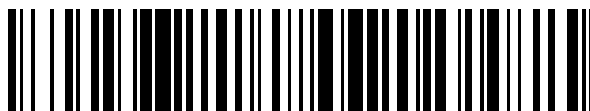


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 908 812**

51 Int. Cl.:

**C07D 211/58** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2019** **E 19460021 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.02.2022** **EP 3725774**

54 Título: **Proceso para la preparación de un agente farmacéutico**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**04.05.2022**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HALUSZCZUK, ADAM;  
KOSIK, KAMIL y  
PIOTRKOWSKA, BARBARA**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**ES 2 908 812 T3**

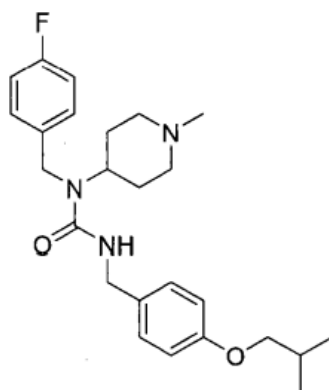
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

## DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de un agente farmacéutico

- 5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un agente farmacéutico, y en particular a un proceso para preparar pimavanserina o una sal de adición de ácido de pimavanserina que comprende las siguientes etapas: (i) proporcionar una solución de sal de adición de ácido de pimavanserina en un disolvente orgánico; (ii) lavar la solución proporcionada en la etapa (i) con una mezcla de alcohol/agua/ácido; (iii) disolver la sal de adición de ácido de pimavanserina en un disolvente acuoso para formar una solución acuosa; (iv) lavar la solución acuosa obtenida en  
10 la etapa (iii) con un disolvente orgánico; (v) añadir una base a la solución acuosa lavada para formar pimavanserina.

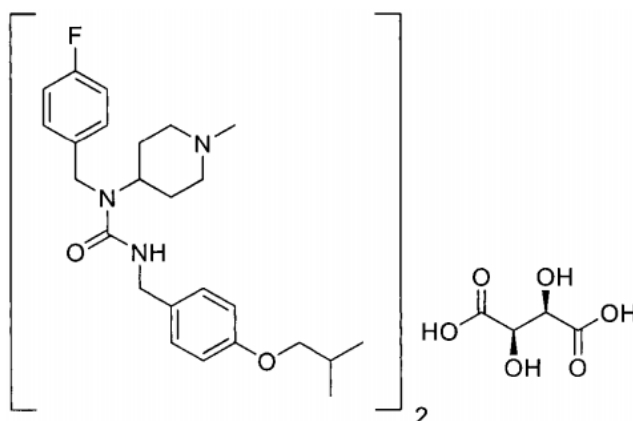
La pimavanserina se nombra 1-[(4-fluorofenil)metil]-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3-[[4-(2-metilpropoxi)fenil]metil]urea y tiene la siguiente estructura:



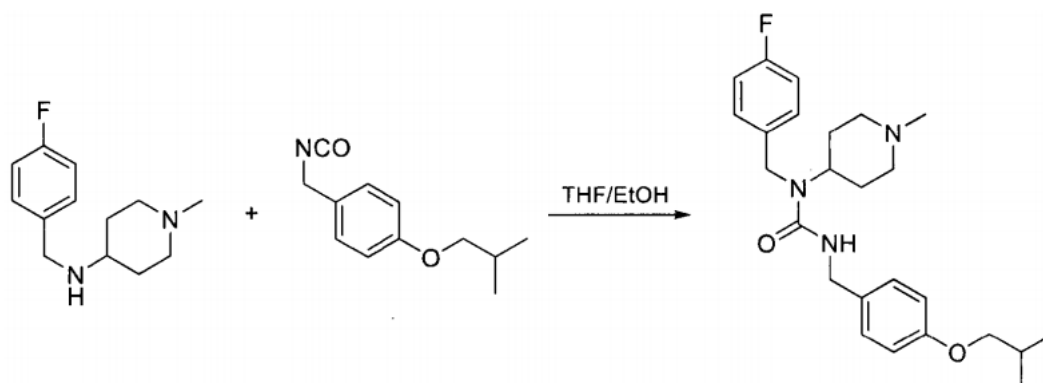
- 15 La pimavanserina es un agente antipsicótico atípico que actúa como agonista inverso y antagonista del receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub>.

- 20 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.

