

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 906 868**

51 Int. Cl.:

C07D 211/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2019** E 19460027 (6)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.01.2022** EP 3741744

54 Título: **Intermedio farmacéutico para preparar pimavanserina**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.04.2022

73 Titular/es:

**ZAKLADY FARMACEUTYCZNE "POLPHARMA"
S.A. (100.0%)
Ul. Pelplinska 19
83-200 Starogard Gdanski, PL**

72 Inventor/es:

**HALUSZCZUK, ADAM y
POGODA, DOROTA**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

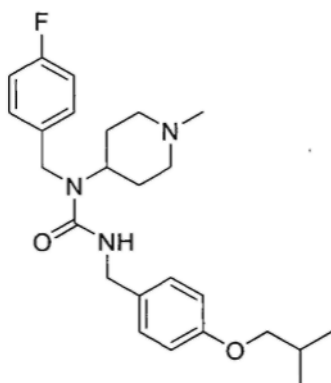
ES 2 906 868 T3

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

Intermedio farmacéutico para preparar pimavanserina

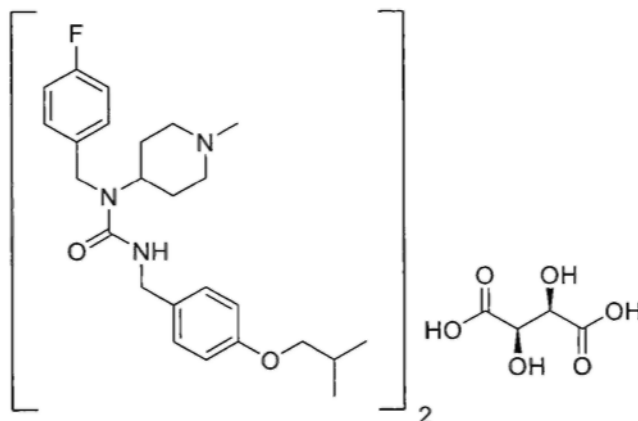
- 5 La presente invención se refiere a un intermedio farmacéutico, en particular trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina, y a un proceso para preparar trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina. La presente invención también se refiere a la preparación de pimavanserina, o una sal de adición de ácido de la misma, usando trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina.
- 10 La pimavanserina se nombra 1-[(4-fluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-[[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil]urea y tiene la siguiente estructura:



- 15 La pimavanserina es un agente antipsicótico atípico que actúa como agonista inverso y antagonista del receptor de serotonina 5-HT_{2A}.

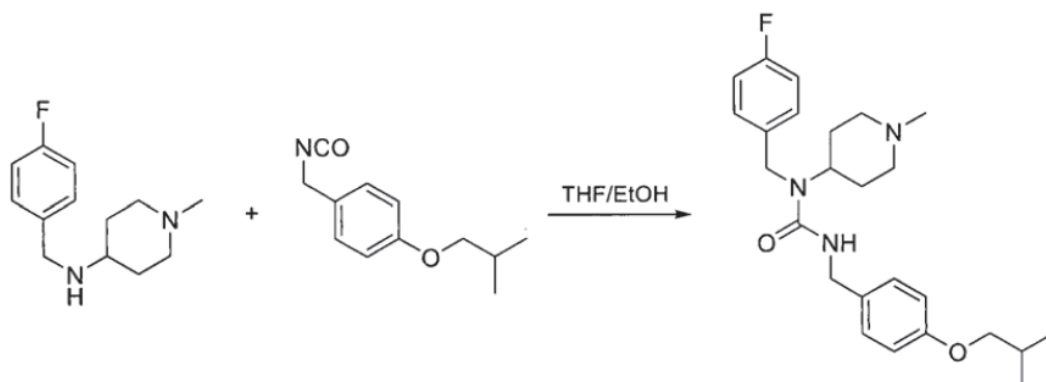
La pimavanserina se comercializa en EUA como Nuplazid®. Nuplazid® contiene hemitartrato de pimavanserina, y está indicado para el tratamiento de alucinaciones y delirios asociados a psicosis por enfermedad de Parkinson (también conocida como PDP). Nuplazid® se prescribe como forma de dosificación oral.

- 20 El hemitartrato de pimavanserina, L-hemitartrato de 1-(4-fluorobencil)-3-(4-isobutoxibencil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea, tiene la siguiente estructura:



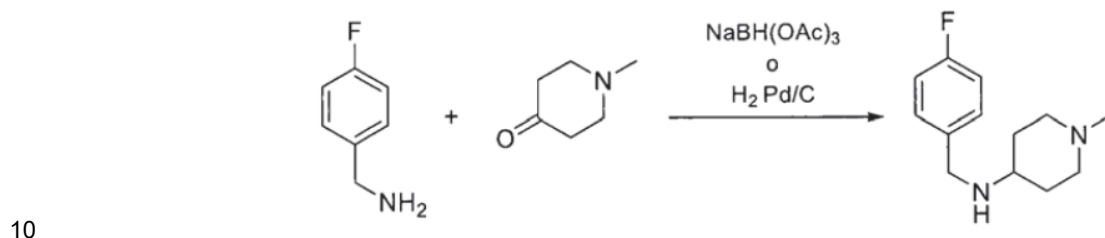
- 25 Los documentos de Patente WO 2008/144326 y WO 2016/141003 se refieren a procesos para preparar pimavanserina y hemitartrato de pimavanserina, en donde la etapa sintética clave implica una reacción de condensación entre 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina y 1-isobutoxi-4-(isocianatometil)benceno para formar pimavanserina:

30

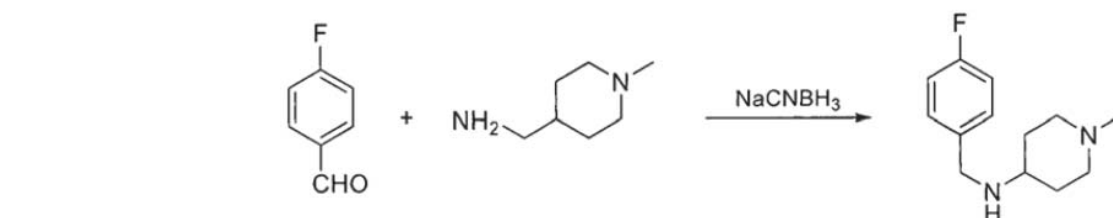


Los documentos de Patente WO 2008/144326 y WO 2016/141003 también desvelan procesos para preparar los reactivos usados en la reacción de condensación. En particular, se describen preparaciones de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina que implican reacciones de aminación reductora entre 1-metil-4-piperidona y 4-fluorobencilamina, y 4-fluorobenzaldehído y 1-metilpiperidin-4-amina.

