adicionalmente realizaciones ejemplares de los métodos y compuestos de la invención actual en los ejemplos no limitantes que se indican a continuación. Por lo tanto, pueden prepararse algunos compuestos ejemplares A-E, ilustrados a continuación, de acuerdo con la fórmula 6:



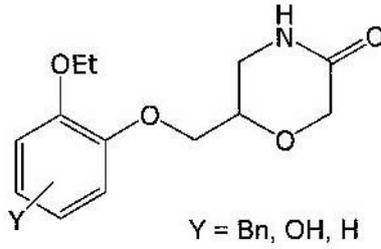
Compuesto A



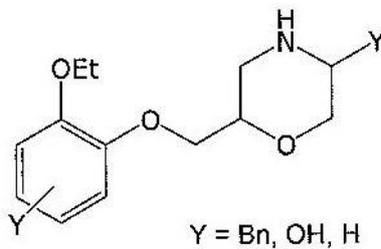
Compuesto B



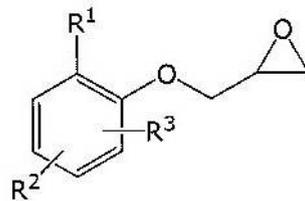
Compuesto C



Compuesto D

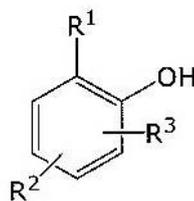


Compuesto E



Fórmula 7 (Epóxido II)

Los compuestos de Fórmula 7 pueden prepararse a partir de los compuestos correspondientes de la Fórmula 8, que se ilustra a continuación:



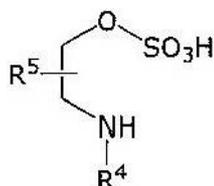
Fórmula 8

5

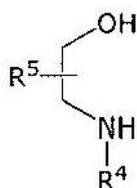
10

15

Por ejemplo, el Epóxido II (Fórmula 7) puede prepararse haciendo reaccionar los compuestos de la Fórmula 8 con epiclorhidrina en condiciones similares a las descritas para la preparación de viloxazina anterior. Opcionalmente, el Epóxido II puede hacerse reaccionar con un compuesto de la Fórmula 9 o Fórmula 10 en la síntesis del compuesto deseado de la Fórmula 6.

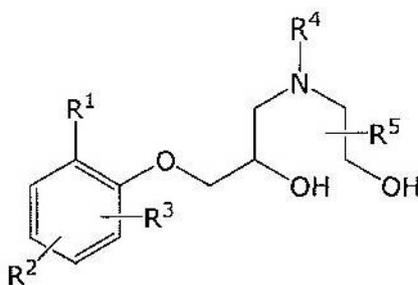


Fórmula 9



Fórmula 10

Además, el intermedio novedoso de la Fórmula 11, ilustrada a continuación, puede prepararse en las mismas condiciones que las desveladas para la síntesis de viloxazina.



Fórmula 11

EJEMPLOS

Ejemplo de Referencia 1

Preparación del Epóxido 1 en presencia de un disolvente y un catalizador de transferencia de fase.

Se cargaron epiclorhidrina (4,0 equiv.), carbonato potásico (en polvo, 3,0 equiv.) y sulfato ácido de tetrabutilamonio (0,05 equiv.) en un recipiente de reacción limpio y se agitaron para dar una suspensión uniforme. Se cargó 2-etoxifenol (1,0 equiv.) disuelto en *tert-butyl* metil éter (MTBE; 1,6 vol.) en el recipiente. La mezcla de reacción se calentó a 55 °C y se agitó durante un mínimo de 16 horas (durante una noche). La reacción después se diluyó con MTBE (6,25 vol.) y se inactivó con agua. La capa de agua se extrajo tres veces usando MTBE (2,1 vol.), se secó sobre sulfato sódico (1,0 p/p) y carbón (0,05 p/p), se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un aceite. El aceite se co-evaporó con tolueno múltiples veces para retirar el exceso de epiclorhidrina. Este procedimiento dio como resultado rendimientos en bruto del 98+%, y una pureza del 80-90 % según se determinó por el análisis HPLC.

Ejemplo de Referencia 2

Preparación del Epóxido 1 en presencia de un disolvente y un catalizador de transferencia de fase.

Se consiguió una pureza de casi el 100 % y una pureza mucho mayor del Epóxido 1 limitando las reacciones secundarias formadas por el ión hidróxido usando un catalizador de transferencia de fase ("PTC"), una base y un disolvente. Además, la reacción PTC se finalizó y continuó para tratarse mucho más rápido. Esta reacción utilizó 2-etoxifenol (1 equiv.), epiclorhidrina (4 equiv.) y polvo de carbonato potásico (2 equiv.), en MTBE (1 ml/g). El catalizador de transferencia de fase era sulfato ácido de tetrabutilamonio (Véase la Tabla 1 a continuación).

Tabla 1: Desarrollo de la Etapa 1 - Resultados de PTC

Tamaño del Extracto (2-Etoxifenol)	Cantidad de Producto Final/Rendimiento	Pureza por HPLC
1000 g	1803 g/128,2 %	88,4 %
500 g	698 g/99,3 %	88,1 %

5 El rendimiento medio para las reacciones de PTC fue del 99+%, con una pureza media por HPLC que se midió al 88,2 %. El exceso de epiclorhidrina se retiró por co-evaporación con tolueno. La reacción estuvo estable en MTBE a temperatura ambiente o -20 °C durante una noche. El material en bruto estuvo estable a 53 °C durante la co-evaporación con tolueno y estable a temperatura ambiente o -20 °C durante una noche.

Ejemplo de Referencia 3

10 Preparación del Epóxido 1 en presencia de un disolvente y un catalizador de transferencia de fase.

Un matraz de fondo redondo de tres bocas del tamaño apropiado se equipó con un agitador mecánico, un termopar con pantalla, una entrada de nitrógeno, un condensador y un tubo de secado en un manto de calentamiento. Los siguientes materiales se cargaron en el matraz: epiclorhidrina (1340 g, 14,48 mol, 1132 ml, 4,0 equiv.), carbonato potásico en polvo (1000 g, 7,24 mol, 2,0 equiv.) y sulfato ácido de tetrabutilamonio (61 g, 0,18 mol, 0,05 equiv.). La mezcla se agitó para dar una suspensión uniforme. Además, en la mezcla de reacción se cargó 2-etoxifenol (500 g, 3,92 mol, 459 ml, 1,0 equiv.) en metil terc-butil éter (MTBE) (500 ml). El matraz se calentó a 45 °C durante 48 horas con agitación. Se comprobó la finalización de la reacción por HPLC. El material de partida tenía un Tr de 8,875 minutos, el producto tenía un Tr de 10,025 minutos, el intermedio tenía un Tr de 10,852 minutos, y una impureza tenía un Tr de 13,975 minutos. La reacción se consideró completa cuando un total combinado de <5 % del material de partida y el intermedio estuvo presente en la mezcla de reacción. Los contenidos se diluyeron con MTBE (1 l) y se filtró la mezcla a través de una almohadilla filtrante de fibra de vidrio para retirar los productos insolubles. La mezcla orgánica se lavó con salmuera (3 x 800 ml) y la solución se trató con carbono y sulfato de magnesio durante 30 minutos. La solución y el concentrado se filtraron en un evaporador rotatorio a 35 °C. El residuo se co-evaporó con tolueno (2 x 1 l). El producto estaba en forma de un aceite de color naranja. 698 g, 99,3 %, HPLC: 88,1 %.

Ejemplo 4

30 Preparación del Epóxido 1 en presencia de un disolvente y un catalizador de transferencia de fase y conversión en base de viloxazina.

Se produjo un extracto de 6,1 kg de 2-etoxifenol usando 4,0 equiv. de epiclorhidrina y 2,0 equiv. de carbonato potásico a 45 °C proporcionando una conversión del 60 % después de 5 días. Se añadieron 0,5 equiv. más de un catalizador de transferencia de fase (es decir, una sal benciltrietilamonio) y la temperatura se aumentó a 50 °C. El día siguiente se obtuvo una conversión del 82,5 % y la reacción se consideró completa. El rendimiento asumido fue de 8,55 kg (100 %), % de A por HPLC: 83,6 % y G.C.: 62,4 %. El intermedio se usó directamente en la siguiente etapa usando 8,4 equiv. de sulfato ácido de aminoetilo y 30,0 equiv. de hidróxido potásico (KOH). La adición de la mezcla de reacción a la solución de KOH dio como resultado una conversión del 17 % y una recuperación de 891 g de viloxazina en bruto después del tratamiento.

Ejemplo 5

45 Preparación del Epóxido 1 en presencia de un disolvente y un catalizador de transferencia de fase y conversión en base de viloxazina.

Se produjo un extracto de 6,1 kg de 2-etoxifenol usando 4,0 equiv. de epiclorhidrina y 2,0 equiv. de carbonato potásico a 50 °C proporcionando una conversión del 63,7 % después de dos días. Se añadieron 0,5 equiv. más de un catalizador de transferencia de fase (es decir, una sal benciltrietilamonio) y el día siguiente se consiguió una conversión del 79,7 % y la temperatura se aumentó a 55 °C. El día siguiente se obtuvo una conversión del 80,2 % y la reacción se consideró completa. El aceite en bruto se co-evaporó con tolueno a 52 °C para retirar el exceso de epiclorhidrina. El rendimiento fue de 7,2 kg, % de A por HPLC: 76,8 %. El intermedio se usó directamente en la siguiente etapa usando 8,4 equiv. de sulfato ácido de aminoetilo y 30,0 equiv. de hidróxido potásico. La adición de la mezcla intermedia a 10,0 equiv. de una solución de KOH y la agitación a 57 °C durante 4 horas antes de añadir los 20,0 equiv. restantes de la solución de KOH dio como resultado una conversión del 54,0 % al día siguiente y una recuperación de 4686 g de viloxazina en bruto después del tratamiento.

Ejemplo 6

60 Preparación del Epóxido 1 en presencia de un disolvente y un catalizador de transferencia de fase y conversión en base de viloxazina.

Se produjo un extracto de 9,6 kg de 2-etoxifenol usando 4,0 equiv. de epíclorhidrina y 3,0 equiv. de carbonato potásico a 55 °C proporcionando una conversión del 89,6 % después de 24 horas. El rendimiento asumido fue de 13,5 kg (100 %), % de A por HPLC: 74,6 %. El intermedio se usó directamente en la siguiente etapa usando 8,4 equiv. de sulfato ácido de aminoetilo y 30,0 equiv. de hidróxido potásico. La adición de la mezcla intermedia a 10,0 equiv. de una solución de KOH y la agitación a 57 °C durante 4 horas antes de añadir los 20,0 equiv. restantes de la solución de KOH dio como resultado una conversión del 52,3 % al día siguiente y una recuperación de 4,7 kg de viloxazina en bruto después del tratamiento.

Ejemplo 7

Preparación del Epóxido 1 en presencia de un disolvente y un catalizador de transferencia de fase y conversión en base de viloxazina.

Se produjo un extracto de 12 kg de 2-etoxifenol usando 4,0 equiv. de epíclorhidrina y 3,0 equiv. de carbonato potásico a 55 °C proporcionando una conversión del 77,6 % después de 24 horas. El rendimiento asumido fue de 16,8 kg (100 %), % de A por HPLC: 79,7 %. Se usaron 9,7 kg del intermedio directamente en la siguiente etapa usando 8,4 equiv. de sulfato ácido de aminoetilo y 30,0 equiv. de hidróxido potásico. La adición de la mezcla intermedia a 10,0 equiv. de una solución de KOH y la agitación a 57 °C durante cuatro horas antes de añadir los 20,0 equiv. restantes de la solución de KOH dio como resultado una conversión del 52,3 % al día siguiente y una recuperación de 2,6 kg de viloxazina en bruto después del tratamiento.

Ejemplo de Referencia 8

Preparación del Epóxido 1 en presencia de un disolvente y un catalizador de transferencia de fase.