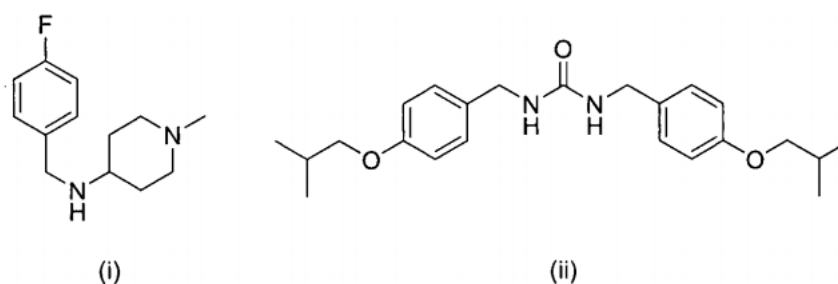
- 25 El hemitartrato de pimavanserina, L-hemitartrato de 1-(4-fluorobencil)-3-(4-isobutoxibencil)-1-(1-metilpiperidin-4-il)urea, tiene la siguiente estructura:



- 30 El documento de Patente WO 2008/144326 se refiere a un proceso para preparar pimavanserina y hemitartrato de pimavanserina. El proceso implica la síntesis de una amina y un isocianato intermedio, que a continuación reaccionan para formar pimavanserina:  
35



5 El documento de Patente WO 2008/144326 también describe que la pimavanserina puede convertirse en hemitartrato de pimavanserina por tratamiento de la base libre con una solución de ácido tartárico en etanol. También se describe la preparación de pimavanserina y hemitartrato de pimavanserina purificados. El documento de Patente WO 2008/144326 describe que el proceso de purificación requiere múltiples etapas debido a la presencia de numerosas impurezas. Dos impurezas comunes son (i) 4-(4-fluorobencilamino)-1-metil-piperidina sin reaccionar, y (ii) un derivado de urea producido por homodimerización del isocianato:



10 Se describe que estas impurezas son particularmente difíciles de retirar, y el documento de Patente WO 2008/144326 explica que necesitan retirarse antes del aislamiento del producto final para acceder a pimavanserina o hemitartrato de pimavanserina con alto nivel de pureza. Para conseguir este objetivo, el documento de Patente WO 2008/144326 describe una purificación en cinco etapas de pimavanserina cruda. Las etapas comprenden; (i) formación de una sal de ácido tartárico; (ii) recristalización de la sal de ácido tartárico; (iii) formación de la base libre de la sal formada en la etapa (ii); (iv) una segunda formación de una sal de ácido tartárico; y (v) recristalización de la sal de ácido tartárico.

20 El documento de Patente WO 2016/141003 también se refiere a un proceso para preparar pimavanserina y hemitartrato de pimavanserina usando una diversidad de derivados activados de 1-[4-(2-metilpropiloxi)fenil]metanamina, en particular 1-[4-(2-metilpropiloxi)fenil]metanamina activada con 1,1-carbonildiimidazol y 1-[4-(2-metilpropiloxi)fenil]metanamina activada con cloroformiato de 4-nitrofenilo.

25 Aunque estos procesos pueden proporcionar pimavanserina y hemitartrato de pimavanserina con rendimiento y pureza aceptables, requieren numerosas etapas y el aislamiento de múltiples intermedios antes del aislamiento del producto final. En particular, el proceso descrito en el documento de Patente WO 2008/144326 requiere el aislamiento de cuatro intermedios diferentes antes del aislamiento del producto final. Por consiguiente, es deseable una optimización adicional del proceso.

30 Por supuesto, tanto las síntesis como las purificaciones químicas a gran escala están sometidas a revisión y optimización constantes. Debido a las economías de escala, cualquier pequeña mejora en un parámetro dado de reacción o purificación es particularmente significativa desde el punto de vista económico. Por tanto, una optimización de una síntesis o purificación a gran escala que proporcione, por ejemplo, un aumento en rendimiento químico, disminución en la manipulación entre etapas, disminución en el tiempo de reacción, disminución en la temperatura de reacción, disminución en la cantidad usada de catalizador o disolvente, aumento de ventajas favorables de los reactivos, reducción en la formación de productos secundarios, síntesis más ecológica o aumento en la pureza química es de interés tanto para fabricantes como para proveedores químicos.

40 Además, una optimización de etapas que reduzca la necesidad de purificaciones múltiples o difíciles de realizar es particularmente beneficiosa. Cualquier mejora en la facilidad de purificación o aislamiento, mediante convergencia (en donde dos o más transformaciones sintéticas independientes previas convergen en un "único" proceso y, por tanto, solo requieren una etapa de purificación) de procedimientos sintéticos, o la identificación de un intermedio para

recristalización, o precipitación, o retirada de impurezas mediante conversión de 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, es necesario que se requieran más soluciones innovadoras.

5 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.

10 Los documentos de Patente WO2017/036432 y CN107641097 desvelan otros procesos para la preparación de pimavanserina.

Aunque los procesos para preparar pimavanserina están establecidos, aún permanece la necesidad en la técnica de mejorar estos procesos, en particular con respecto a reducir el número de etapas de preparación/purificación, reducir el número de intermedios aislados y aumentar el rendimiento global y la pureza del producto final.

15 Por consiguiente, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de pimavanserina que comprende: (i) proporcionar una solución de sal de adición de ácido de pimavanserina en un disolvente orgánico; (ii) lavar la solución proporcionada en la etapa (i) con una mezcla de alcohol/agua/ácido; (iii) disolver la sal de adición de ácido de pimavanserina en un disolvente acuoso para formar una solución acuosa; (iv) lavar la solución acuosa obtenida en la etapa (iii) con un disolvente orgánico; (v) añadir una base a la solución acuosa lavada para formar pimavanserina.