Documento de Patente WO 2008/144326:



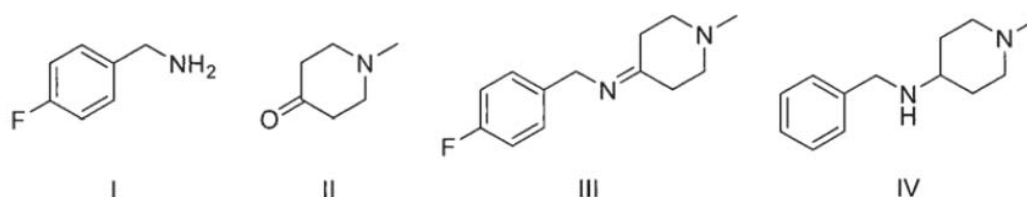
Documento de Patente WO 2016/141003:



Como se muestra mediante el esquema de reacción representado anteriormente, 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina es un reactivo clave usado en la preparación de pimavanserina. La 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina también se conoce en la técnica como N-((4-fluorofenil)metil)-1-metil-4-piperidinamina y N-((4-fluorobencil)-1-metilpiperidin-4-amina).

Desafortunadamente, los procesos descritos en los documentos de Patente WO 2008/144326 y WO 2016/141003 proporcionan 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina con una pureza subóptima, y aunque también puede adquirirse 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina directamente en proveedores comerciales, persiste el mismo problema.

Se conoce que la pureza subóptima de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina está causada por los materiales de partida sin reaccionar (I) y (II), y los productos de adición con menor y mayor grado de reducción (III) y (IV):



Como puede esperarse, estas impurezas tienen características electrostáticas y de solubilidad similares a 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina, lo que hace difícil retirarlas usando procedimientos sencillos de purificación o

lavado. Además, debido a que 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina es un líquido aceitoso, no pueden usarse los procesos de recristalización que se usan habitualmente para purificar intermedios y productos químicos.

5 Por tanto, la 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina se usa habitualmente como tal en la forma sintetizada (o adquirida) directamente en la etapa de reacción de formación de pimavanserina.

10 Para evitar la necesidad del uso directo de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina, el documento de Patente WO 2016/141003 desvela la conversión de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina en diclorhidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina cristalino. Sin embargo, el diclorhidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina debe convertirse en su base libre correspondiente antes de usarse en la etapa final de reacción de formación de pimavanserina. Por tanto, el uso de la sal de diclorhidrato requiere una etapa adicional en la preparación de pimavanserina.

15 De hecho, tanto las síntesis como las purificaciones químicas a gran escala se someten a constantes revisiones y optimizaciones. Debido a la economía de escala, cualquier pequeña mejora en un parámetro de reacción o purificación dado es particularmente significativa desde el punto de vista económico. Por tanto, la optimización de una síntesis o purificación a gran escala que proporcione, por ejemplo, un aumento en el rendimiento químico, disminución en la manipulación etapa a etapa, disminución en el tiempo de reacción, disminución en la temperatura de reacción, disminución en la cantidad de catalizador o disolvente usada, aumento en la favorabilidad de los reactivos, reducción en la formación de productos secundarios, síntesis más benigna para el medio ambiente o aumento en la pureza química, es interesante tanto para fabricantes como para proveedores químicos.

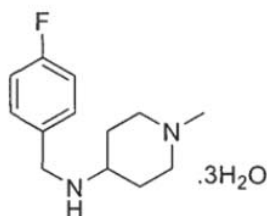
20 Además, la optimización de una etapa que reduzca la necesidad de purificaciones múltiples o difíciles de realizar es particularmente beneficiosa. Cualquier mejora en la facilidad de purificación o aislamiento, haciendo converger procedimientos sintéticos (en donde dos o más transformaciones sintéticas previamente independientes convergen en un "único" proceso y, por tanto, requieren solo una etapa de purificación), o la identificación de un intermedio para recristalización, o precipitación, o retirada de impurezas por conversión en un intermedio transitorio, o sustitución por un reactivo más barato, más ecológico o menos tóxico, proporciona un objetivo atractivo y económicamente deseable. En situaciones en donde los procedimientos de purificación más tradicionales producen resultados malos o inadecuados, se hacen necesarias más soluciones innovadoras.

25 Sin embargo, la consecución práctica de cualquiera de tales mejoras no es sencilla, e incluso la optimización cuidadosa de parámetros individuales de una etapa sintética o de purificación a menudo no dará como resultado proporcionar una ventaja viable en un proceso de producción global.

35 En consecuencia, debido a que 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina es un reactivo clave en la etapa final de formación de enlace para proporcionar pimavanserina, sería muy deseable proporcionar 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina con un aumento de pureza y rendimiento. Esto reduciría o evitaría la presencia de impurezas (I)-(IV) en el producto final de pimavanserina, así como cualquier otra impureza generada a partir de reacciones secundarias entre los compuestos (I)-(IV) con 1-isobutoxi-4-(isocianatometil)benceno en la etapa de reacción de formación de pimavanserina. En consecuencia, es deseable una optimización adicional de la pureza de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina.

40 Por consiguiente, la presente invención proporciona trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina.

45 El trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina tiene la siguiente estructura:



50 Ventajosamente, se ha descubierto que el trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina es sólido. Preferentemente, el trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina es cristalino.

55 También se ha descubierto que el trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina demuestra una mejora de estabilidad y pureza en comparación con el aceite de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina desvelado en la técnica anterior.

Ventajosamente, el trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina puede usarse directamente en la etapa de reacción de formación de pimavanserina para preparar pimavanserina, mientras que el diclorhidrato de 4-(4-

fluorobencilamino)-1-metilpiperidina mencionado anteriormente no puede.