El 2-etoxifenol puede requerir fusión antes de su uso. Se realizó el siguiente procedimiento: En un reactor revestido de vidrio de 189,27 litros (50 galones) limpio y seco se cargaron epíclorhidrina (25,7 kg), carbonato potásico (28,8 kg) y sulfato de tetrabutilamonio (1,18 kg) en una atmósfera de nitrógeno con agitación. Esta mezcla se agitó para dar una suspensión uniforme. A la suspensión se le añadió 2-etoxifenol (9,6 kg) disperso en MTBE (15 l). La suspensión resultante se calentó a 55 °C y se mantuvo a esta temperatura durante un mínimo de 16 horas. La mezcla de reacción puede controlarse por HPLC si se desea, pero basándose en los datos históricos, después de un mínimo de 16 horas, la reacción está completa. La mezcla de reacción se comprobó para verificar la finalización de la reacción por HPLC. La muestra se trató añadiendo agua (2,0 vol.) y MTBE (2,0 vol.), mezclando bien y separando la capa orgánica para HPLC (PRLC6-230 nm). Tr del material de partida 8,875 minutos, Tr del producto 10,025 minutos, Tr del intermedio 10,025 minutos, y Tr de una impureza 13,975 minutos. La reacción se consideró completa cuando un total combinado de <5 % de material de partida y el intermedio estuvo presente en la mezcla de reacción. Se añadió MTBE (60 l) y se agitó durante 15 minutos. Se añadió agua (30 l) y se agitó durante un mínimo de 30 minutos. El agitador paró y se dejó que las capas se separasen durante un mínimo de 15 minutos. La fase acuosa inferior se eliminó (se mantuvo para extracción posterior). Esta etapa se repitió tres veces. La fase acuosa se extrajo de nuevo con MTBE (20 l) y se agitó durante un mínimo de 30 minutos; las capas se dejaron separar durante un mínimo de 15 minutos. La fase acuosa inferior se eliminó (ésta puede desecharse de forma apropiada). A los productos orgánicos combinados se les añadió cloruro sódico acuoso al 25 % (30 l) y se agitaron durante un mínimo de 30 minutos; las capas se dejaron separar durante un mínimo de 15 minutos. La fase de cloruro sódico acuoso inferior se eliminó (ésta puede desecharse de forma apropiada). Se añadió sulfato sódico (4,0 kg) y se agitó durante un mínimo de una hora. Se añadió carbono activo (0,5 kg) y se agitó durante un mínimo de una hora. El sulfato sódico y el carbono se retiraron por filtración y se lavaron con MTBE (10 l). El filtrado resultante se destiló para dar un aceite pegajoso al vacío a 35 °C, y se co-evaporó con tolueno (3 x 4 l) al vacío a una temperatura de recipiente de 52 °C con un rendimiento de 13,6 kg (100 %), % de área por HPLC: 74,6 % G.C.: 51,5 %. El material puede llevarse directamente a la siguiente etapa.

Ejemplo de Referencia 9

Preparación del Epóxido 1 en presencia de un disolvente, un catalizador de transferencia de fase y un catalizador adicional.

Se proporciona 1 equiv. de 2-etoxifenol, 1,0-2,0 equiv. de epíclorhidrina, 2 equiv. de polvo de carbonato potásico (malla 325), 0,001-0,05 equiv. de sal tetrabutilamonio Q^+X^- ($X = HSO_4$ o Cl), 0,0005-0,025 equiv. de yoduro potásico (cataliza el proceso a través de la reacción de Finkelstein cuando se usa en la cantidad que no excede la cantidad de Q^+X^- ; usar ~50 % con respecto a Q^+). Si la cantidad de I - es igual o mayor a la cantidad de Q^+X^- , se observa una fuerte inhibición de la reacción; 1-10 vol. de acetonitrilo (disolvente para disolver la sal tetraalquilamonio del sustrato). Se recomienda usar un volumen mínimo de disolvente para hacer la mezcla de reacción agitable para asegurar la mayor velocidad de reacción (no se recomienda DCM como disolvente ya que reacciona con fenolatos); 20-50 °C, 12-48 h. Usar la menor temperatura posible para asegurar una velocidad de reacción razonable y minimizar las reacciones secundarias. Las condiciones de tratamiento típicas son similares a las que se han descrito anteriormente.

Ejemplo de Referencia 10

Preparación del Epóxido 1 a baja temperatura.

- 5 La reacción de 2-etoxifenol y epiclorhidrina a temperatura ambiente en presencia de una solución de hidróxido sódico se mejoró. En un caso, la reacción de 2-etoxifenol (1 equiv.) y epiclorhidrina (1,5 equiv.) en agua y una solución al 50 % de NaOH (1,2 equiv.) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La segunda etapa tomó el intermedio de la primera etapa y lo acopló con sulfato ácido de 2-aminoetilo (2,12 equiv.) en NaOH al 50 % (4,24 equiv.), agua y etanol. El rendimiento total usando esta ruta fue una media del 19,2 % después de la
10 recristalización para conseguir la pureza deseada. Se realizaron experimentos para mantener la mezcla de reacción a <10 °C durante el periodo de agitación de una noche (Véase la Tabla 3, a continuación).

Tabla 2: Condiciones Experimentales de la Etapa I a Temperatura Ambiente Durante una Noche

Tamaño del Extracto (2-Etoxifenol)	Cantidad de Intermedio/Rendimiento	Pureza por HPLC
200 g	257 g/84,8 %	57,3 %

- 15 Tabla 3: Condiciones Experimentales de la Etapa I a 5-8 °C

Tamaño del Extracto (2-Etoxifenol)	Cantidad de Intermedio/Rendimiento	Pureza por HPLC
1000 g	1499 g/107 %	66,2 %
200 g	277 g/91,4 %	48,5 %
200 g	275 g/90,7 %	55,8 %

Esto dio como resultado un aumento del rendimiento de la Etapa I. Sin embargo, los mejores resultados de pureza iniciales se mantuvieron únicamente del 48,5 % al 66,2 % con formación de múltiples productos secundarios.

Ejemplo de Referencia 11

Preparación del Epóxido 1 a través de la reacción de Finkelstein.

- 25 Como alternativa, el Epóxido 1 puede prepararse usando un catalizador de reacción de Finkelstein, tal como KI. La base puede usarse en forma de un sólido. Puede usarse un disolvente aprótico. 1 equiv. de 2-etoxifenol, 1,0-2,0 equiv. de epiclorhidrina, 2 equiv. de polvo de carbonato potásico (~325 de malla), 0,2 equiv. de yoduro potásico (que cataliza el proceso a través de la reacción de Finkelstein), 5 vol. de DMF (disolvente aprótico polar para disolver la sal potásica del sustrato y hacerla reactiva), 20-30 °C, 12-48 h. Las condiciones de tratamiento típicas incluyen las siguientes etapas: (1) Verter la mezcla de reacción sobre una mezcla agitada de heptano (8 vol.), EtOAc (2 vol.) y
30 agua (15 vol.); (2) agitar la mezcla durante 5-10 minutos, permitir la separación de las capas, y recoger la capa orgánica; (3) extraer la capa acuosa con una mezcla de heptano (4 vol.) y EtOAc (1 vol.); (4) combinar todas las capas orgánicas y lavarlas con agua (3 x 3 vol.) para retirar cualquier DMF residual; (5) secar la solución orgánica con MgSO₄ (0,2 vol.) durante 10-15 minutos con agitación; (6) retirar por filtración el MgSO₄ y aclarar la torta de filtro con una mezcla de heptano (0,8 vol.) y EtOAc (0,2 vol.); (7) concentrar el filtrado a presión reducida a 35-45 °C hasta
35 un volumen de agitación mínimo; (8) co-evaporar el residuo con heptano (2 x 2 vol.) a presión reducida a 40-45 °C para retirar EtOAc residual (si es necesario); y (9) recristalizar el residuo en un disolvente adecuado (si es aplicable) o usar directamente en la siguiente etapa tal cual.

Ejemplo de Referencia 12

- 40 Preparación del Epóxido 1 en un proceso de PTC de 2 fases.

- Se realizaron las siguientes etapas: Equipar un reactor de vidrio de tres bocas de 1 l con un agitador mecánico, un termopar con pantalla, una entrada de nitrógeno, un condensador y un sistema de destilación al vacío y después
45 realizar lo siguiente: En agitación, cargar en el matraz epiclorhidrina (313,44 g, 3,3878 mol, 265,36 ml, 8,05 equiv.) y 2-etoxifenol (58,17 g, 0,4210 mol, 53,37 ml, 1,0 equiv.). Calentar el matraz a 60 °C. Añadir cloruro de bencil trietilamonio sólido (9,65 g, 0,0424 mol, 0,1 equiv.) y calentar el matraz a 70 °C durante 6 h. Comprobar la finalización de la reacción por TLC. Preparar la muestra tomando una alícuota de 1 ml de la mezcla de reacción y diluir para dar una solución transparente con acetona para obtener una solución al 5 %. Usar 7:3 de heptano/acetato
50 de etilo o el eluyente. El material de partida tenía un Fr de 0,77 y el intermedio tenía un Fr de 0,58. La reacción se consideró completa cuando no hubo material de partida en la mezcla de reacción. Concentrar la mezcla de reacción a 70 °C al vacío. Enfriar a 45 °C. Diluir el residuo con tolueno (145,46 g). Añadir gota a gota en 20 min NaOH ac. al 30 % (73,27 g, 0,5495 mol, 1,305 equiv.) y agitar a 45 °C durante 1 h después de la adición. Lavar la mezcla orgánica con agua (3 x 75,6 g) y concentrar al vacío a 70 °C. El producto estaba en forma de un aceite de color
55 amarillo pálido que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. 84,63 g, 103,5 %, GC: Área al 97,3 %.

Ejemplo 13

Conversión del Epóxido 1 en base de viloxazina.

Se disolvió sulfato ácido de 2-aminoetilo (8,4 equiv.) en una solución ac. al 60 % de hidróxido potásico (10,0 equiv.). Después de conseguir una solución uniforme, se añadió el intermedio de la Etapa I (Epóxido 1, 1 equiv.) diluido en metanol (9,8 vol.). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 4 horas, se añadió una solución ac. al 60 % de hidróxido potásico (20,0 equiv.) y después se agitó a 55 °C durante un mínimo de 16 horas (durante una noche). La reacción se consideró completa por HPLC cuando el progreso de la reacción mostró un 50-55 % del producto deseado. Después, la reacción se trató como se describe en la Etapa Ila que se indica a continuación. Este procedimiento ejemplar produce rendimientos medios del 30-40 % con una pureza del producto en bruto de >80 % por HPLC.

Las etapas de tratamiento ejemplares de este método son como se indica a continuación: Se separó el metanol a una temperatura de recipiente de 50 °C al vacío. A la suspensión espesa se le añadió agua (20,8 vol.). Se transfirió la suspensión a agua (72,9 vol.). Se añadió MTBE (9,4 vol.) y se agitó durante 15 minutos. Se detuvo el agitador y se dejó que las capas se separasen durante un mínimo de 15 minutos. Las fases se separaron (se mantuvo la fase orgánica). Si quedó sal sin disolver, se añadió una cantidad registrada de agua para ayudar a disolver la sal. Si la solución resultante estaba nebulosa, la solución resultante se filtró a través de un embudo filtrante o centrífuga para permitir una mejor separación. Se extrajo la fase acuosa con MTBE (9,4 vol.) y se agitó durante 15 minutos. Se detuvo el agitador y se dejó que las capas se separasen durante un mínimo de 15 minutos. Las fases se separaron (se mantuvo la fase orgánica). Se extrajo la fase acuosa con MTBE (9,4 vol.) y se agitó durante 15 minutos. Se detuvo el agitador y se dejó que las fases se separasen durante un mínimo de 15 minutos. Las fases se separaron (se mantuvo la fase orgánica). Se extrajo la fase acuosa con MTBE (9,4 vol.) y se agitó durante 15 minutos. Las fases se separaron. Se comprobó la presencia de producto en la fase acuosa. Pueden requerirse extracciones adicionales. Los productos orgánicos se combinaron y se lavaron con una solución al 20 % de salmuera. Las capas se separaron. Los productos orgánicos se enfriaron a 5-10 °C. Los productos orgánicos se extrajeron con HCl 6 M (40 l). Se agitaron durante 15 minutos. Se detuvo el agitador y se dejó que las capas se separasen durante un mínimo de 15 minutos. Las fases se separaron (se mantuvo la fase acuosa). Los productos orgánicos se extrajeron con HCl 6 M (20 l). Se agitaron durante 15 minutos. Se detuvo el agitador y se dejó que las capas se separasen durante un mínimo de 15 minutos. Las fases se separaron (se mantuvo la fase acuosa). Los productos orgánicos se extrajeron con HCl 6 M (20 l). Se agitaron durante 15 minutos. Se detuvo el agitador y se dejó que las capas se separasen durante un mínimo de 15 minutos. Las fases se separaron. Se comprobó la presencia de producto en la fase orgánica. Pueden requerirse extracciones adicionales.