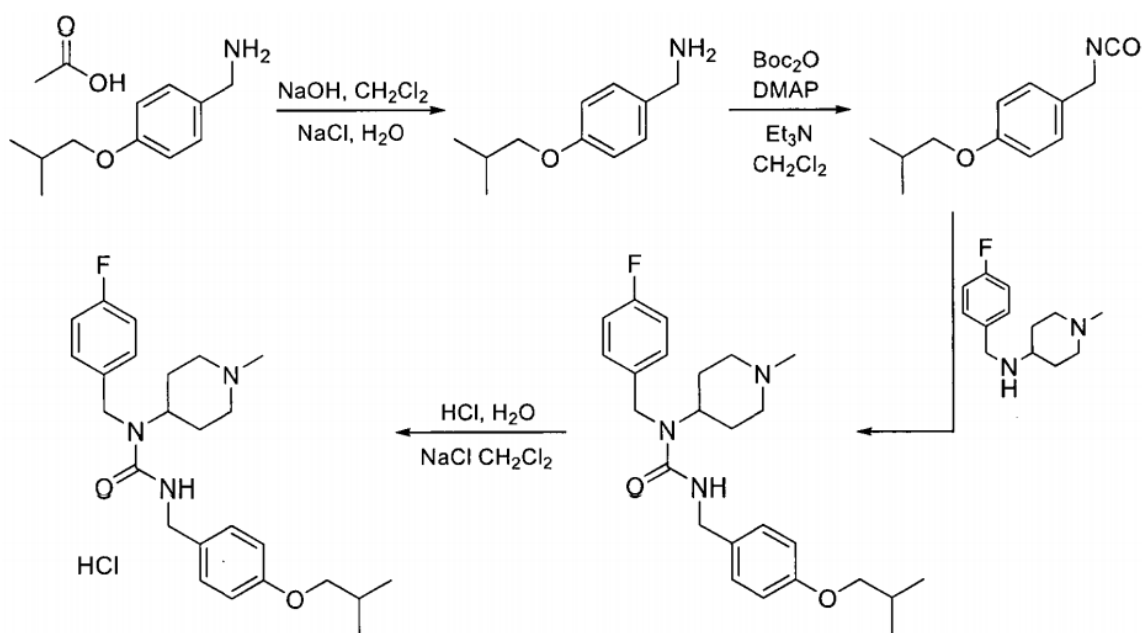
Se ha descubierto que el proceso proporciona pimavanserina pura con rendimiento y pureza mejorados.

25 Por consiguiente, la presente invención también proporciona un proceso para la preparación de una sal de adición de ácido de pimavanserina que comprende:

(i) proporcionar una solución de sal de adición de ácido de pimavanserina en un disolvente orgánico; (ii) lavar la solución proporcionada en la etapa (i) con una mezcla de alcohol/agua/ácido; (iii) disolver la sal de adición de ácido de pimavanserina en un disolvente acuoso para formar una solución acuosa; (iv) lavar la solución acuosa obtenida en la etapa (iii) con un disolvente orgánico; (v) añadir una base a la solución acuosa lavada para formar pimavanserina; y (vi) convertir la pimavanserina en una sal de adición de ácido de pimavanserina.

Se ha descubierto que el proceso proporciona una sal de adición de ácido pura de pimavanserina con rendimiento y pureza mejorados.

35 En la etapa (i) del proceso, se proporciona una sal de adición de ácido de pimavanserina. La sal de adición de ácido de pimavanserina puede prepararse a partir de pimavanserina de acuerdo con el siguiente protocolo sintético (se muestra el ejemplo para clorhidrato de pimavanserina):



40 La síntesis comienza con la conversión de acetato de 1-[4-(2-metilpropiloxi)fenil]metanamina en 1-[4-(2-metilpropiloxi)fenil]metanamina. La amina se trata a continuación con dicarbonato de di-*terc*-butilo ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

que proporciona la conversión eficiente de la amina en el isocianato (1-isobutoxi-4-isocianatometil)benceno). El uso de dicarbonato de di-*tert*-butilo en esta transformación es muy ventajoso y evita el uso del reactivo más tóxico y caprichoso fosgeno.

5 A continuación, el isocianato se hace reaccionar con 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina para formar pimavanserina. 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina es accesible realizando una aminación reductora en 1-metil-4-piperidona con 4-fluorobencilamina en presencia de un hidruro, por ejemplo, como se describe en el documento de Patente WO 2008/144326.

10 Preferentemente, la sal de adición de ácido de pimavanserina proporcionada en la etapa (i) del proceso se forma por tratamiento de pimavanserina con un ácido mineral o un ácido orgánico.