La presente invención se describirá a continuación con referencia a la figura acompañante, en la que: la Figura 1 muestra el difractograma de XRPD para el trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina.

5 El trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina cristaliza en un grupo espacial $P2_1/n$ del sistema monoclinico, con dos moléculas de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina y seis moléculas de agua en la unidad asimétrica.

10 El trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina tiene un punto de fusión de aproximadamente 37-42 °C medido mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) realizada con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min, y un difractograma de polvo de rayos X y un espectro IR característicos;

Los picos característicos se informan como sigue a continuación:

15 XRPD 2θ (°) \pm 0,2°: 7,1, 12,6, 13,9, 18,8, 19,5, 20,7, 21,8, 27,7, 32,2 y 34,6.

IR (cm⁻¹): 576, 771, 825, 898, 1072, 1103, 1156, 1218, 1277, 1378, 1436, 1451, 1468, 1508, 1601, 1647, 2685, 2740, 2798, 2851, 2941 y 3411.

20 Los detalles de los métodos analíticos pueden encontrarse en la sección "Métodos analíticos".

Por consiguiente, la presente invención también proporciona un proceso para la preparación de trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina, preferentemente en forma de sólido cristalino, que comprende tratar 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina con agua.

25 Se descubierto que el aceite de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina puede convertirse en una única etapa en trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina, un sólido cristalino blanco puro.

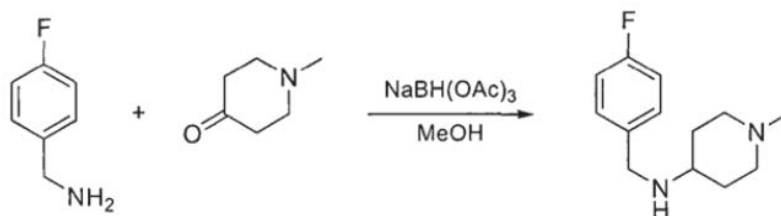
30 Ventajosamente, la conversión de aceite de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina de fuente comercial de pureza subóptima en trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina puede conseguirse con un rendimiento casi cuantitativo (90-100 %) y sin ninguna impureza detectable.

35 En vista de la técnica anterior, el proceso elimina el requisito de purificar 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina mediante destilación a alto vacío y/o alta temperatura. El proceso también ofrece ventajas con respecto al diclorhidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina, debido a que el trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina no tiene que tratarse con una base (es decir, para generar la amina libre) antes de tomar parte en otra reacción, es decir, para preparar pimavanserina. Además, el uso de agua para preparar un intermedio sólido con respecto al uso de ácido clorhídrico también es económica y ecológicamente ventajoso.

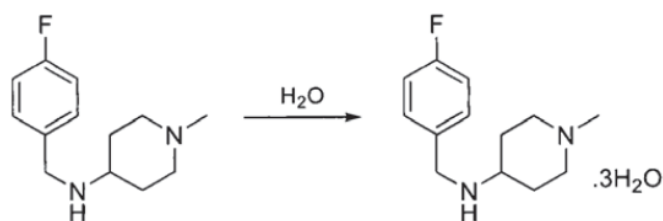
40 Más generalmente, el proceso también es económica y ecológicamente ventajoso porque el agua es un disolvente ecológico barato, y el proceso transcurre tan rápido que limita el tiempo de reactor y de ese modo la energía necesaria.

45 Además, el trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina cristalino demuestra una estabilidad química mejorada en comparación con el aceite de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina y, dado que es un sólido cristalino, también es más fácil de manipular a gran escala y pequeña escala.

Puede prepararse 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina como sigue a continuación:



50 La estructura y preparación de trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina de acuerdo con la presente invención son como sigue a continuación:



En una realización, se prepara trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina por tratamiento de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina con agua.

5 Preferentemente, se disuelve 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina en agua a temperatura ambiente, es decir, temperatura ambiente o 20-25 °C y se forma trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina.

10 El trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina también puede prepararse por tratamiento de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina con una mezcla de agua y un alcohol. Por ejemplo, puede prepararse trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina por tratamiento de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina con una mezcla de agua y un alcohol seleccionado entre metanol, etanol, propanol y butanol. En tales casos, la mezcla de agua/alcohol puede comprender una mezcla 90/10 (v/v) de agua y alcohol, por ejemplo, una mezcla 90/10 (v/v) de agua y metanol.

15 El trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina también puede prepararse por tratamiento de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina con una mezcla de agua y un disolvente orgánico. Por ejemplo, puede prepararse trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina por tratamiento de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina con una mezcla de agua y un disolvente orgánico seleccionado entre acetona, acetonitrilo, dimetil éter, 1,4-dioxano y THF. En tales casos, la mezcla de agua/disolvente orgánico puede comprender una mezcla 90/10 (v/v) de agua y disolvente orgánico, por ejemplo, una mezcla 90/10 (v/v) de agua y THF.

20 El trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina también puede prepararse por tratamiento de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina con una solución acuosa de sal inorgánica. En tales casos, el agua puede contener un 10 % (porcentaje en peso) de una sal inorgánica, por ejemplo, una solución de KCl al 10 % en agua.

25 El uso de una mezcla de agua/alcohol, una mezcla de agua/disolvente orgánico también es ventajosa para preparar trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina, dado que la adición del disolvente no acuoso aumenta la solubilidad de la 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina. Por otra parte, el uso de una solución acuosa de sal inorgánica también es ventajoso para preparar trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina, dado que la adición de la sal inorgánica al agua aumenta la velocidad a la que cristaliza la 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina.

30 En una realización, el proceso para la preparación de trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina comprende tratar 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina con agua, preferentemente por:

- 35
- (i) disolución de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina en agua para formar una solución;
 - (ii) enfriamiento de la solución obtenida en la etapa (i) para precipitar trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina; y
 - (iii) aislamiento del trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina de la solución.
- 40

En la etapa (i), la 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina también puede disolverse en una mezcla de agua/alcohol, una mezcla de agua/disolvente orgánico o una solución acuosa de sal inorgánica, como se ha descrito anteriormente.