A la fase acuosa combinada se le añadió lentamente hidróxido sódico al 50 % a <25 °C a un de pH >12. Se extrajo la fase acuosa con MTBE (30 l) y se agitó durante 15 minutos. Se detuvo el agitador y se dejó que las capas se separasen durante un mínimo de 15 minutos. Las fases se separaron (se mantuvo la fase orgánica). Se extrajo la fase acuosa con MTBE (30 l) y se agitó durante 15 minutos. Se detuvo el agitador y se dejó que las capas se separasen durante un mínimo de 15 minutos. Las fases se separaron (se mantuvo la fase orgánica). Se extrajo la fase acuosa con MTBE (30 l) y se agitó durante 15 minutos. Se detuvo el agitador y se dejó que las capas se separasen durante un mínimo de 15 minutos. Las fases se separaron (se mantuvo la fase orgánica). Se extrajo la fase acuosa con MTBE (30 l) y se agitó durante 15 minutos. Se detuvo el agitador y se dejó que las capas se separasen durante un mínimo de 15 minutos. Las fases se separaron (se mantuvo la fase orgánica). Los productos orgánicos se combinaron y se lavaron con una solución al 20 % de salmuera. A los productos orgánicos combinados se les añadió sulfato sódico y se agitaron durante un mínimo de una hora. Se añadió carbono activo (0,05 equiv.) y se agitó durante un mínimo de una hora. El sulfato sódico y el carbono se retiraron por filtración y se lavó con MTBE (1,0 vol.). El filtrado resultante se dividió para dar un aceite pegajoso al vacío a 35 °C. Al aceite se le añadió isopropanol (1,45 vol.). Se añadió HCl conc. a una temperatura de recipiente de <25 °C a un pH de 1. A la mezcla se le añadió acetato de etilo (5,6 vol.). Se enfrió a -5 °C y se agitó durante un mínimo de 12 horas. El producto sólido se filtró. Los sólidos resultantes se lavaron con isopropanol a 0 °C (2 x 0,78 vol.). Los sólidos se lavaron adicionalmente con acetato de etilo (2 x 1,05 vol.). Los sólidos se secaron al horno a un peso constante a 35 °C al vacío.

50 Ejemplo 14

Conversión del Epóxido 1 en base de viloxazina.

Se mejoró la reacción de la Etapa II haciendo reaccionar 1 equiv. de Epóxido 1 con sulfato ácido de 2-aminoetilo (8,4 equiv.) en un gran exceso molar de una solución de hidróxido potásico (30 equiv.). Véase la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4: Etapa Ila - Resultados Experimentales

Tamaño del Extracto (Int. Etapa 1)	Cantidad de Producto Final/Rendimiento	Pureza por HPLC
260 g	114 g/31,1 %	99,2 %
1406 g	788 g/39,8 %	99,1 %
277 g	127 g/32,4 %	99,1 %

60

Ejemplo 15

Conversión del Epóxido 1 en base de viloxazina.

5 Un matraz de fondo redondo de tres bocas del tamaño apropiado se equipó con un agitador mecánico, un termopar con pantalla y una entrada de nitrógeno y se puso inicialmente en una bañera de refrigeración. Se cargaron hidróxido potásico (802 g, 14,30 mol, 10 equiv.), agua (500 ml) y sulfato ácido de 2-aminoetilo (1695 g, 12,01 mol, 8,3 equiv.) y se agitaron para dar una solución uniforme en una atmósfera de nitrógeno, manteniendo la temperatura por debajo de 55 °C. Se cargaron 1-(etoxifenoxi)-2,3-epoxipropano (intermedio de partida) (277 g, 1,43 mol, 1,0 equiv.) y metanol (2,2 l) en el matraz y se calentaron a 55 °C durante 4 horas. Se cargó hidróxido potásico (1604 g, 28,60 mol, 20 equiv.) en agua (1,1 l) en el matraz y se agitó a 55 °C durante 16 horas. Se comprobó la finalización de la reacción por TLC. La muestra se preparó tomando una alícuota de 0,5 ml de la mezcla de reacción y por dilución hasta una solución transparente con agua, y después por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se comparó con el intermedio de partida de la Etapa I usando 1:1 de heptano/acetato de etilo como eluyente. El material de partida tenía un F_r 0,7 y el producto tenía un F_r de 0,0. La reacción se consideró completa cuando no hubo material de partida en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se concentró para retirar el metanol.

Ejemplo 16

20 Preparación de clorhidrato de 2-[(2-etoxifenoxi)metil]morfolina (HCl de viloxazina).

El procedimiento ejemplar incluía lo siguiente: (1) Cargar en un reactor de acero inoxidable de 378,54 litros (100 galones) limpio agua (57,9 l) con agitación en una atmósfera de nitrógeno. (2) Añadir gránulos de hidróxido potásico (78,0 kg) a <50 °C. (3) Enfriar la solución a 20-25 °C, retirar del reactor y mantener para la etapa 10; marcar por consiguiente. (4) Cargar el reactor de acero inoxidable con agua (26,2 l). (5) Añadir gránulos de hidróxido potásico (38,9 kg) a <50 °C. (6) Añadir sulfato ácido de 2-aminoetilo (82,4 kg). (7) Calentar la mezcla resultante a 55 °C. (8) Añadir al aceite de la etapa anterior, 1-(etoxifenoxi)-2,3-epoxipropano, metanol, (94,5 l) y transferir a la mezcla, etapa 7 (a continuación), en el reactor de acero inoxidable a 55 °C. (9) Agitar a 55 °C durante 4 horas. (10) Añadir la solución de hidróxido potásico preparada de la etapa 3 (anterior) a la mezcla de reacción a menos de 60 °C. (11) Agitar la mezcla a 57 °C durante un mínimo de 12 horas. (12) Muestrear la mezcla de reacción para comprobar la finalización de la reacción por HPLC. Tratar la muestra añadiendo agua (8,0 vol.) y MTBE (2,0 vol.), mezclar bien y separar la capa orgánica para HPLC (PRLC 6-230 nm). Tr del material de partida 10,0 minutos, Tr del producto 7,0 minutos, Tr del intermedio 10,025 minutos, e impurezas a Tr 13,975 minutos y Tr 6,4 minutos. (13) Típicamente estaba presente un 45-55 % de producto. La agitación prolongada ya no mejoró el porcentaje de conversión. Se recomienda control por HPLC únicamente con fines informativos, ya que la reacción ha demostrado continuar hasta un punto de finalización después de 12-16 horas de calentamiento y no continuará más ni siquiera con reactivos, base o tiempo adicionales. (14) Eliminar el MeOH a una temperatura de recipiente de 50 °C al vacío. (15) Añadir agua (200 l) a la suspensión espesa. (16) Transferir la suspensión a agua (700 l). Se producirá una solución. (17) Añadir MTBE (90 l) y agitar durante 15 minutos. (18) Detener el agitador y dejar que las fases se separen durante un mínimo de 15 minutos. (19) Separar las fases (mantener la fase orgánica). (20) Extraer la fase acuosa con MTBE (90 l) y agitar durante 15 minutos. (21) Detener el agitador y dejar que las fases se separen durante un mínimo de 15 minutos. (22) Separar las fases (mantener la fase orgánica). (23) Extraer la fase acuosa con MTBE (90 l) y agitar durante 15 minutos. (24) Detener el agitador y dejar que las fases se separen durante un mínimo de 15 minutos. (25) Separar las fases (mantener la fase orgánica). (26) Extraer la fase acuosa con MTBE (90 l) y agitar durante 15 minutos. (27) Separar las fases. Comprobar la presencia de producto en la fase acuosa. Pueden requerirse extracciones adicionales. (28) Extraer los productos orgánicos combinados con HCl 6 M (30 l). (29) Agitar durante 15 minutos. (30) Detener el agitador y dejar que las fases se separen durante un mínimo de 15 minutos. (31) Separar las fases (mantener la fase acuosa). (32) Extraer los productos orgánicos combinados con HCl 6 M (15 l). (33) Agitar durante 15 minutos. (34) Detener el agitador y dejar que las fases se separen durante un mínimo de 15 minutos. (35) Separar las fases (mantener la fase acuosa). (36) Extraer los productos orgánicos combinados con HCl 6 M (15 l). (37) Agitar durante 15 minutos. (38) Detener el agitador y dejar que las fases se separen durante un mínimo de 15 minutos. (39) Separar las fases. Comprobar la presencia de producto en la fase orgánica. Pueden requerirse extracciones adicionales. (40) Añadir hidróxido sódico al 50 % (20 l) a la fase acuosa combinada a <25 °C a un pH de >12. (41) Extraer la fase acuosa con MTBE (30 l) y agitar durante 15 minutos. (42) Detener el agitador y dejar que las fases se separen durante un mínimo de 15 minutos. (43) Separar las fases (mantener la fase orgánica). (44) Extraer la fase acuosa con MTBE (30 l) y agitar durante 15 minutos. (45) Detener el agitador y dejar que las fases se separen durante un mínimo de 15 minutos. (46) Separar las fases (mantener la fase orgánica). (47) Extraer la fase acuosa con MTBE (30 l) y agitar durante 15 minutos. (48) Detener el agitador y dejar que las fases se separen durante un mínimo de 15 minutos. (49) Separar las fases (mantener la fase orgánica). (50) Extraer la fase acuosa con MTBE (30 l) y agitar durante 15 minutos. (51) Detener el agitador y dejar que las fases se separen durante un mínimo de 15 minutos. (52) Separar las fases (mantener la fase orgánica). (53) Añadir sulfato sódico (8,0 kg) a los productos orgánicos combinados y agitar durante un mínimo de 1 hora. (54) Añadir carbono activo (0,5 kg) y agitar durante un mínimo de 1 hora. (55) Retirar por filtración el sulfato sódico y el carbono y lavar con MTBE (10 l). (56) Eliminar el filtrado resultante para dar un aceite pegajoso al vacío a 35 °C. (57) Añadir isopropanol (14 l) al aceite. (58) Añadir HCl conc. (3,1 l) a una temperatura de recipiente <25 °C a un pH de 1. (59)

Añadir acetato de etilo a la mezcla. (60) Enfriar a -5 °C y agitar durante un mínimo de 12 horas. (61) Filtrar el producto sólido. (62) Lavar los sólidos resultantes con isopropanol a 0 °C (2 x 7,5 l). (63) Lavar adicionalmente los sólidos con acetato de etilo (2 x 10 l). (64) Secar al horno los sólidos a un peso constante a 35 °C al vacío. Rendimiento en bruto: 5,6 kg; HPLC: 72,7 %.

5

Ejemplo 17

Formación y ciclación del Diol 1.