Algunos ácidos minerales adecuados incluyen, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico y ácido fosfórico; y algunos ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido acético, ácido tartárico, ácido trifluoroacético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico (PTSA). Los ácidos orgánicos contienen habitualmente un grupo ácido carboxílico. Son preferentes los ácidos orgánicos que son ácidos monocarboxílicos aunque, sin embargo, también pueden utilizarse ácidos di y tricarboxílicos.

15 La pimavanserina puede convertirse en la correspondiente sal de clorhidrato por tratamiento de pimavanserina con HCl en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/agua/metanol o CHCl<sub>3</sub>/agua/metanol, o tras tratamiento con HCl en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/agua o CH<sub>3</sub>Cl/agua y opcionalmente un disolvente adicional seleccionado entre etanol, isopropanol, acetona o acetonitrilo. La pimavanserina también puede convertirse en la correspondiente sal de hidrogenosulfato, acetato o bitartrato tras tratamiento con ácido sulfúrico, ácido acético o ácido tartárico en la mezcla de disolventes como se describe para la conversión de pimavanserina en la correspondiente sal de clorhidrato.

20 Cuando la sal de adición de ácido de pimavanserina se proporciona mediante este proceso, la sal se proporciona habitualmente en forma de una solución en un disolvente orgánico, por ejemplo, en una solución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub>Cl. La solución se proporciona por separación de la fase de disolvente orgánico de la fase de disolvente acuoso. La sal de adición de ácido de pimavanserina puede retenerse en solución en el disolvente orgánico para uso adicional. También puede retirarse el disolvente orgánico, por ejemplo, por destilación, para producir un residuo de sal de adición de ácido de pimavanserina para uso adicional.

25 Alternativamente, la pimavanserina puede provenir de una fuente comercial y convertirse directamente en una sal de adición de ácido de pimavanserina en una única etapa usando las condiciones definidas anteriormente.

30 Preferentemente, la sal de adición de ácido de pimavanserina proporcionada en la etapa (i) del proceso es clorhidrato de pimavanserina, hidrogenosulfato de pimavanserina o acetato de pimavanserina. La sal de adición de ácido de pimavanserina más preferente proporcionada en la etapa (i) del proceso es clorhidrato de pimavanserina.

35 En la etapa (iii) del proceso, la sal de adición de ácido de pimavanserina se disuelve en un disolvente acuoso para formar una solución acuosa. El disolvente acuoso es preferentemente agua o una mezcla de agua y un alcohol. Cuando el disolvente acuoso contiene una mezcla de agua y un alcohol, la cantidad de alcohol no excederá de un 50 % de la cantidad total de disolvente en la mezcla. Cuando está presente un alcohol, el alcohol es preferentemente metanol. El disolvente acuoso, usado solo o en forma de una mezcla con alcohol, también puede contener cloruro sódico.

40 En la etapa (iv) del proceso, la solución acuosa obtenida en la etapa (iii) se somete a una etapa de lavado con un disolvente orgánico.

45 En esta etapa, la solución acuosa obtenida en la etapa (iii) se lava con un disolvente orgánico y el disolvente orgánico se desecha.

En esta etapa, la sal de adición de ácido de pimavanserina no se convierte en pimavanserina (es decir, la base libre de pimavanserina) durante la etapa de lavado. En su lugar, la sal de adición de ácido de pimavanserina se retiene como tal durante toda la etapa de lavado. Esto es ventajoso dado que, durante la etapa de lavado, la sal de adición de ácido de pimavanserina se retiene en el disolvente acuoso.

50 El lavado (o extracción) de soluciones acuosas con disolventes orgánicos es una técnica convencional que se beneficia de la solubilidad de diferentes sustancias en disolventes acuosos y orgánicos y de la inmiscibilidad de los disolventes acuosos/orgánicos, lo que permite la separación de los disolventes y, de ese modo, las sustancias contenidas en los mismos.

55 La miscibilidad es la propiedad de dos sustancias para mezclarse en todas las proporciones, es decir, para disolverse completamente entre sí a cualquier concentración para formar una solución homogénea. Por ejemplo, el agua y el etanol son miscibles porque se mezclan en todas las proporciones. Por el contrario, se dice que las sustancias son inmiscibles si existen ciertas proporciones en las que la mezcla no forma una solución homogénea. La miscibilidad de

los sustancias a menudo se determina ópticamente, por ejemplo, cuando dos líquidos miscibles se combinan, el líquido resultante es transparente. Del mismo modo, si tras mezclar dos sustancias se forman dos fases (por ejemplo, una fase acuosa y una fase orgánica), también se dice que las dos sustancias son inmiscibles. Por otra parte, si dos líquidos inmiscibles se combinan, el líquido resultante es turbio y no se produce separación de fases. Es decir, cuando se mezclan un disolvente orgánico y agua, se dice que la mezcla es inmisible cuando se observan dos fases o bien una emulsión. En las situaciones en donde se forma una emulsión, se sabe que la formación de fases y separación de disolventes puede mejorarse mediante la adición de cloruro sódico sólido o una solución de cloruro sódico.