45 El enfriamiento de la solución en la etapa (ii) aumenta la velocidad de recristalización de trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina en comparación con la velocidad de recristalización a temperatura ambiente y, de ese modo, reduce ventajosamente la cantidad de tiempo requerida para preparar el intermedio.

50 Preferentemente, en la etapa (ii), la solución se enfría a una temperatura inferior a 20 °C. En la práctica, cualquier temperatura inferior a 20 °C es adecuada para inducir la cristalización de trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina, siempre que se eviten las temperaturas a las que se forman cristales de agua, es decir, 0 °C.

La solución puede enfriarse a menos de 20 °C, preferentemente de 15 °C a 1 °C, lo más preferente a 15 °C.

55 Después de enfriar la solución, a continuación puede agitarse y mantenerse la temperatura de enfriamiento. Preferentemente, en la etapa (ii), la solución enfriada se agita durante 1-180 minutos antes de que se aisle el trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina de la solución. La agitación de la solución junto con el mantenimiento de la temperatura enfriamiento asegura conversión y cristalización máximas de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina en trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina.

La duración de la agitación puede prolongarse dependiendo de la escala de reacción, es decir, la cantidad de trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina que se prepara.

5 En una realización, antes del tratamiento de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina con agua, el proceso comprende la etapa de preparar 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina haciendo reaccionar conjuntamente 1-metil-4-piperidona y 4-fluorobencilamina o 4-fluorobenzaldehído y 1-metilpiperidin-4-amina, en presencia de un agente reductor.

10 Preferentemente, el agente reductor se selecciona entre los adecuados para reducir un grupo funcional imina al correspondiente grupo funcional amina. Algunos agentes reductores adecuados son cianoborohidruro sódico (NaBH_3CN), borohidruro sódico (NaBH_4), triacetoxiborohidruro sódico ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) o gas hidrógeno usado en combinación con un catalizador de Pd/C.

15 Por consiguiente, la presente invención también proporciona un proceso para la preparación de pimavanserina que comprende hacer reaccionar trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina con 1-isobutoxi-4-(isocianatometil)benceno para formar pimavanserina.

20 En una realización, la presente invención también proporciona un proceso para la preparación de una sal de adición de ácido de pimavanserina que comprende hacer reaccionar trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina con 1-isobutoxi-4-(isocianato-metil)benceno para formar pimavanserina, y convertir la pimavanserina en una sal de adición de ácido de pimavanserina.

25 Ventajosamente, el trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina proporciona una forma hidratada de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina con pureza y estabilidad química aumentadas en comparación con las formas desveladas en la técnica anterior. En consecuencia, el uso de trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina en la etapa final de preparación de pimavanserina o una sal de la misma también proporciona el correspondiente ingrediente activo con un nivel de pureza aumentado.

30 La pimavanserina se convierte preferentemente en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. La expresión "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición de ácido de un compuesto que no causa irritación significativa a un organismo al que se administra. Las sales farmacéuticamente aceptables preferentes pueden seleccionarse entre clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos o aromáticos, por ejemplo, ácido tartárico, acético, succínico, láctico, málico, cítrico, ascórbico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, salicílico o naftalenosulfónico.

35 El experto en la materia está bien equipado para determinar las condiciones necesarias requeridas para realizar una reacción de formación de sal, y cualquiera de tales métodos contenidos en el conocimiento general habitual se considera adecuado.

40 Preferentemente, el proceso proporciona la preparación de hemitartrato de pimavanserina que comprende hacer reaccionar trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina con 1-isobutoxi-4-(isocianatometil)benceno y convertir la pimavanserina en hemitartrato de pimavanserina.

45 Por lo general, la pimavanserina se convierte en hemitartrato de pimavanserina haciendo reaccionar una solución de pimavanserina con una solución de ácido tartárico. Por ejemplo, se trata una solución de pimavanserina en etanol con una solución de ácido tartárico en etanol.

50 La pimavanserina puede convertirse en hemitartrato de pimavanserina por tratamiento de una solución de pimavanserina en una mezcla de disolventes, en donde el primer disolvente se selecciona entre acetona y metil etil cetona, y el segundo disolvente se selecciona entre metil *t*-butil éter, THF, Me-THF y heptano, con una solución de ácido tartárico en acetona. Preferentemente, la pimavanserina se disuelve en una mezcla de metil *t*-butil éter y acetona y se trata con una solución de ácido tartárico en acetona.

55 La pimavanserina puede disolverse en una mezcla de disolventes, en donde el primer disolvente se selecciona entre acetona y metil etil cetona; y el segundo disolvente se selecciona entre metil *t*-butil éter, THF, Me-THF y heptano. Preferentemente, la pimavanserina se disuelve en una mezcla de metil *t*-butil éter y acetona. Después de la disolución, puede añadirse una semilla de forma C de hemitartrato de pimavanserina a la solución que contiene pimavanserina, y la mezcla resultante se calienta a reflujo. Preferentemente, cuando se disuelven pimavanserina y una semilla de forma C de hemitartrato de pimavanserina en una mezcla de metil *t*-butil éter y acetona, la mezcla se calienta a reflujo a 50-55 °C. Después de la adición de la semilla de forma C de hemitartrato de pimavanserina, preferentemente, se añade una solución de ácido tartárico en acetona a la solución que contiene pimavanserina y la semilla de forma C de hemitartrato de pimavanserina, y se mantiene el calentamiento a la temperatura de reflujo.

65 Preferentemente, a continuación, se deja que reaccionen conjuntamente pimavanserina y ácido tartárico en presencia de la semilla de forma C de hemitartrato de pimavanserina. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a reflujo durante al menos 1 hora, y el hemitartrato de pimavanserina obtenido es la forma C de hemitartrato de pimavanserina.

Ventajosamente, esta etapa convierte pimavanserina en forma C de hemitartrato de pimavanserina. Sin el deseo de quedar unidos a teoría alguna, se piensa que la adición de la semilla de forma C de hemitartrato de pimavanserina antes de tratar la pimavanserina con una solución de ácido tartárico ayuda a la formación de la forma C de hemitartrato de pimavanserina como producto final.