10 Lo siguiente se realizó en un reactor de vidrio de tres bocas de 1 litro equipado con un agitador mecánico, un termopar con pantalla, una entrada de nitrógeno, un condensador y un sistema de destilación al vacío: En agitación, cargar en el matraz 1-(etoxifenoxi)-2,3-epoxipropano en bruto (intermedio) (84,63 g) y tolueno (245 ml) y calentar a 100 °C. Añadir gota a gota 2-bencilaminoetanol (66,01 g, 0,4365 mol, 1,037 equiv.) al matraz y calentar a reflujo durante 6 horas. Comprobar la finalización de la reacción por HPLC. La reacción se consideró completa cuando
15 hubo menos del 2 % de material de partida en la mezcla de reacción. Enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Añadir tolueno (130 ml) y cloruro de benciltrietilamonio sólido (4,99 g, 0,0219 mol, 0,052 equiv.). Añadir micro-gránulos de NaOH (104,62 g, 2,6155 mol, 6,213 equiv.). La mezcla de reacción se volvió muy espesa. Después de agitar durante 10 min a temperatura ambiente, añadir lentamente cloruro de para-toluenosulfonilo sólido (84,71 g, 0,4443 mol, 1,055 equiv.) manteniendo la temperatura por debajo de 40 °C. Agitar durante 2 h a
20 temperatura ambiente. Comprobar la finalización de la reacción por HPLC (Tr 8340DI = 15,9', Tr 8340Bn = 17,3'). Lavar la mezcla orgánica con agua (1 x 507,06 g + 2 x 130,98 g) y concentrar al vacío a 45 °C. El producto estaba en forma de un aceite de color amarillo pálido que puede usarse sin purificación adicional en la siguiente etapa. 137,85 g, 113,5 %, HPLC: 67,8 % de área.

25 **Ejemplo 18**

Desprotección y cristalización de viloxazina.

30 Lo siguiente se realizó en un reactor de vidrio de tres bocas de 1 litro equipado con un agitador mecánico, un termopar con pantalla, una entrada de nitrógeno, un condensador y un sistema de destilación al vacío: En agitación, cargar en el matraz N-bencilviloxazina en bruto (intermedio) (137,85 g), etanol (295 ml), HCl ac. al 32 % (135,6 ml), H₂O (135,6 ml) y Pd/C al 3 % (75,84 g). Calentar el matraz a 60 °C. Burbujear H₂ en la mezcla de reacción (el tiempo de burbujeo depende del tamaño de las burbujas de H₂: con burbujas muy pequeñas, la reacción finaliza después de 2 h). Comprobar la finalización de la reacción por HPLC (Tr viloxazina = 11,7'). Concentrar la mezcla de reacción al
35 vacío a sequedad. Añadir al residuo isopropanol (290 ml) y agua (60 ml). Calentar la mezcla a 80 °C hasta que se produce la solución. Enfriar lentamente la solución a 50 °C y añadir lentamente acetato de etilo (480 ml). Enfriar la mezcla a 0-5 °C durante al menos 3 h. Filtrar el producto y lavar con acetato de etilo (2 x 50 ml). Secar al horno al vacío los sólidos a 80 °C a un peso constante. 52,24 g, 57,0 %, HPLC: 99 % de ensayo.

40 **Ejemplo 19**

Se disolvió HCl de viloxazina (6089 g) en agua (10 vol.). El basificado libre de la sal se realizó mediante la adición lenta de NaOH al 50 % (temp. <25 °C) a la solución hasta que se alcanza un pH 11. Una vez que la base libre se formó, se extrajo tres veces con metil *tert*-butil éter (MTBE, 5 vol. por extracción). Después, los extractos de MTBE
45 combinado se lavaron con agua (1,5 vol.). Después, los productos orgánicos resultantes se secaron sobre sulfato sódico (1,0 equiv.), se filtraron a través de un cartucho en línea, y el sulfato sódico se lavó con MTBE (1,0 vol.). Después, los productos orgánicos se concentraron para dar un aceite pegajoso.

50 **Ejemplo 20**

Conversión entre base de viloxazina y sal de viloxazina; Formación de Forma B del Polimorfo.

El residuo del Ejemplo 15 se diluyó con agua (30 l) y se extrajo con acetato de etilo (6 x 2 l). Todos los extractos orgánicos se combinaron y se extrajeron adicionalmente con HCl 6 M (3 x 2 l). La capa orgánica se comprobó para
55 observar producto por TLC y después se desechó. La solución acuosa se ajustó a pH 12 con NaOH al 50 %. La solución básica se extrajo con MTBE (3 x 3 l). Todos los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (1 l), y después se trataron sobre carbono y sulfato de magnesio durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de una almohadilla filtrante de fibra de vidrio y se concentró sobre un evaporador rotatorio a 45 °C para dar un aceite ligeramente coloreado. El residuo se diluyó con acetato de etilo (1 l) y HCl 12 M (80 ml) en isopropanol (160 ml), y se agitó durante 30 minutos a 0-5 °C. El producto se filtró y se lavó con acetato de etilo (2 x 400 ml) y heptano (3 x 500 ml). Los sólidos se secaron en un horno de vacío a 40 °C a peso constante. 127 g, 32,4 %, HPLC: 94,6 %.

65 **Ejemplo 21**

Recristalización; Formación de la Forma A del Polimorfo.

Ejemplo 21 A

El siguiente método se realizó según fue necesario; típicamente dos veces: Se cargaron isopropanol (1,5 vol.), agua (0,75 vol.) y HCl de viloxazina en bruto (1,0 equiv.) en un reactor seco y limpio con agitación en una atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla a 80 °C. Se produjo una solución. Se filtró en caliente la solución resultante. Se enfrió la solución a 45-50 °C, los sólidos comenzaron a precipitar. Se añadió lentamente acetato de etilo (4,0 vol.). Se enfrió la mezcla a -5 °C-0 °C y se agitó durante un mínimo de 12 horas. Se filtraron los sólidos resultantes. Se lavaron los sólidos con Isopropanol a 0 °C (2 x 1 vol.). Se lavaron los sólidos con acetato de etilo a 0 °C (2 x 1 vol.). Los sólidos se secaron al horno a un peso constante a 35 °C al vacío.

Ejemplo 21 B

El siguiente método se realizó según fue necesario; típicamente dos veces: Se cargó isopropanol (4,5 vol.) a 80 °C en un reactor limpio y seco con agitación en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua (1 vol.); se llevó la temperatura a 45-50 °C. Se añadió viloxazina. Se añadió lentamente acetato de etilo (7,0 vol.). La mezcla se enfrió a 0-5 °C y se agitó durante un mínimo de 2,5 horas. Los sólidos resultantes se filtraron. Los sólidos se lavaron con acetato de etilo (2 x 1 vol.). Los sólidos se secaron al horno a un peso constante a 35 °C al vacío.

El producto resultante era un polvo de color blanco a blanquecino que comprendía no más de 2,1 ppm de 1-(etoxifenoxi)-2,3-epoxipropano y no más de 2,1 ppm de epiclorhidrina. El producto se identificó a través de espectro IR, HPLC y XRPD (figura 8).

Ejemplo 22

Conversión entre base de viloxazina y sal de viloxazina, y recristalización.

La purificación de acuerdo con los métodos descritos en los Ejemplos 19 y 21 proporcionó HCl de viloxazina sustancialmente puro con niveles extremadamente bajos de epiclorhidrina, 1-(etoxifenoxi)-2,3-epoxipropano y sulfato ácido de 2-aminoetilo. No se observó ninguna traza de éster de sulfato ácido de aminoetilo de un alcohol. Los resultados analíticos típicos para los extractos ejemplares proporcionados por los métodos de este Ejemplo se proporcionan en la Tabla 5, a continuación.

Tabla 5: Resumen de Análisis de Extractos

	Epiclorhidrina	1-(etoxifenoxi)-2,3-epoxipropano	sulfato ácido de 2-aminoetilo
Muestra 1 del lote GMP usado para la fabricación de material de estudios clínicos	0,6 ppm	No se detectó	No se detectó

Ejemplo 23

Formación del Polimorfo B.

El aceite del Ejemplo 19 se disolvió en isopropanol (IPA, 1,0 vol.), se ajustó a pH = 1 con HCl conc. (2 vol.) y se añadió acetato de etilo (EtOAc, 3,7 vol.). Después, la suspensión resultante se enfrió de -5 °C a 0 °C, y se agitó durante un mínimo de 12 horas. Después, la suspensión se filtró, se lavó con IPA frío (2 x 0,5 vol.), y después EtOAc frío (2 x 1,5 vol.). Después, el sólido aislado se secó al vacío a 35-40 °C.

Ejemplo 24

Formación del Polimorfo A; conversión de B en A.

Se disolvió de nuevo HCl de viloxazina (en bruto, o en la Forma B) en IPA (1,5 vol.) y agua (0,75 vol.) a -80 °C, se enfrió a 45-55 °C y se añadió EtOAc (4,0 vol.). La solución se enfrió de -5 °C a 0 °C, y se agitó durante un mínimo de 12 horas. Después, la suspensión se filtró, se lavó con IPA frío (2 x 0,5 vol.), y después EtOAc frío (2 x 1,5 vol.). Después, el sólido aislado se secó al vacío a 35-40 °C.

Ejemplo 25

Las etapas de purificación incluían lo siguiente: (1) Se cargaron isopropanol (8,3 l/1,5 vol.), agua (4,1 l/0,75 vol.) y HCl de viloxazina en bruto (5,5 kg) en un reactor de 189,27 litros (50 galones) limpio y seco con agitación en una atmósfera de nitrógeno. (2) Se calentó la mezcla a 80 °C. Se produjo una solución. (3) Se enfrió la solución a 50 °C, los sólidos comenzaron a precipitar. (4) Se añadió lentamente acetato de etilo (22,0 l/4 vol.). (5) Se enfrió la mezcla a -5 °C-0 °C y se agitó durante un mínimo de 12 horas. (6) Los sólidos resultantes se filtraron. (7) Los sólidos se lavaron con isopropanol a 0 °C (5,5 l/1 vol.). (8) Los sólidos se lavaron con acetato de etilo (2 x 5,5 l/2 vol.). (9) Los sólidos se secaron al horno a un peso constante a 35 °C al vacío. Rendimiento/4,7 kg - HPLC/98,8 %.

Tabla 6

En bruto (g)	Rendimiento (g)	HPLC
11,187 g	9088 g/81,2 %	98,2 %
5600 g	4619 g/82,5 %	98,8 %
2601 g	2176 g/83,6 %	98,4 %

Ejemplo 26

5 Las etapas de purificación de alta pureza incluían lo siguiente: (1) Cargar isopropanol (10,2 l/1,5 vol.), agua (5,1 l/0,75 vol.), y HCl de viloxazina >98,0 % (6,816 kg) en un reactor de 189,27 litros (50 galones) limpio y seco con agitación en una atmósfera de nitrógeno. (2) Calentar la mezcla a 80 °C. Se produjo una solución. (3) Enfriar la solución a 50 °C, los sólidos comenzaron a precipitar. (4) Añadir lentamente acetato de etilo (27,3 l/4 vol.). (5) Enfriar la mezcla a -5 °C-0 °C y agitar durante un mínimo de 12 horas. (6) Filtrar los sólidos resultantes. (7) Lavar los sólidos con isopropanol a 0 °C (6,8 l/1 vol.). (8) Lavar los sólidos con acetato de etilo (2 x 6,8 l/2 vol.). (9) Secar al horno los sólidos a un peso constante a 35 °C al vacío.

Tabla 7

En bruto (g)	Rendimiento (g)	HPLC
6816 g	6435 g/94,4 %	99,8 %

Ejemplos 27-45

15 Los Ejemplos 27-45, a continuación, reflejan procesos y métodos ejemplares con respecto al sistema de disolvente seleccionado para la formación o separación de polimorfos de Forma A y Forma B.