La etapa de lavado es ventajosa porque el uso de un disolvente orgánico como disolvente de lavado permite que las impurezas orgánicas presentes en la solución acuosa obtenida en la etapa (ii) o (iii) del proceso se repartan entre la fase acuosa y la fase orgánica. El reparto de las impurezas orgánicas está impulsado por la diferencia de solubilidad inherente de las impurezas en las dos fases. El reparto de las impurezas en la fase orgánica proporciona la purificación de la fase acuosa y, de ese modo, de la sal de adición de ácido de pimavanserina que queda retenida ventajosamente en la fase acuosa durante la etapa de lavado debido a su mayor solubilidad en agua frente al disolvente orgánico. Si fuera necesario, puede añadirse cloruro sódico a la fase acuosa durante la etapa de lavado para mejorar la formación de fases y, de ese modo, la separación de las fases acuosa y orgánica.

En la etapa (iv), el disolvente orgánico actúa por tanto como disolvente de lavado para lavar la solución acuosa.

Preferentemente, el disolvente orgánico es un disolvente orgánico inmisible en agua.

El disolvente orgánico puede comprender un disolvente orgánico inmisible en agua, por ejemplo, metil *t*-butil éter, Me-THF, pentano, hexano, heptano, ciclohexano, metoxiciclohexano, dietil éter, diisopropil éter, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, metil etil cetona, tolueno, xilenos o ciclopentil metil éter. El disolvente orgánico más preferente es metil *t*-butil éter.

En una realización, la etapa de lavado comprende la adición del disolvente orgánico a la solución acuosa obtenida en la etapa (iii) y la agitación de la mezcla, por ejemplo, durante 1 a 60 minutos, antes de dejar que se separen la fase acuosa y la fase de disolvente orgánico, y se deseche el disolvente orgánico. Lo más preferentemente, la mezcla se agita durante 30 minutos antes de dejar que se separen las fases y se deseche el disolvente orgánico.

La etapa de lavado puede comprender la adición del disolvente orgánico a la solución acuosa obtenida en la etapa (iii) y la agitación de la mezcla, por ejemplo, durante 1 a 60 minutos, preferentemente 30 minutos, en donde la temperatura de la mezcla es 20-45 °C. Lo más preferente es que la mezcla se agite durante 30 minutos y la temperatura de la mezcla sea 35-40 °C.

La etapa de lavado puede realizarse una vez o múltiples veces dependiendo de la escala de la reacción, es decir, de la cantidad de sal de adición de ácido de pimavanserina que requiere purificación. Durante toda la etapa de lavado, la solución acuosa se retiene porque contiene la sal de adición de ácido de pimavanserina.

El experto sabrá cómo evaluar cuándo se completa la etapa de lavado. Por ejemplo, el experto podría tomar una alícuota del disolvente orgánico usado para lavar la fase acuosa, y comprobar si estuviera presente alguna impureza adicional realizando análisis por TLC o RMN H. Habitualmente, el lavado se considera completo cuando no es detectable ninguna impureza en el disolvente orgánico.

En la etapa (v) del proceso, se añade una base a la solución acuosa lavada que contiene la sal de adición de ácido de pimavanserina para formar pimavanserina. Habitualmente, la base se disuelve o suspende en agua, y a continuación se añade como solución o suspensión a la solución acuosa lavada que contiene la sal de adición de ácido de pimavanserina.

En una realización, la base es un carbonato metálico o un hidróxido metálico. Preferentemente, la base es un carbonato metálico.

La base puede comprender un carbonato metálico seleccionado entre carbonato de litio, sodio, potasio o amonio, o un hidróxido metálico seleccionado entre hidróxido de litio, sodio, potasio, magnesio o calcio. Preferentemente, la base es hidrogenocarbonato sódico (es decir, bicarbonato sódico) o hidróxido sódico.

Habitualmente, la base se añade a la solución acuosa lavada que contiene la sal de solución de ácido de pimavanserina hasta que el pH de la solución acuosa esté cercano a o justo el pH básico. Preferentemente, la base se añade hasta que el pH de la solución acuosa sea 6,0-14,0, más preferentemente 6,5-14,0. Lo más preferentemente, la base se añade hasta que el pH de la solución acuosa sea 6,5-8,0 o 7,0-8,0.

En una realización, la base es hidrogenocarbonato sódico, y el hidrogenocarbonato sódico se añade hasta que el pH de la solución acuosa sea 6,5-8,0 o 7,0-8,0.