La pimavanserina y el ácido tartárico pueden dejarse reaccionar conjuntamente en ausencia de una semilla de forma C de hemitartrato de pimavanserina. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a reflujo durante al menos 1 hora, y el hemitartrato de pimavanserina obtenido es hemitartrato de pimavanserina.

El documento de Patente WO 2008/144326 describe la obtención de hemitartrato de pimavanserina en otras formas cristalinas diversas (formas A-F) con referencia a difractogramas de rayos X de polvo característicos, cuyos picos característicos se informan en el mismo.

La forma C es la forma polimórfica preferente de hemitartrato de pimavanserina debido a sus mayores estabilidades química y física con respecto a las demás formas conocidas.

Como se informa en el documento de Patente WO 2008/144326, el difractograma de polvo de rayos X de la forma C de hemitartrato de pimavanserina tiene los siguientes picos característicos.

XRPD 2 θ (°): 7,3, 8,2, 11,9, 12,8, 13,5, 14,3, 15,1, 16,0, 16,8, 17,2, 18,3, 18,9, 19,4, 20,3, 21,7, 22,5, 23,6, 24,0, 25,5, 25,7, 26,1, 27,5, 29,0 y 30,5.

El material de semilla de forma C de hemitartrato de pimavanserina puede prepararse como se describe en el documento de Patente WO 2008/144326.

Por consiguiente, la presente invención también incluye un proceso para preparar una forma de dosificación que comprende pimavanserina o una sal de adición de ácido de la misma, que comprende las etapas de preparar pimavanserina o una sal de adición de ácido de la misma de acuerdo con la invención y combinar la pimavanserina o la sal de adición de ácido de la misma con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Preferentemente, la presente invención también incluye un proceso para preparar una forma de dosificación que comprende hemitartrato de pimavanserina, que comprende las etapas de preparar hemitartrato de pimavanserina de acuerdo con la invención y combinar el hemitartrato de pimavanserina con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Por lo general, la pimavanserina se administra por vía oral y de ese modo la forma de dosificación es preferentemente una forma de dosificación oral, lo más preferentemente un comprimido. En tal caso, el proceso comprende además una etapa de formación de comprimido.

La forma de dosificación oral puede ser un comprimido revestido o sin revestir y puede prepararse usando técnicas convencionales conocidas en la técnica.

Cuando la forma de dosificación oral es un comprimido revestido, el comprimido es preferentemente un comprimido revestido con película. Por lo general, el comprimido revestido con película contendrá 20 mg de hemitartrato de pimavanserina, que es equivalente a 17 mg de base libre de pimavanserina. Por lo general, los excipientes formulados con el ingrediente activo incluyen almidón pregelatinizado, estearato de magnesio y celulosa microcristalina. Además, el revestimiento con película se formula por lo general con excipientes que incluyen hipromelosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol y sacarina sódica.

Por consiguiente, la invención también se refiere al uso de trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina para preparar pimavanserina o una sal de adición de ácido de la misma.

En una realización preferente, la invención se refiere al uso de trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina para preparar hemitartrato de pimavanserina.

Ventajosamente, el uso de trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina para preparar pimavanserina o una sal de adición de ácido de la misma proporciona pimavanserina o una sal de adición de ácido de la misma con altos niveles de pureza. Ventajosamente, la alta pureza característica del trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina se transfiere del trihidrato a la pimavanserina o la sal de adición de ácido de la misma cuando se usa trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina en un proceso para preparar pimavanserina o una sal de adición de ácido de la misma.

Preferentemente, en todas las realizaciones de la invención, se usa agua purificada, es decir, destilada, para la etapa de conversión de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina en trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina aunque, sin embargo, el uso de agua corriente también proporciona niveles aceptables de pureza aumentada.

La presente invención se describirá a continuación con referencia a los siguientes ejemplos, que no se pretende que sean limitantes.

Métodos analíticos

5

IR:

Los espectros IR se registraron usando un espectrómetro PerkinElmer Spectrum Two. Los espectros IR se registraron en KBr.

10

Cromatografía de gases

Se usó cromatografía de gases con detector de ionización de llama FID.

Columna de capilaridad; dimensiones: 60 m x 0,32 mm DI x 1,5 mm; fase estacionaria (14 %) - cianopropilfenilo - (86 %) - dimetilpolisiloxano; gas portador: helio.

HPLC

15

Se usó un cromatógrafo líquido con detector UV ajustado a cromatografía líquida de ultraalto rendimiento.

Columna Acquity UPLC CSH C18; fase móvil A- ácido metanosulfónico al 0,1 % en agua, fase móvil B- acetonitrilo; temperatura de la columna 25 °C; caudal 0,30 ml/min.

DSC

20

Las mediciones de calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizaron usando un instrumento Mettler Toledo DSC1 Start System. Las muestras se sometieron a ensayo en crisoles de aluminio de 40 ml (3-6 mg), prensadas herméticamente con anterioridad y perforadas posteriormente, bajo flujo de nitrógeno (40 ml/min), en el intervalo de temperatura de 0,0 °C a 300,0 °C en un segmento dinámico con una velocidad de calentamiento de 10,0 °C/min.

XRPD

25

Los datos de intensidad de los picos de difracción se registraron en un difractor de doble haz IPDS 2T (STOE & Cie GmbH, Darmstadt, Alemania) a 120,0(2) K con radiación MoK α de una fuente de rayos X de microfoco (GeniX 3D Mo High Flux, Xenocs, Sassenage, 50 kV, 1,0 mA, $\lambda = 0,71069$ Å). El cristal investigado se termostatóizó en una corriente de nitrógeno a 120 K durante el experimento completo.

Ejemplos

30

Ejemplo 1: Preparación de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina

35

Se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico a una mezcla de N-metilpiperidin-4-ona y 4-fluorobencilamina en metanol, y la mezcla se mantuvo en agitación durante 24 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC (4-fluorobencilamina). Cuando la reacción se completó, se añadió una solución de NaOH a la mezcla, y el metanol se retiró por destilación al vacío (inferior a 45 °C). La mezcla restante se enfrió a temperatura ambiente (20-25 °C) y se extrajo con metil *t*-butil éter. A continuación, los extractos de metil *t*-butil éter se combinaron y se lavaron con sulfato sódico, y a continuación el metil *t*-butil éter se retiró por destilación a presión atmosférica, y a continuación al vacío para obtener 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina cruda en forma de un aceite.