Tabla 8. Resumen de caracterización para las Formas A y B Cristalinas de HCl de Viloxazina

Forma	Condiciones	XRPD	Picos CDB (°C)	Pérdida de peso por TGA (% en peso)	¹ H RMN	Relación API con respecto a HCl	Sorción de Humedad (% en peso a HR al 90 %)
A (anhidrato)	Disolvente binario con MeCN anti-disolvente (refrigeración rápida y lenta)	Cristalino	188	0,0	consistente con estructura	1:0,9	No higroscópico, 0,25 % en peso
B (anhidrato)	Suspensión en agua, 9:1 de MeCN/H ₂ O y 9:1 de acetona/H ₂ O; mayor parte disolvente binario con MTBE y tolueno como anti-disolventes	Cristalino	186	0,0	consistente con estructura	1:1	No higroscópico, 0,31 % en peso

Ejemplo 27

Tabla 9. Detección de Disolvente para HCl de Viloxazina

Disolvente	Cantidad de Fármaco (mg)	Cantidad de Disolvente (ml)	Temp. (°C)	Soluble (Visual)	Solubilidad Gravimétrica a TA (mg/ml)	Clase de ICH	Límite de ICH (ppm)	p.e. (°C)
agua	3,5	0,1	TA	Sí	>35	~	~	100
ácido acético	3,1	0,1	55	Sí	6,7	3	*	115
metanol	3,2	0,1	55	Sí	16,0	2	3000	65
etanol	3,6	0,8	55	Sí	1,9	3	*	78
IPA	3,8	1,6	55	Sí	0,3	3	*	82
t-AmOH	3,2	1,6	55	No	0,0	~	~	102
1-butanol	3,4	1,6	55	No	0,0	3	*	118
DMF	2,9	0,4	55	Sí	0,6	2	880	153
acetoniitrilo	3,9	1,6	55	No	0,0	2	410	81
MeOAc	3,8	1,6	55	No	0,0	3	*	58
EtOAc	3,2	1,6	55	No	0,0	3	*	77

IPAc	2,7	1,6	55	No	0,0	3	*	89
acetona	3,6	1,6	55	No	0,0	3	*	56
MEK	3,7	1,6	55	No	0,0	3	*	80
MIBK	2,6	1,6	55	No	0,0	3	*	117
MTBE	3,2	1,6	55	No	0,0	3	*	56
THF	3,3	1,6	55	No	0,1	2	720	66
2-MeTHF	2,6	1,6	55	No	0,0	~	~	79
dioxano	2,6	1,6	55	No	0,0	2	380	101
tolueno	3,1	1,6	55	No	0,0	2	890	111
xileno	3,2	1,6	55	No	0,0	2	2170	140
DCM	2,5	4,8	40	No	0,0	2	600	40
ciclohexano	3,6	1,6	55	No	0,0	2	3880	81
heptano	3,5	1,6	55	No	0,0	3	*	98
NMP	3,1	0,4	55	Sí	4,9**	2	530	202

Ejemplo 28

Tabla 10. Cristalizaciones de Disolvente Individual de HCl de Viloxazina Usando un Perfil de Refrigeración Rápida

Cantidad de fármaco (mg)	Disolvente	Cantidad (ml)	Temp. (°C)	Refrigeración	Precipitación	Recuperación (mg)	Rendimiento (%)	Forma [XRPD]
26,6	AcOH	0,30	75	Rápida	Sí	11,1	41,7	A
25,3	DMF	1,00	75	Rápida	Sí	18,4	72,7	A
25,9	NMP	1,05	75	Rápida	Sí	16,0	61,8	A
28,8	agua	0,20	75	Rápida	No/sel./evap.	n/a	n/a	B

Ejemplo 29

Tabla 11. Cristalizaciones de Disolvente Individual de HCl de Viloxazina Usando un Perfil de Refrigeración Lenta

Cantidad de fármaco (mg)	Disolvente	Cantidad (ml)	Temp. (°C)	Refrigeración	Precipitación	Recuperación (mg)	Rendimiento (%)	Forma [XRPD]
25,0	MeOH	0,5	60	20 °C/h	Sí	11,2	44,8	A
24,3	AcOH	0,3	75	20 °C/h	No/sel./ppt	11,0	45,3	A
24,2	NMP	1,0	75	20 °C/h	Sí	15,1	62,4	A
29,3	agua	0,2	75	20 °C/h	No/sel./evap.	n/a	n/a	B

Ejemplo 30

Tabla 12. Cristalizaciones de Disolvente Primario de HCl de Viloxazina Usando MEOH como Disolvente Primario y un Perfil de Refrigeración Rápida

Cantidad de fármaco (mg)	MeOH (ml)	Anti-Disolvente	Cantidad (ml)	Temp. (°C)	Refrigeración	Aspecto después de la adición de anti-disolvente	Precipitación	Recuperación (mg)	Rendimiento (%)	Forma
25,2	0,5	MeCN	2,00	60	Rápida	algo de ppt*	Sí	13,0	51,6	A
24,8	0,5	EtOAc	2,00	60	Rápida	turbio	Sí	19,8	79,8	B
26,1	0,5	acetona	2,00	60/50	Rápida	turbio*	Sí	19,3	73,9	A
25,5	0,5	MTBE	0,85	60/50	Rápida	ppt	Sí	20,7	81,2	B
24,7	0,5	tolueno	2,00	60	Rápida	turbio*	Sí	18,2	73,7	B

Ejemplo 31

Tabla 13. Cristalizaciones de Disolvente Primario de HCl de Viloxazina Usando MeOH como Disolvente Primario y un Perfil de Refrigeración Lenta

Cantidad de fármaco (mg)	MeOH (ml)	Anti-Disolvente	Cantidad (ml)	Temp. (°C)	Refrigeración	Aspecto después de la adición de anti-disolvente	Precipitación	Recuperación (mg)	Rendimiento (%)	Forma
25,6	0,5	MeCN	6,00	60	20 °C/h	algo de ppt*	Sí	14,4	56,3	A
24,5	0,5	acetona	2,00	60/50	20 °C/h	turbio	Sí	17,9	73,1	A
25,6	0,5	MTBE	0,87	60/50	20 °C/h	ppt	Sí	19,5	76,2	B
25,2	0,5	THF	3,00	60	20 °C/h	turbio	Sí	19,8	78,6	A
24,4	0,5	tolueno	2,00	60	20 °C/h	ligeramente turbio	Sí	16,6	68,0	B
25,7	0,5	heptano	1,00	60	20 °C/h	2 capas	Sí	16,8	65,4	A

Ejemplo 32

Tabla 14. Cristalizaciones de Disolvente Primario de HCl de Viloxazina Usando EtOH como Disolvente Primario y un Perfil de Refrigeración Rápida

Cantidad de fármaco (mg)	EtOH (ml)	Anti-Disolvente	Cantidad (ml)	Temp. (°C)	Refrigeración	Aspecto después de la adición de anti-disolvente	Precipitación	Recuperación (mg)	Rendimiento (%)	Forma
25,9	1,5	MeCN	6,00	75	Rápida	transparente	Sí	11,2	43,2	A
25,2	1,5	MTBE	3,00	75/50	Rápida	turbio	Sí	20,1	79,8	B
24,7	1,5	tolueno	6,00	75	Rápida	transparente	Sí	19,1	77,3	B
24,6	1,5	heptano	5,00	75	Rápida	turbio	Sí	20,2	82,1	B

Ejemplo 33

Tabla 15. Cristalizaciones de Disolvente Primario de HCl de Viloxazina Usando EtOH como Disolvente Primario y un Perfil de Refrigeración Lenta

Cantidad de fármaco (mg)	EtOH (ml)	Anti-Disolvente	Cantidad (ml)	Temp. (°C)	Refrigeración	Aspecto después de la adición de anti-disolvente	Precipitación	Recuperación (mg)	Rendimiento (%)	Forma
25,5	1,5	MeCN	6,00	75	20 °C/h	transparente	No/sel./ppt	6,2	24,3	A
25,6	1,5	EtOAc	6,00	75	20 °C/h	transparente	Sí	19,3	75,4	A
25,2	1,5	acetona	6,00	75/50	20 °C/h	transparente	Sí	16,3	64,7	A
25,6	1,5	MTBE	2,55	75/50	20 °C/h	turbio	Sí	21,1	82,4	B
26,2	1,5	tolueno	6,00	75	20 °C/h	transparente	No/sel./ppt	7,7	29,4	B

Ejemplo 34

Tabla 16. Cristalizaciones de Disolvente Primario de HCl de Viloxazina Usando Ácido Acético como Disolvente Primario y un Perfil de Refrigeración Rápida

Cantidad de fármaco (mg)	AcOH (ml)	Anti-Disolvente	Cantidad (ml)	Temp. (°C)	Refrigeración	Aspecto después de la adición de anti-disolvente	Precipitación	Recuperación (mg)	Rendimiento (%)	Forma
25,2	0,3	MeCN	7,00	75	Rápida	transparente	Sí	14,6	57,9	A
25,3	0,3	MTBE	1,00	75/50	Rápida	turbio	Sí	19,5	77,1	B
25,8	0,3	tolueno	7,00	75	Rápida	transparente	Sí	19,9	77,1	B
24,7	0,3	DCM	7,00	75/40	Rápida	transparente	No/sel./evap	n/a	n/a	A

Ejemplo 35

Tabla 17. Cristalizaciones de Disolvente Primario de HCl de Viloxazina Usando Ácido Acético como Disolvente Primario y un Perfil de Refrigeración Lenta

Cantidad de fármaco (mg)	AcOH (ml)	Anti-Disolvente	Cantidad (ml)	Temp. (°C)	Refrigeración	Aspecto después de la adición de anti-disolvente	Precipitación	Recuperación (mg)	Rendimiento (%)	Forma
25,4	0,3	MeCN	7,00	75	20 °C/h	transparente	No/sel./ppt	11,3	44,5	A
25,8	0,3	EtOAc	2,40	75	20 °C/h	turbio	Sí	18,9	73,3	A
25,5	0,3	acetona	1,75	75/50	20 °C/h	turbio	Sí	17	66,7	B
25,6	0,3	MTBE	0,80	75/50	20 °C/h	turbio	Sí	16,6	64,8	B
25	0,3	THF	1,25	75/60	20 °C/h	turbio	Sí	17,8	71,2	B
25,1	0,3	tolueno	7,00	75	20 °C/h	transparente	Sí	18,1	72,1	B
25,8	0,3	DCM	7,00	75/40	20 °C/h	transparente	No/sel./evap	n/a	n/a	A

Ejemplo 36

Tabla 18. Cristalizaciones de Disolvente Primario de HCl de Viloxazina Usando DMF como Disolvente Primario y un Perfil de Refrigeración Rápida

Cantidad de fármaco (mg)	DMF (ml)	Anti-Disolvente	Cantidad (ml)	Temp. (°C)	Refrigeración	Aspecto después de la adición de anti-disolvente	Precipitación	Recuperación (mg)	Rendimiento (%)	Forma
25,1	1,0	MeCN	6,00	75	Rápida	transparente	Sí	17,8	70,9	A
26	1,0	MTBE	0,75	75/50	Rápida	turbio	Sí	20,1	77,3	B
25,9	1,0	THF	2,00	75/60	Rápida	turbio	Sí	19,7	76,1	A
25,2	1,0	tolueno	3,00	75	Rápida	turbio	Sí	20,1	79,8	B
24,7	1,0	heptano	1,00	75	Rápida	2 capas	Sí	18,6	75,3	A
25,2	1,0	DCM	6,00	75/40	Rápida	transparente	Sí	9,2	36,5	A

Ejemplo 37

Tabla 19. Cristalizaciones de Disolvente Primario de HCl de Viloxazina Usando DMF como Disolvente Primario y un Perfil de Refrigeración Lenta

Cantidad de fármaco (mg)	DMF (ml)	Anti-Disolvente	Cantidad (ml)	Temp. (°C)	Refrigeración	Aspecto después de la adición de anti-disolvente	Precipitación	Recuperación (mg)	Rendimiento (%)	Forma
25,9	1,0	MeCN	6,00	75	20 °C/h	transparente	Sí	15,4	59,5	A
26,1	1,0	EtOAc	1,90	75	20 °C/h	turbio	Sí	20,2	77,4	A
25,8	1,0	MTBE	0,85	75/50	20 °C/h	turbio	Sí	19,3	74,8	B
26,1	1,0	THF	2,25	75/60	20 °C/h	turbio	Sí	20,2	77,4	A
25,0	1,0	tolueno	3,00	75	20 °C/h	turbio	Sí	20,7	82,8	B
25,6	1,0	heptano	1,00	75	20 °C/h	2 capas	Sí	18,3	71,5	A
25,0	1,0	DCM	6,00	75/40	20 °C/h	transparente	No/sei./ev/ppt	12,8	51,2	A