La base puede añadirse a la solución acuosa lavada que contiene la sal de adición de ácido de pimavanserina y la

- mezcla agitarse, por ejemplo, durante 1 a 60 minutos. Lo más preferentemente, la mezcla se agita durante 30 minutos. Opcionalmente, la base puede añadirse a la solución acuosa que contiene la sal de adición de ácido de pimavanserina y la mezcla agitarse, por ejemplo, durante 1 a 60 minutos, en donde la temperatura de la mezcla es 20-45 °C. Lo más preferente es cuando la mezcla se agita durante 30 minutos, y la temperatura de la mezcla es 35-40 °C.
- 5 Opcionalmente, puede añadirse tolueno a la solución acuosa lavada que contiene la sal de adición de ácido de pimavanserina antes de la adición de la base. Después de la adición de la base, el pH de la solución acuosa puede medirse usando papel indicador universal o un peachímetro. Una vez se ha confirmado que la solución acuosa tiene pH básico, puede extraerse la pimavanserina de la fase acuosa usando un disolvente orgánico, por ejemplo tolueno, xileno, metil *t*-butil éter, acetato de etilo, acetato de isopropilo, Me-THF o ciclopentil metil éter. El disolvente más preferente para extraer la base de pimavanserina es tolueno.
- 10 La pimavanserina se extrae preferentemente en el disolvente orgánico a una temperatura de 20-45 °C, lo más preferentemente 35-40 °C.
- 15 La pimavanserina puede aislarse del disolvente orgánico por filtración o retirada del disolvente, por ejemplo, por evaporación del disolvente.
- En una realización, la pimavanserina obtenida en la etapa (v) se aísla y purifica adicionalmente por recristalización. Habitualmente, la recristalización de pimavanserina se realiza disolviendo la pimavanserina en un disolvente orgánico y enfriando la solución. Preferentemente, la solución se enfría a 0-5 °C.
- 20 La recristalización de la pimavanserina puede realizarse disolviendo pimavanserina en una mezcla de un disolvente y un antidisolvente. Por ejemplo, en donde el disolvente se selecciona entre tolueno, xileno, metil *t*-butil éter, acetato de etilo, acetato de isopropilo, Me-THF o ciclopentil metil éter; y el antidisolvente se selecciona entre éter de petróleo, pentano, hexano, heptano, ciclohexano y metoxiciclohexano o mezclas de los mismos. Preferentemente, el antidisolvente es heptano. El heptano puede añadirse a una solución de pimavanserina en el primer disolvente, y la mezcla resultante enfriarse a 0-5 °C.
- 25 Después de la recristalización, la pimavanserina se recoge habitualmente por filtración y secado. Antes de secar el productor cristalizado, la pimavanserina puede lavarse con una mezcla de un disolvente y antidisolvente. Por ejemplo, en donde el disolvente se selecciona entre tolueno, xileno, metil *t*-butil éter, acetato de etilo, acetato de isopropilo, Me-THF o ciclopentil metil éter; y el antidisolvente se selecciona entre éter de petróleo, pentano, hexano, heptano, ciclohexano y metoxiciclohexano o mezclas de los mismos. Preferentemente, la pimavanserina puede lavarse con heptano.
- 30 En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de una sal de adición de ácido de pimavanserina.
- 35 El proceso para preparar la sal de adición de ácido de pimavanserina comprende las etapas (i)-(v) definidas anteriormente y además la etapa (vi).
- 40 En la etapa (vi), la pimavanserina se convierte en una sal de adición de ácido de pimavanserina, preferentemente una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. La sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable obtenida realizando la etapa (vi) puede ser la misma sal, o puede ser una sal diferente que la sal de adición de ácido de pimavanserina proporcionada en la etapa (i) del proceso.
- 45 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal 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, hidrogenosulfato, fosfato, ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos o aromáticos, por ejemplo, los ácidos tartárico, acético, succínico, láctico, málico, cítrico, ascórbico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, *p*-toluensulfónico, salicílico o naftalenosulfónico. El experto en la materia está bien equipado para determinar las condiciones necesarias requeridas para realizar una reacción de formación de sal, y se considera adecuado cualquier método contenido dentro de su conocimiento general común.
- 50 Ventajosamente, el proceso proporciona una sal de adición de ácido pura de pimavanserina a partir de pimavanserina en una única etapa, que requiere el aislamiento de un único intermedio además del producto final de sal de adición de ácido de pimavanserina.
- 55 Preferentemente, en la etapa (vi) del proceso, la pimavanserina se convierte en hemitartrato de pimavanserina.
- 60 Habitualmente, la pimavanserina se convierte en hemitartrato de pimavanserina por tratamiento de una solución de pimavanserina con una solución de ácido tartárico. Por ejemplo, una solución de pimavanserina en etanol se trata con una solución de ácido tartárico en etanol.
- 65 Antes de la etapa (vi), la pimavanserina obtenida en la etapa (v) del proceso puede secarse para retirar cualquier contenido de agua residual. Preferentemente, la pimavanserina se seca en un secador de bandeja, por ejemplo, a una

temperatura superior a 50 °C, por ejemplo a 50-55 °C.

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 o metil etil cetona. 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.

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. Los disolventes disponibles comercialmente son adecuados para disolver la pimavanserina, y son preferentes los disolventes que tienen un contenido residual de agua de menos de un 0,5 %. Se ha descubierto que el uso de disolventes con bajo contenido residual de agua aumenta adicionalmente el rendimiento de conversión de pimavanserina en hemitartrato de pimavanserina.