40

Ejemplo 2: Preparación de trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina con agua

45

Se disolvieron 20 g de (4-fluorobencil)-(1-metilpiperidin-4-il)amina (anhidra) en agua (80 ml). Durante la disolución, se observó que la temperatura aumentó de 20 a 28 °C. A continuación, la mezcla se enfrió a 15 °C y, durante la etapa de enfriamiento, se observó la formación de cristales de color blanco. Después de enfriar, la mezcla se mantuvo en agitación a 15 °C durante 1 hora, después de la cual el precipitado se filtró con succión y se lavó con agua fría (80 ml) y se secó con succión. Se obtuvieron 23,4 g de trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina (94 %), con pureza por GC > 99 %, en forma de cristales de color blanco, con un punto de fusión de 37-42 °C (DSC) a 10 °C/min.

50

Ejemplo 3: Preparación de trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina con metanol al 10 % en agua

55

Se disolvieron 10 g de (4-fluorobencil)-(1-metilpiperidin-4-il)amina (anhidra) en una mezcla de agua (36 ml) y metanol (4 ml). A continuación, la mezcla se enfrió lentamente a 7 °C, durante lo cual se observó la formación de cristales de color blanco. Después de enfriar, la mezcla se mantuvo en agitación a 7 °C durante 1 hora, después de lo cual el precipitado se filtró con succión y se lavó con agua/metanol 9:1 fría (20 ml) y se secó con succión. Se obtuvieron 12,0 g de trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina (96 %), con pureza por GC > 99 %, en forma de cristales de color blanco, con un punto de fusión de 37-42 °C (DSC) a 10 °C/min.

60

Ejemplo 4: Preparación de trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina con THF al en agua

65

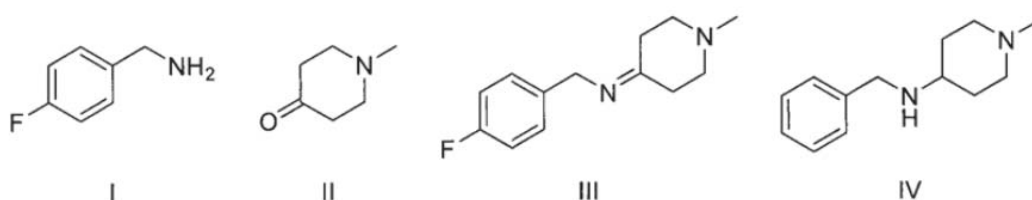
Se disolvieron 10 g de (4-fluorobencil)-(1-metilpiperidin-4-il)amina (anhidra) en una mezcla de agua (36 ml) y THF (4 ml). A continuación, la mezcla se enfrió lentamente a 5 °C, durante lo cual se observó la formación de cristales de color blanco. Después de enfriar, la mezcla se mantuvo en agitación a 5 °C durante 1 hora, después de lo cual el precipitado se filtró con succión y se lavó con agua/THF 9:1 fría (20 ml) y se secó con succión. Se obtuvieron 12,0 g de trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina (96 %), con pureza por GC > 99 %, en forma de cristales de color blanco, con un punto de fusión de 37-42 °C (DSC) a 10 °C/min.

Ejemplo 5: Preparación de trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina con solución de KCl al 10 % en agua

Se disolvieron 10 g de (4-fluorobencil)-(1-metilpiperidin-4-il)amina (anhidra) en solución de KCl al 10 % agua (40 ml). A continuación, la mezcla se enfrió lentamente a 15 °C, durante lo cual se observó la formación de cristales de color blanco. Después de enfriar, la mezcla se mantuvo en agitación a 15 °C durante 1 hora, después de lo cual el precipitado se filtró con succión y se lavó con agua fría (20 ml) y se secó con succión. Se obtuvieron 12,1 g de trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina (97 %), con pureza por GC > 99 %, en forma de cristales de color blanco, con un punto de fusión de 37-42 °C (DSC) a 10 °C/min.

Ejemplo 6: Purificación de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina por conversión en trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina

La 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina cruda obtenida mediante el proceso descrito en el Ejemplo 1, y la 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina obtenida directamente de proveedores comerciales contenían las siguientes impurezas:



La conversión de la 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina cruda en trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina permitió la purificación del material crudo para proporcionar trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina con pureza por GC > 99 %.

Tabla 1. Impurezas en dos lotes de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina de origen comercial (Amina) antes y después de su conversión en trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina (Trijhidrato) identificadas por GC.

Lote 1		Lote 2	
Amina	Trijhidrato	Amina	Trijhidrato
Impureza / (% impureza)	Impureza / (% impureza)	Impureza / (% impureza)	Impureza / (% impureza)
*RRT 0,32 / (1,81)	RRT 0,32 / (0,00)	II / (0,11)	II / (0,00)
RRT 0,96 / (0,23)	RRT 0,96 / (0,01)	I / (0,18)	I / (0,01)
RRT 1,04 / (0,92)	RRT 1,04 / (0,12)	III / (0,42)	III / (0,00)
IV / (0,05)	IV / (0,03)	RRT 1,52 / (0,30)	RRT 1,52 / (0,00)
Amina - 96,38 % pura	Trijhidrato - 99,32 % puro	Amina - 97,91 % pura	Trijhidrato - 99,15 % puro
*RRT - impurezas no identificadas caracterizadas por el tiempo de retención.			

Ejemplo 7: Estabilidad de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina por conversión en trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina

También se evaluó la estabilidad del aceite de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina crudo obtenido mediante el proceso descrito en el Ejemplo 1.

Tabla 2. Estabilidad de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina en un recipiente sellado para 1 y 2,5 meses

Lote 3 - impureza / (% impureza)		Lote 4 - impureza / (% impureza)	
0 meses	1 mes	0 meses	2,5 meses
II / (0,12)	II / (0,21)	II / (0,12)	II / (0,14)
I / (0,21)	I / (0,26)	I / (0,23)	I / (0,18)
III / (0,27)	III / (0,59)	III / (0,68)	III / (1,15)

(continuación)

Lote 3 - impureza / (% impureza)		Lote 4 - impureza / (% impureza)	
Amina - 98,17 % pura	Amina - 97,66 % pura	Amina - 97,82 % pura	Amina - 97,09 % pura

La pureza del aceite de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina crudo disminuyó en un 0,5 % después de 1 mes y un 0,7 % después de 2,5 meses.