Ejemplo 38

Tabla 20. Cristalizaciones de Disolvente Primario de HCl de Viloxazina Usando NMP como Disolvente Primario y un Perfil de Refrigeración Rápida

Cantidad de fármaco (mg)	NMP (ml)	Anti-Disolvente	Cantidad (ml)	Temp. (°C)	Refrigeración	Aspecto después de la adición de anti-disolvente	Precipitación	Recuperación (mg)	Rendimiento (%)	Forma
25,7	1,0	MeCN	6,00	75	Rápida	transparente	Sí	14,1	54,9	A
26,2	1,0	EtOAc	2,00	75	Rápida	Turbio	Sí	19,6	74,8	A
25,6	1,0	acetona	2,00	75/50	Rápida	Turbio	Sí	19,0	74,2	A
25,6	1,0	THF	2,90	75/60	Rápida	Turbio	Sí	19,4	75,8	A
25,8	1,0	tolueno	3,00	75	Rápida	Turbio	Sí	20,2	78,3	B
25,4	1,0	heptano	1,00	75	Rápida	2 capas	Sí	18,4	72,4	A
25,6	1,0	DCM	6,00	75/40	Rápida	transparente	Pequeña	1,7	6,6	A

Ejemplo 39

Tabla 21. Cristalizaciones de Disolvente Primario de HCl de Viloxazina Usando NMP como Disolvente Primario y un Perfil de Refrigeración Lenta

Cantidad de fármaco (mg)	NMP (ml)	Anti-Disolvente	Cantidad (ml)	Temp. (°C)	Refrigeración	Aspecto después de la adición de anti-disolvente	Precipitación	Recuperación (mg)	Rendimiento (%)	Forma
25,8	1,0	MeCN	6,00	75	20 °C/h	transparente	No/sel./ppt	12,1	46,9	A
24,9	1,0	EtOAc	2,00	75	20 °C/h	Turbio	Sí	18,1	72,7	A
25,8	1,0	acetona	2,55	75/50	20 °C/h	Turbio	Sí	18,5	71,7	A
24,7	1,0	MTBE	1,30	75/50	20 °C/h	Turbio	Sí	19,3	78,1	B
25,7	1,0	THF	2,90	75/60	20 °C/h	Turbio	Sí	19,6	76,3	A
25,7	1,0	tolueno	3,25	75	20 °C/h	Turbio	Sí	20,4	79,4	B
25,2	1,0	heptano	1,00	75	20 °C/h	2 capas	Sí	17,6	69,8	A
25,6	1,0	DCM	6,00	75/40	20 °C/h	transparente	No/sel./ev/ppt	12,6	49,2	A

Ejemplo 40

Tabla 22. Cristalizaciones de Disolvente Primario de HCl de Viloxazina Usando Agua como Disolvente Primario y un Perfil de Refrigeración Rápida

Cantidad de fármaco (mg)	Agua (ml)	Anti-Disolvente	Cantidad (ml)	Temp. (°C)	Refrigeración	Aspecto después de la adición de anti-disolvente	Precipitación	Recuperación (mg)	Rendimiento (%)	Forma
25,5	0,2	MeOH	5,00	75/60	Rápida	Transparente	No/sel./evap	n/a	n/a	B
25,3	0,2	EtOH	5,00	75	Rápida	Transparente	No/sel./evap	n/a	n/a	A
25,2	0,2	IPA	5,00	75	Rápida	Transparente	No/sel./ppt	8,6	34,1	A
26	0,2	acetona	5,00	75/50	Rápida	Transparente	Sí	18,3	70,4	A
24,9	0,2	MeCN	5,00	75	Rápida	Transparente	Sí	10,8	43,4	A
25,2	0,2	DMF	5,00	75	Rápida	Transparente	No/sel./ev/ppt	11,9	47,2	A
25,9	0,2	NMP	5,00	75	Rápida	Transparente	No/sel./evap	n/a	n/a	n/a

Ejemplo 41

Tabla 23. Cristalizaciones de Disolvente Primario de HCl de Viloxazina Usando Agua como Disolvente Primario y un Perfil de Refrigeración Lenta

Cantidad de fármaco (mg)	Agua (ml)	Anti-Disolvente	Cantidad (ml)	Temp. (°C)	Refrigeración	Aspecto después de la adición de anti-disolvente	Precipitación	Recuperación (mg)	Rendimiento (%)	Forma
26	0,2	MeOH	5,00	75/60	20 °C/h	transparente	No/sel./evap	n/a	n/a	B
25,0	0,2	IPA	5,00	75	20 °C/h	transparente	Sí	8,6	34,4	A
25,0	0,2	acetona	5,00	75/50	20 °C/h	transparente	Sí	13,3	53,2	A
25,1	0,2	THF	5,00	75/60	20 °C/h	transparente	Sí	13,9	55,4	A
25,2	0,2	dioxano	5,00	75	20 °C/h	transparente	Sí	17,4	69,0	A
25,4	0,2	MeCN	5,00	75	20 °C/h	transparente	No/sel./ppt	8,3	32,7	A
25,9	0,2	DMF	5,00	75	20 °C/h	transparente	No/sel./ev/ppt	14,1	54,4	A
25,3	0,2	NMP	5,00	75	20 °C/h	transparente	No/sel./evap	n/a	n/a	n/a

Ejemplo 42

Tabla 24. Experimentos a Mayor Escala de la Forma A y la Forma B

Cantidad de fármaco (mg)	MeOH (ml)	Anti-Disolvente	Cantidad (ml)	Temp. (°C)	Refrigeración	Aspecto después de la adición de anti-disolvente	Precipitación	Recuperación (mg)	Rendimiento (%)	Forma [XRPD]
500	10	acetona	40	60/50	20 °C/h	Transparente	Sí	401,5	80,3	A+
500	10	MTBE	15	60/50	Rápida	Turbio	Sí	436,9	87,4	B
500	10	MeCN	60	60	Rápida	Transparente	Sí	285,5	57,1	A

Ejemplo 43

Tabla 25. Evaluación de la Estabilidad de Polimorfos de HCl de Viloxazina.

Forma de Partida	Cantidad (mg)	Disolvente	Cantidad (ml)	Temp. (°C)	Forma en 7 días	Forma en 14 días
A+B	30,6	MeOH	0,5	TA	A+B	A+B
	30,0	EtOH	0,5	TA	A+B	A+B
	30,5	IPA	0,5	TA	A+B	A+B
	29,9	THF	0,5	TA	A+B	A+B
	31,3	AcOH	0,5	TA	A+B	A+B
	31,7	DMF	0,5	TA	A+B	A+B
	30,2	NMP	0,5	TA	A+B	A+B
	41,5	agua	0,5	TA	B	B
A	16,3	MeCN	0,4	TA	A	A
	18,7	MeOH	0,4	TA	A	A
	25,8	agua	0,4	TA	A	A
B	15,1	MeCN	0,4	TA	B	B
	16,7	MeOH	0,4	TA	B	B
	31,7	agua	0,4	TA	B	B

Ejemplo 44

Tabla 26. Evaluación de Estabilidad de Polimorfos de HCl de Viloxazina.

Forma A+ (mg)	Forma B (mg)	Disolvente	Cantidad (ml)	Temp. (°C)	Forma en 6 días	Forma en 12 días
14,6	14,7	tolueno	0,5	TA	A+B*	A+B*
14,7	14,6	MeCN	0,5	TA	A+B*	B+**
14,9	14,6	acetona	0,5	TA	A+B*	A+B*
14,9	14,7	MeCN/ 10 % agua	0,5	TA	B	B
15,4	15,5	acetona/ 10 % agua	0,5	TA	B	B
16,0	15,6	tolueno	0,5	40	A+B*	A+B*
16,4	16,3	MeCN	0,5	40	A+B*	B+**
15,7	15,8	acetona	0,5	40	A+B*	A+B*
20,9	19,9	MeOH	0,5	40	A+B	A+B

Ejemplo 45

Tabla 27. Solubilidad Gravimétrica de la Forma A y la Forma B de HCl de Viloxazina

Forma de Partida	Cantidad de API (mg)	Disolvente	Cantidad de Disolvente (ml)	Temp. (°C)	Solubilidad (mg/ml)	Forma Final
Forma A	31,5	agua	0,3	TA	43,54	A
	17,7	metanol	0,3	TA	10,90	A
Forma B	29,4	agua	0,3	TA	41,89	B
	23,0	metanol	0,3	TA	10,73	B

Tabla 28. Estudio de Estabilidad Térmica a 60 °C

Forma de Partida	Forma después de 8 días	Forma después de 14 días
A	A	A
B	B	B
A+B	A+B	A+B
A+B	A+B	A+B

Tabla 29. Experimentos de Tensión Térmica en HCl de Viloxazina Usando el Método por CDB

Forma de Partida	Método por CDB	Forma Final [XRPD]
A	30-170 °C(10 °C/min), mantenimiento a 170 °C/30 min	A
B	30-170 °C(10 °C/min), mantenimiento a 170 °C/30 min	B
A+B	30-170 °C(10 °C/min), mantenimiento a 170 °C/30 min	A+B
A+B	30-170 °C(10 °C/min), mantenimiento a 170 °C/180 min	A+B
B	30-170 °C(10 °C/min), mantenimiento a 170 °C/180 min	B
A	30-170 °C(10 °C/min), mantenimiento a 170 °C/180 min	A

Tabla 30. Experimentos por CDB en HCl de Viloxazina con diversas velocidades de aumento

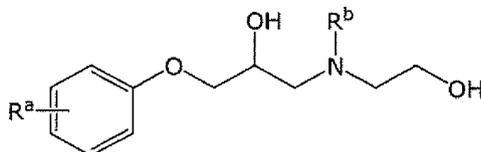
Forma	Velocidad de Calentamiento					
	1 °C/min		10 °C/min		50 °C/min	
	Pico (°C)	Calor de fusión (J/g)	Pico (°C)	Calor de fusión (J/g)	Pico (°C)	Calor de fusión (J/g)
A	187,0	199,3	188,4	204,6	188,6	203,6
B	185,6	202,2	186,5	202,0	187,3	205,4
A+B	186,5	196,4	186,9	194,6	189,3	189,4

Tabla 31. Estudio de la Cámara de Humedad en HCl de Viloxazina en HR al 95 %

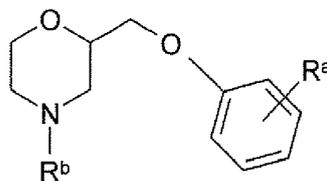
Forma de Partida	Cantidad (mg)	Forma en 7 días
A	8,4	A
B	7,2	B
A+B	14,5	A+B

REIVINDICACIONES

1. Un método de fabricación de una morfolina 2-sustituída que comprende proporcionar un compuesto diol de acuerdo con la siguiente fórmula:



5 en la que R^a es un grupo ariloxi sustituido o sin sustituir o un grupo alcoxi sustituido o sin sustituir; y hacer reaccionar dicho compuesto diol en un sistema de disolvente con una base y un agente de ciclación para producir una morfolina 2-sustituída que tiene la siguiente fórmula:



10 en la que R^b es un grupo protector de nitrógeno, siendo dicho grupo protector de nitrógeno un grupo bencilo, y en la que dicho método comprende adicionalmente eliminar dicho grupo protector de grupo por hidrogenólisis.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^a es orto-etoxi, y la morfolina 2-sustituída es viloxazina.

15

3. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que se usa catalizador de transferencia de fase en la etapa de reacción.

4. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el sistema de disolvente es un sistema bifásico líquido-líquido o un sistema líquido monofásico.

20

5. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la base es un sólido.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el sistema de disolvente monofásico comprende tolueno.

25

7. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicha base es hidróxido sódico.

8. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicho agente de ciclación es cloruro de tolueno sulfonilo.

30

9. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicho catalizador de transferencia de fase es cloruro de benciltrietilamonio.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha hidrogenólisis comprende el uso de un catalizador de paladio.