En una realización, antes de convertir pimavanserina en hemitartrato de pimavanserina en la etapa (vi), el proceso comprende la etapa de disolver pimavanserina en un disolvente para formar una solución y opcionalmente añadir una semilla a la misma de forma C de hemitartrato de pimavanserina. Preferentemente, puede añadirse una semilla de forma C de hemitartrato de pimavanserina a la solución de pimavanserina, y la mezcla resultante calentarse a reflujo. Después de la adición de la semilla de forma C de hemitartrato de pimavanserina, una solución de ácido tartárico, preferentemente una solución de ácido tartárico en acetona o metil *t*-butil éter, se añade a la solución que contiene pimavanserina y la semilla de la forma C de hemitartrato de pimavanserina, y se mantiene el calentamiento a la temperatura de reflujo.

Preferentemente, a continuación se deja que la pimavanserina y el ácido tartárico reaccionen conjuntamente en presencia de la semilla de forma C de hemitartrato de pimavanserina. Preferentemente, la reacción se realiza a reflujo. Preferentemente, el hemitartrato de pimavanserina obtenido en la etapa (vi) del proceso es 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 en la etapa (vi) ayuda a la formación de forma C de hemitartrato de pimavanserina como producto final.

En una realización, se deja que la pimavanserina y el ácido tartárico reaccionen conjuntamente en ausencia de una semilla de forma C de hemitartrato de pimavanserina. Preferentemente, la reacción se realiza a reflujo. Preferentemente, el hemitartrato de pimavanserina obtenido en la etapa (v) del proceso 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 su mayor estabilidad química y física con respecto a otras formas conocidas. La forma C también es particularmente ventajosa para procesar y manipular hemitartrato de pimavanserina en cantidades de varios kilogramos.

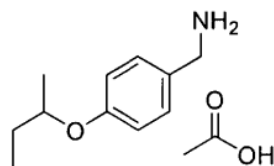
Como se informa en el documento de Patente WO 2008/144326, el difractograma de rayos X de polvo de la forma C de hemitartrato de pimavanserina tiene los siguientes picos característicos.

XRPD 2 $\theta$  (°): 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.

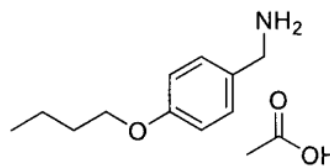
El material de semilla de forma C de hemitartrato de pimavanserina puede prepararse como se describe en el documento de Patente WO 2008/144326.

En una realización más de los procesos definidos anteriormente, los procesos pueden comprender una etapa adicional, en donde se purifica acetato de 1-[4-(2-metilpropiloxi)fenil]metanamina por recristalización, y el acetato de 1-[4-(2-metilpropiloxi)fenil]metanamina recristalizado se usa para preparar la sal de adición de ácido de pimavanserina proporcionada en la etapa (i) de los procesos.

La preparación de la sal de adición de ácido de pimavanserina usando el acetato de 1-[4-(2-metilpropiloxi)fenil]metanamina recristalizado es ventajosa porque se sabe que la sustancia contiene impurezas isómeras en forma de acetato de 1-[4-(1-metilpropiloxi)fenil]metanamina (sec) y acetato de 1-[4-butiloxifenil]metanamina (butilo) que tienen las siguientes estructuras:

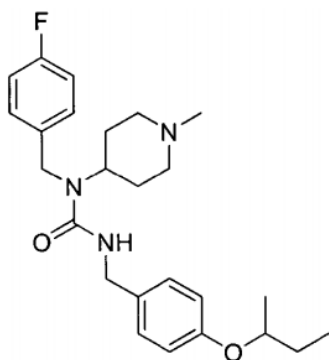


(sec)

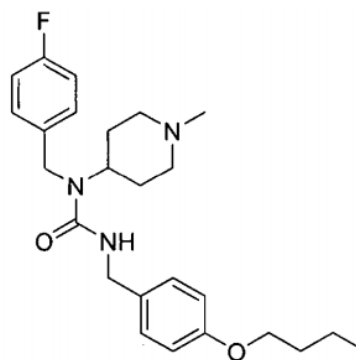


(butilo)

- 5 La incapacidad de retirar estas impurezas isómeras puede conducir a la formación de los correspondientes isómeros indeseados de las sales de adición de ácido de pimavanserina (y también de pimavanserina) corriente abajo en la secuencia sintética:



(sec)



(butilo)

- 10 Ventajosamente, la recrystalización de acetato de 1-[4-(2-metilpropiloxi)fenil]metanamina permite la retirada a la vez de las impurezas de acetato de 1-[4-(1-metilpropiloxi)fenil]metanamina (sec) y acetato de 1-[4-(butiloxi)fenil]metanamina (butilo), que a su vez evita la formación de los correspondientes isómeros indeseados y difíciles de retirar de las sales de adición de ácido de pimavanserina (y también de pimavanserina) en el proceso de la presente invención.