- 5 Comparativamente, el trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina almacenado en las mismas condiciones fue estable, y no se observó descomposición.

Ejemplo 8: Preparación de pimavanserina a partir de trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina

- 10 Se disolvieron Boc_2O (30,0 g) y DMAP (2,7 g) en DCM (115 ml) a temperatura ambiente y se enfriaron a $-18\text{ }^\circ\text{C}$. Una solución de 1-[4-(2-metilpropiloxi)fenil]metanamina (20,2 g) en una mezcla de 600 ml de DCM y 16 ml de trietilamina se añadió gota a gota a la mezcla de reacción durante 40-90 minutos manteniendo la temperatura interna inferior a $-5\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina (42 g) tomado directamente de la cristalización y la mezcla de reacción se calentó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y a continuación a $35\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos.
- 15 La mezcla de reacción se lavó a continuación dos veces con una solución de ácido clorhídrico y NaCl en una mezcla de agua/metanol y dos veces con una solución de NaCl en una mezcla de agua/metanol. Después de las extracciones, el disolvente orgánico se retiró por destilación atmosférica y el aceite restante se disolvió en una mezcla de agua/metanol. A continuación, la mezcla se calentó a aproximadamente $40\text{ }^\circ\text{C}$ y se lavó dos veces con metil *t*-butil éter (MTBE). Después de la etapa de lavado, se añadió tolueno (360 ml) y el pH de la mezcla se ajustó a 7,3 con una
- 20 solución de bicarbonato sódico. A continuación, se separaron las fases y la fase acuosa se descartó. Se añadió una primera porción de heptano (200 ml) a la fase orgánica, y la mezcla resultante se lavó con agua desmineralizada. Se añadió una segunda porción de heptano (400 ml) a la fase orgánica y la mezcla se agitó a aproximadamente $40\text{ }^\circ\text{C}$ hasta que el producto comenzó a precipitar (~3 horas), momento en el que la mezcla se enfrió a continuación a aproximadamente $0\text{ }^\circ\text{C}$. A continuación, el producto se aisló por filtración y se lavó con una mezcla de tolueno/heptano
- 25 y con heptano, y se secó en un secador de vacío para producir 39,6 g (83 %) de base de pimavanserina (pureza por HPLC: 99,89 %).

Ejemplo 9: Preparación de pimavanserina a partir de trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina

- 30 Se disolvieron Boc_2O (30,0 g) y DMAP (2,7 g) en DCM (115 ml) a temperatura ambiente y se enfriaron a $-18\text{ }^\circ\text{C}$. Una solución de 1-[4-(2-metilpropiloxi)fenil]metanamina (20,2 g) en una mezcla de 600 ml de DCM y 16 ml de trietilamina se añadió gota a gota a la mezcla de reacción durante 40-90 minutos manteniendo la temperatura interna inferior a $-5\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina (27,5 g, que contenía un 0,2 % (KF) de agua preparada por retirada azeotrópica de agua a partir de 42 g de trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina húmedo que
- 35 contenía un 33 % (KF) de agua [azeótropo MTBE - agua]) y la mezcla de reacción se calentó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y a continuación a $35\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se lavó a continuación dos veces con una solución de ácido clorhídrico y NaCl en una mezcla de agua/metanol y dos veces con una solución de NaCl en una mezcla de agua/metanol. Después de las extracciones, el disolvente orgánico se retiró por destilación atmosférica y el aceite restante se disolvió en una mezcla de agua/metanol. A continuación, la mezcla se calentó a
- 40 aproximadamente $40\text{ }^\circ\text{C}$ y se lavó dos veces con metil *t*-butil éter. Después de la etapa de lavado, se añadió tolueno (360 ml) y el pH de la mezcla se ajustó a 7,3 con una solución de bicarbonato sódico. A continuación, las fases se separaron y la fase acuosa se descartó. Se añadió una primera porción de heptano (200 ml) a la fase orgánica, y la mezcla resultante se lavó con agua desmineralizada. Se añadió una segunda porción de heptano (400 ml) a la fase orgánica y la mezcla se agitó a aproximadamente $40\text{ }^\circ\text{C}$ hasta que el producto comenzó a precipitar (~3 horas),
- 45 momento en el que la mezcla se enfrió a continuación a aproximadamente $0\text{ }^\circ\text{C}$. A continuación, el producto se aisló por filtración y se lavó con una mezcla de tolueno/heptano y con heptano, y se secó en un secador de vacío para producir 40,6 g (85 %) de base de pimavanserina (pureza por HPLC: 99,80 %).

Ejemplo 10: Preparación y purificación de hemitartrato de pimavanserina

- 50 La base de pimavanserina (10 g, 0,0234 mol) se disolvió en una mezcla de acetona (40 ml) y MTBE (100 ml) a $35\text{--}40\text{ }^\circ\text{C}$. La solución obtenida se filtró y se añadió una semilla de forma C de hemitartrato de pimavanserina pura (0,05 g) y la solución se calentó a reflujo ($50\text{--}55\text{ }^\circ\text{C}$). Después de 1 hora a reflujo, se añadió gota a gota una solución de ácido L-tartárico (1,75 g, 0,0117 mol) en acetona (60 ml). La suspensión obtenida se agitó a la temperatura de reflujo durante
- 55 1 hora, se enfrió a $20\text{--}25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 4 horas y se agitó a $20\text{--}25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 4 horas. El producto se retiró por filtración, se lavó con una mezcla de acetona:MTBE [9] (20 ml) y con MTBE (20 ml). Después de secar a $50\text{--}55\text{ }^\circ\text{C}$ en un secador de vacío, se obtuvieron 11,17 g (95 %, 0,0222 mol) de forma C de hemitartrato de pimavanserina con una pureza por HPLC superior a 99,75 %.