35

11. Un método de fabricación de una sal HCl de viloxazina de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende las etapas de 1, formar la viloxazina de acuerdo con un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, y 2, hacer reaccionar el producto de la etapa anterior con ácido clorhídrico concentrado en un disolvente.

40

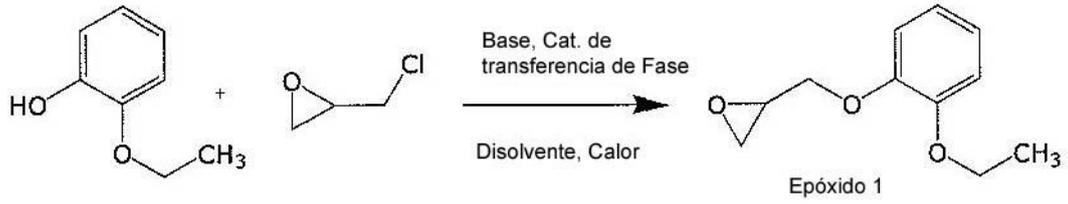


Figura 1

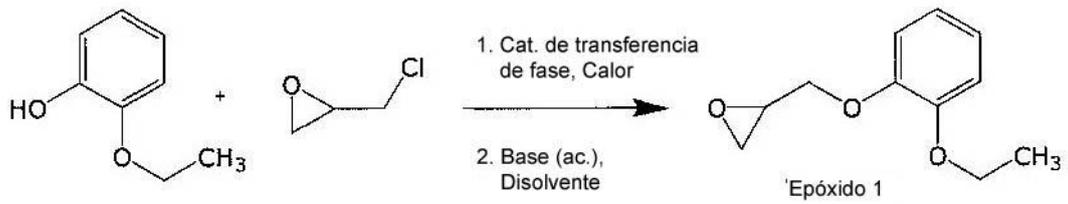
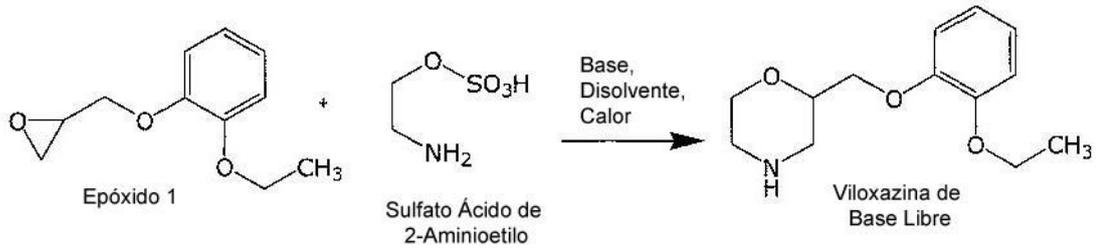
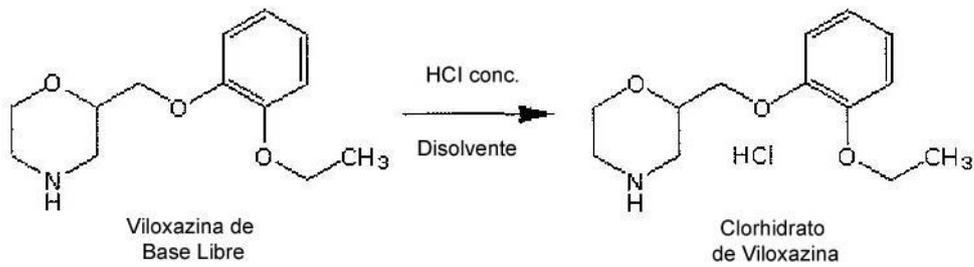