REIVINDICACIONES

1. Trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina.
- 5 2. Un proceso para la preparación de trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina que comprende tratar 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina con agua.
3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende:
 - 10 (i) disolver 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina en agua para formar una solución;
 - (ii) enfriar la solución obtenida en la etapa (i) para precipitar trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina;
 - y
 - (iii) aislar el trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina de la solución.
- 15 4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, que comprende tratar 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina con, o disolver 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina en, una mezcla de agua/alcohol o una mezcla de agua/disolvente orgánico o una solución acuosa de sal inorgánica.
- 20 5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde en la etapa (ii) la solución se enfría a menos de 20 °C.
6. Un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde antes de tratar 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina con agua o antes de disolver 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina en agua para formar una solución, el proceso comprende además la etapa de preparar 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina haciendo reaccionar conjuntamente 1-metil-4-piperidona y 4-fluorobencilamina o 4-fluorobenzaldehído y 1-metilpiperidin-4-amina, en presencia de un agente reductor.
- 25 7. Un proceso para la preparación de pimavanserina que comprende hacer reaccionar trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina con 1-isobutoxi-4-(isocianatometil)benceno para formar pimavanserina.
- 30 8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el proceso comprende además la etapa de convertir pimavanserina en una sal de adición de ácido de pimavanserina.
9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde se convierte pimavanserina en hemitartrato de pimavanserina.
- 35 10. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende disolver pimavanserina en un disolvente para formar una solución y añadir a ello una semilla de forma C de hemitartrato de pimavanserina, antes de convertir pimavanserina en hemitartrato de pimavanserina.
- 40 11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde se disuelve pimavanserina en una mezcla de un primer disolvente seleccionado entre acetona y metil etil cetona; y un segundo disolvente seleccionado entre metil *t*-butil éter, THF y heptano.
- 45 12. Un proceso para preparar una forma de dosificación que comprende pimavanserina, que comprende preparar pimavanserina de acuerdo con la reivindicación 7 y combinar la pimavanserina con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 50 13. Un proceso para preparar una forma de dosificación que comprende una sal de adición de ácido de pimavanserina, que comprende preparar una sal de adición de ácido de pimavanserina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11 y combinar la sal de adición de ácido de pimavanserina con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 55 14. Uso de trihidrato de 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina para preparar pimavanserina o una sal de adición de ácido de la misma.

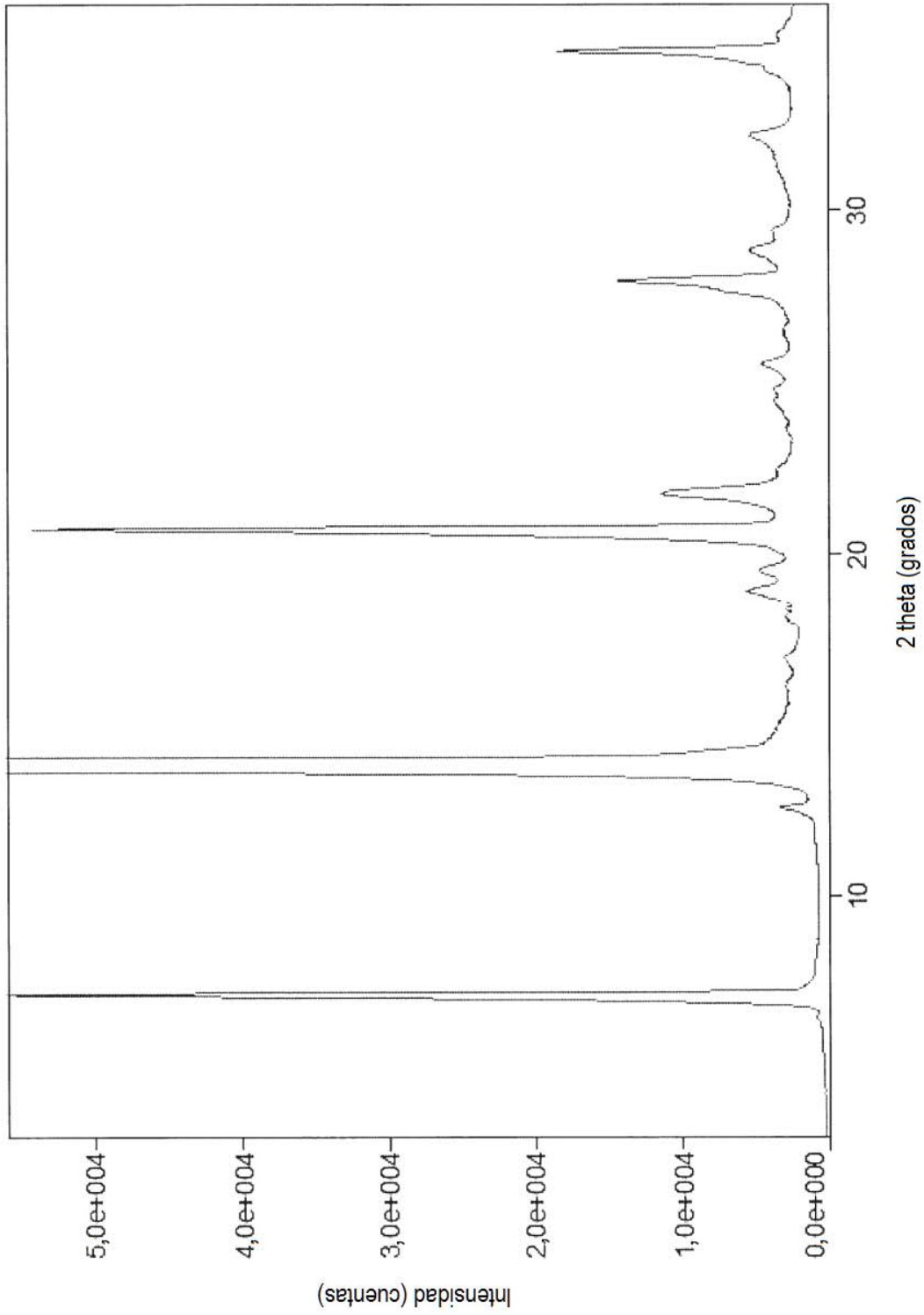


Fig. 1