Figura 2

Etapa II a



Etapa II b



Etapa III



Figura 3

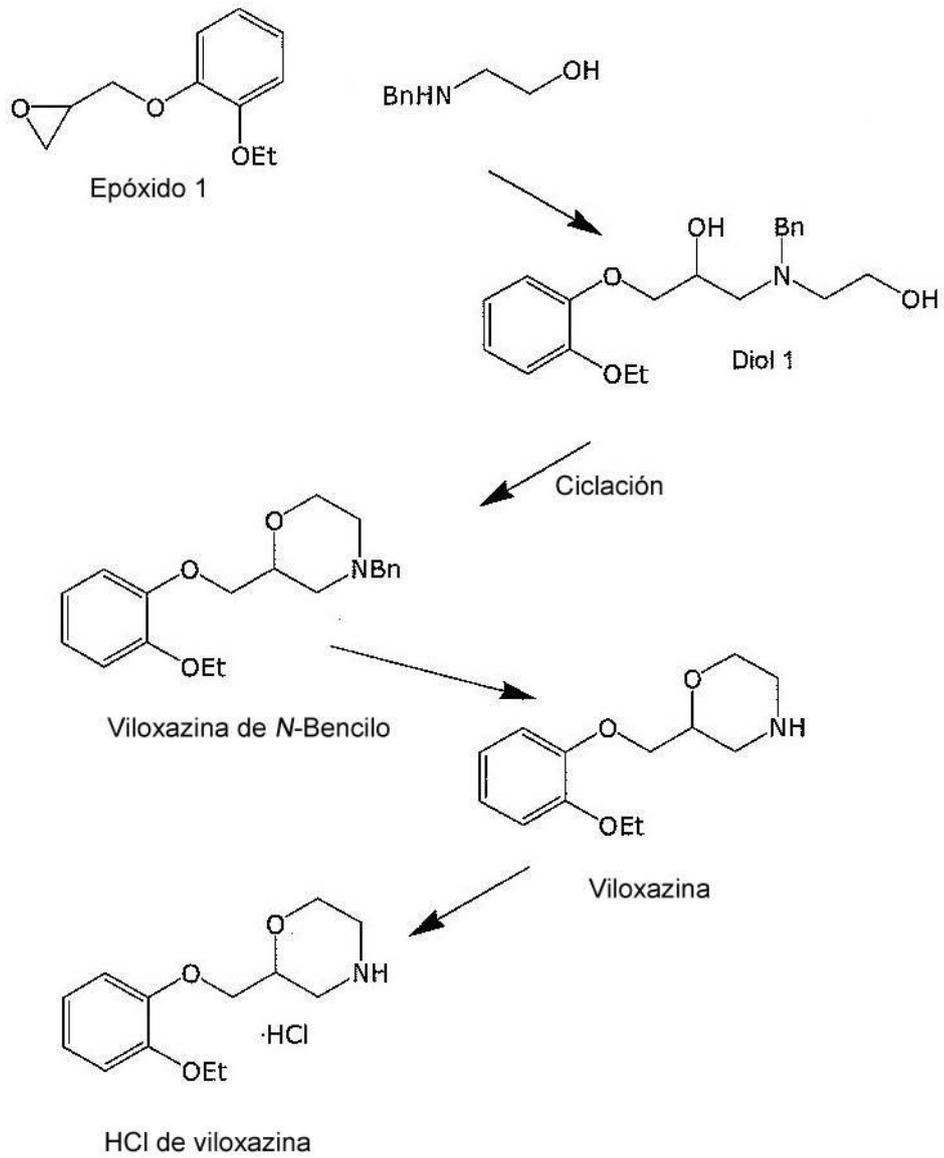


Figura 4

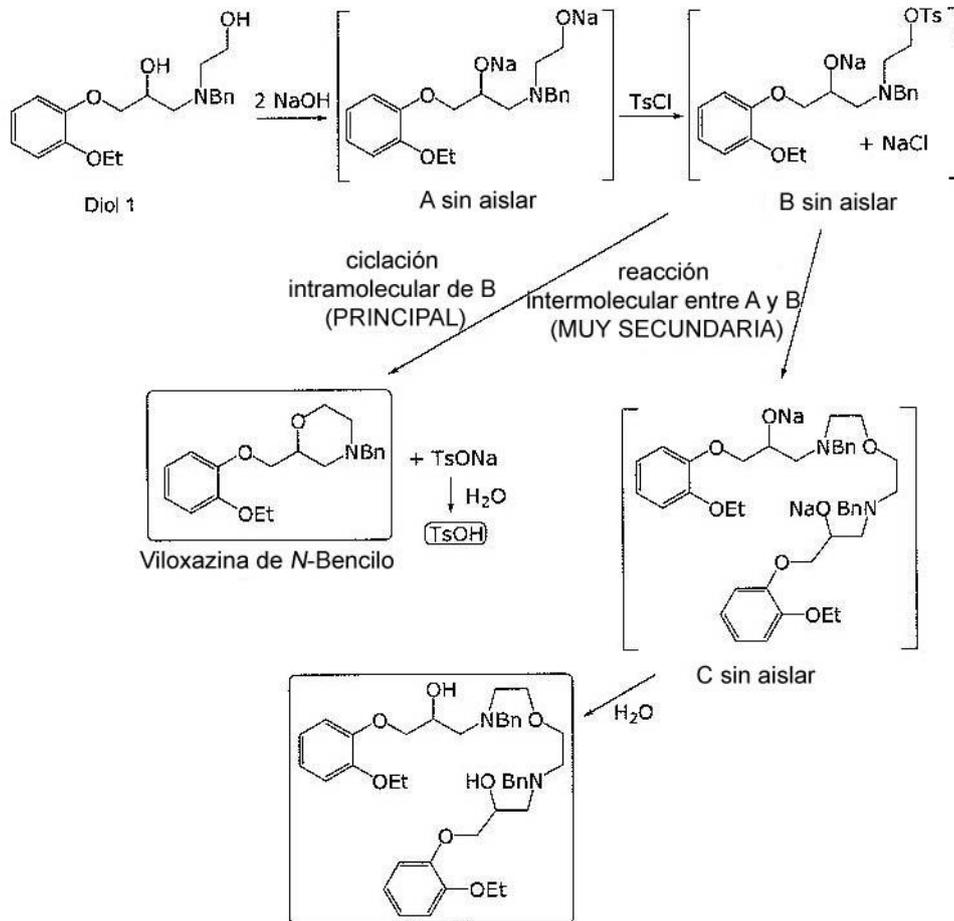


Figura 5

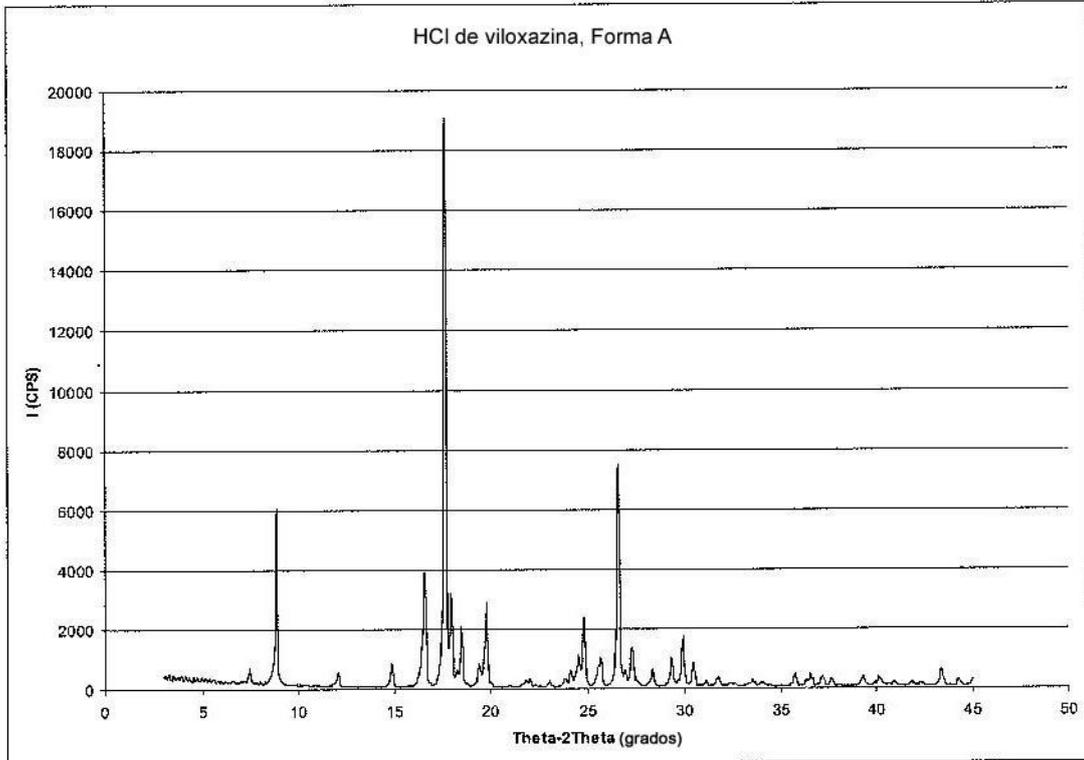


Figura 6

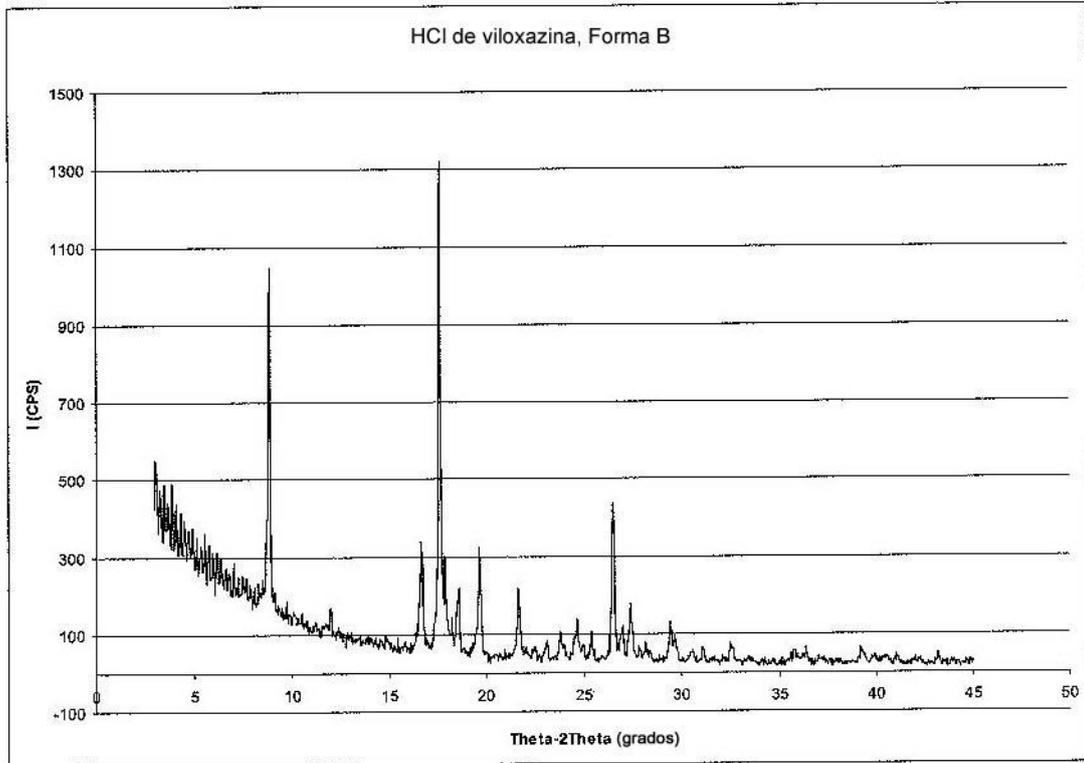


Figura 7

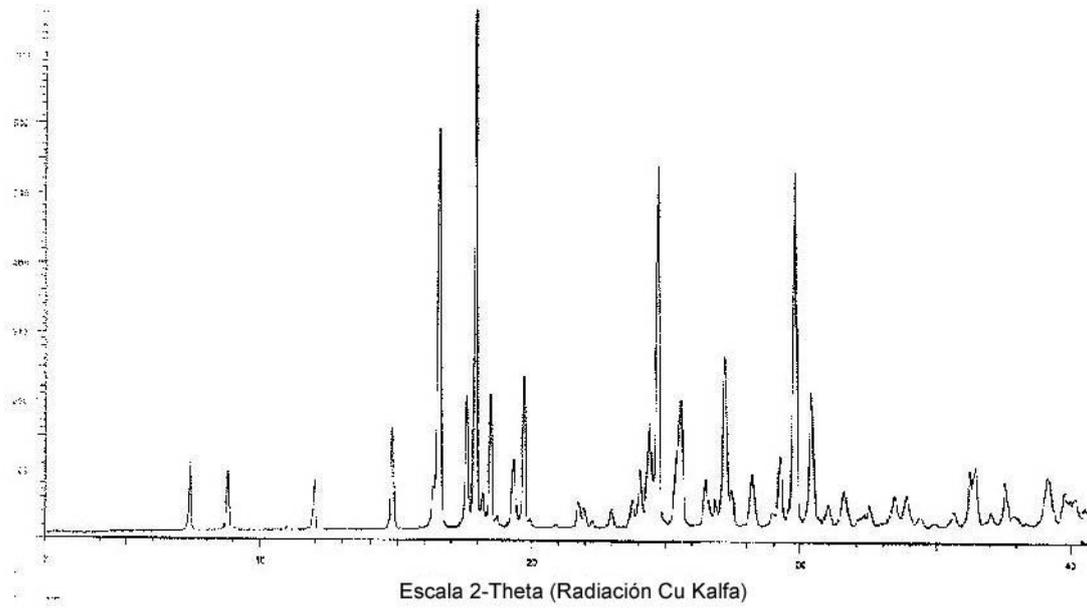


Figura 8

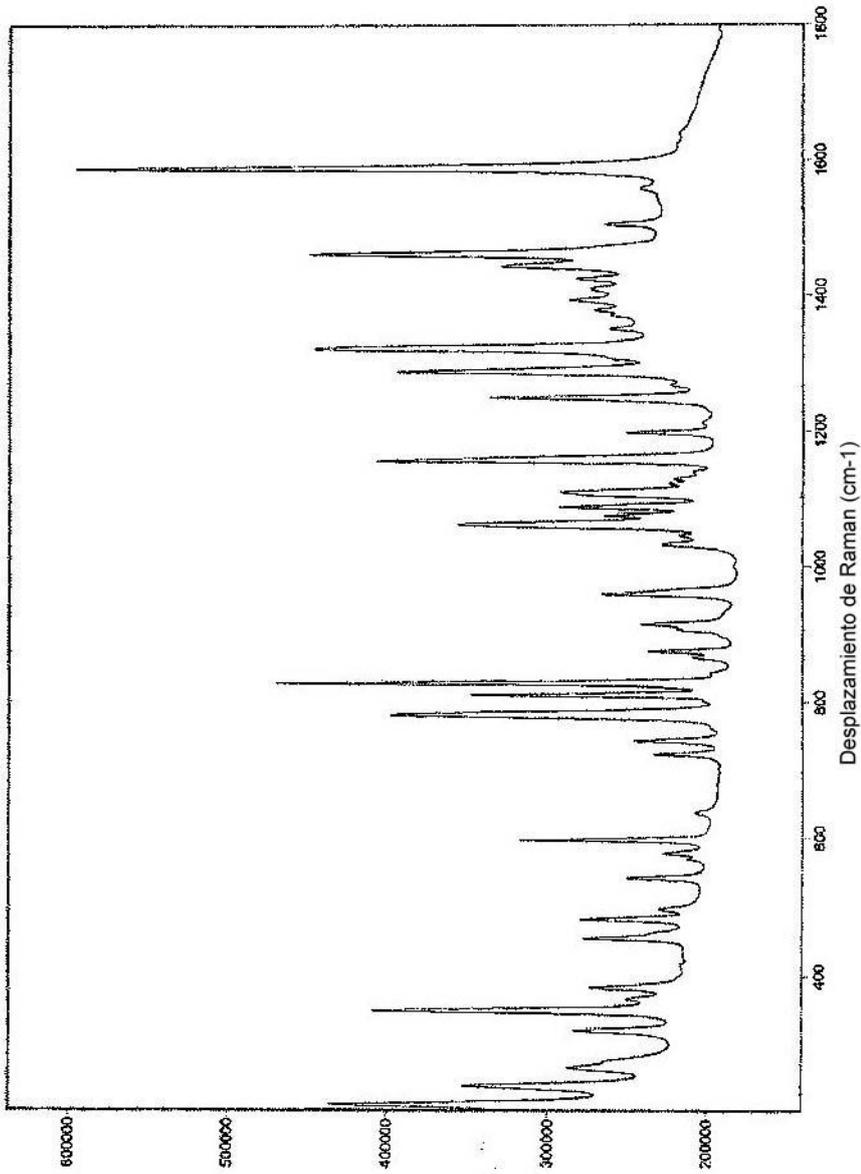


Figura 9

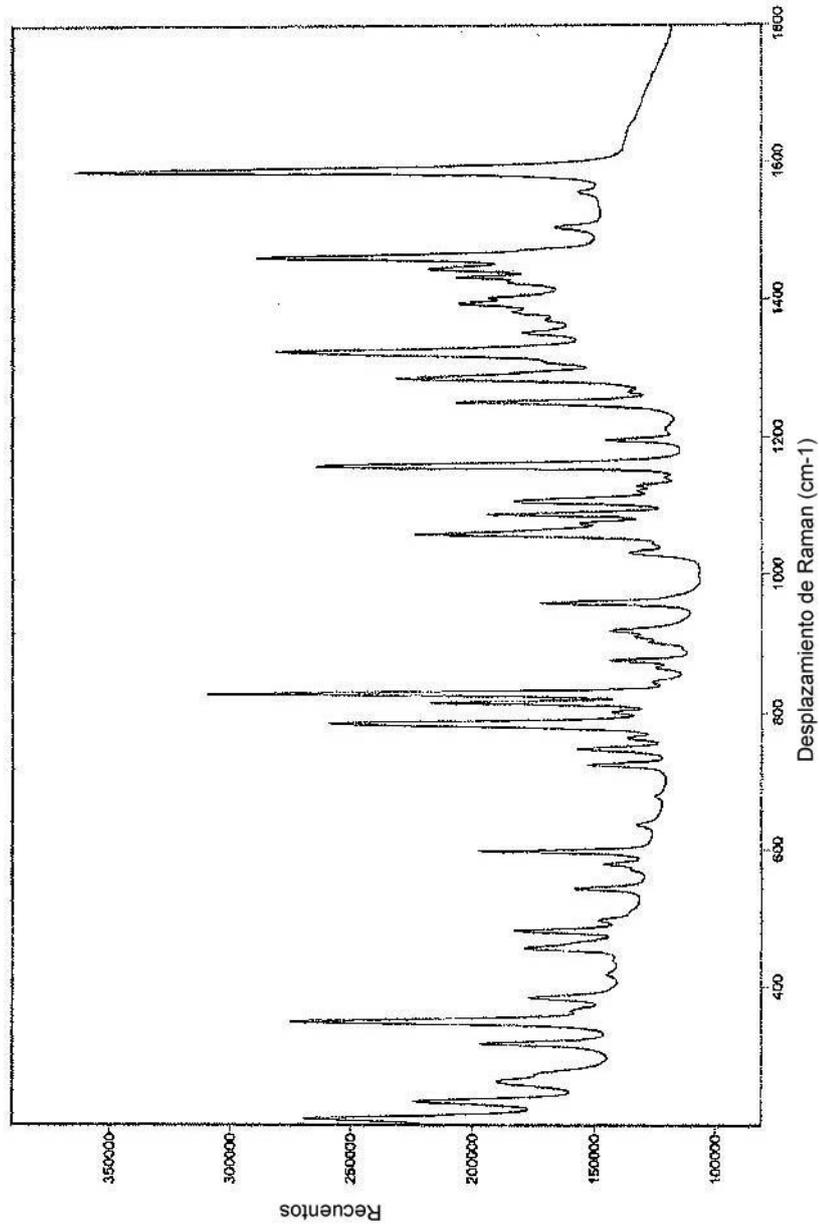


Figura 10