- 20 El acetato de 1-[4-(2-metilpropiloxi)fenil]metanamina puede recrystalizarse en un disolvente alcohólico, o una mezcla de un disolvente alcohólico y un disolvente no alcohólico. Preferentemente, el acetato de 1-[4-(2-metilpropiloxi)fenil]metanamina se recrystaliza en alcohol isopropílico o en una mezcla de metanol y metil *t*-butil éter. Lo más preferentemente, el acetato de 1-[4-(2-metilpropiloxi)fenil]metanamina se suspende en MeOH o en una mezcla de MeOH y metil *t*-butil éter y se calienta a 50-60 °C para disolver la suspensión, y el producto recrystalizado se recoge por filtración.

- 25 En una realización preferente adicional, el acetato de 1-[4-(2-metilpropiloxi)fenil]metanamina se suspende en una mezcla de MeOH y metil *t*-butil éter, la mezcla se calienta a 50-60 °C (es decir, a reflujo) para disolver la suspensión, se añade además metil *t*-butil éter, se continúa el calentamiento a reflujo antes de dejar enfriar la solución, a continuación la solución se enfría adicionalmente a 0-5 °C y el producto recrystalizado se recoge por filtración.

- 30 Ventajosamente, la sal de adición de ácido de pimavanserina puede prepararse haciendo reaccionar 1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benceno con *N*-(4-fluorobencil)-1-metilpiperidin-4-amina, en donde 1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benceno se prepara a partir de acetato de 1-[4-(2-metilpropiloxi)fenil]metanamina que se ha recrystalizado en un disolvente alcohólico, o una mezcla de un disolvente alcohólico y un disolvente no alcohólico, preferentemente en alcohol isopropílico o en una mezcla de metanol y metil *t*-butil éter. Este proceso proporciona la sal de adición de ácido de pimavanserina con mayor pureza.

- 40 En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de pimavanserina o una sal de adición de ácido de la misma que comprende una etapa adicional realizada antes de la etapa (i) de hacer reaccionar 1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benceno con *N*-(4-fluorobencil)-1-metilpiperidin-4-amina para formar pimavanserina. Preferentemente, el 1-(isocianatometil)-4-(2-metilpropoxi)benceno se prepara a partir de acetato de 1-[4-(2-metilpropiloxi)fenil]metanamina que se ha recrystalizado en un disolvente alcohólico, o una mezcla de un disolvente alcohólico y un disolvente no alcohólico.

- 45 La presente invención también proporciona un proceso para la preparación de pimavanserina o una sal de adición de ácido de pimavanserina que comprende:

- (i) proporcionar una solución de sal de adición de ácido de pimavanserina en un disolvente orgánico;  
(ii) lavar la solución proporcionada en la etapa (i) con una mezcla de alcohol/agua/ácido;  
(iii) disolver la sal de adición de ácido de pimavanserina en un disolvente acuoso para formar una solución acuosa;  
(iv) lavar la solución acuosa obtenida en la etapa (iii) con un disolvente orgánico;  
(v) añadir una base a la solución acuosa lavada para formar pimavanserina; y opcionalmente  
(vi) convertir la pimavanserina en una sal de adición de ácido de pimavanserina.

Preferentemente, en la etapa (i), la sal de adición de ácido de pimavanserina se proporciona en un disolvente orgánico, por ejemplo, en diclorometano o cloroformo.

Preferentemente, la sal de adición de ácido de pimavanserina proporcionada en la etapa (i) del proceso se forma por tratamiento de pimavanserina con un ácido mineral o un ácido orgánico como se ha descrito anteriormente.

Preferentemente, la sal de adición de ácido de pimavanserina proporcionada en la etapa (i) del proceso es clorhidrato de pimavanserina, hidrogenosulfato de pimavanserina o acetato de pimavanserina. La sal de adición de ácido de pimavanserina más preferente proporcionada en la etapa (i) del proceso es clorhidrato de pimavanserina.

Preferentemente, en la etapa (ii), la solución proporcionada en la etapa (i) se lava con una mezcla de alcohol/agua/ácido, por ejemplo una mezcla de MeOH/agua/ácido clorhídrico o una mezcla de MeOH/agua/ácido sulfúrico o una mezcla de MeOH/agua/ácido acético. Ventajosamente, esta etapa permite la retirada de impurezas del disolvente orgánico en la respectiva mezcla de alcohol/agua/ácido, mientras se retiene la sal de adición de ácido de pimavanserina en el disolvente orgánico. En esta etapa, la mezcla de alcohol/agua/ácido respectiva se desecha, y se retiene la solución de disolvente orgánico.

Preferentemente, las etapas (iii)-(vi) se realizan como se ha definido anteriormente.

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

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

Preferentemente, la presente invención también proporciona 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 hemitartrato de pimavanserina con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

El hemitartrato de pimavanserina se administra habitualmente 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. Habitualmente, el comprimido revestido con película contendrá 20 mg de hemitartrato de pimavanserina, que es equivalente a 17 mg de base libre de pimavanserina. Los excipientes formulados con el ingrediente activo incluyen habitualmente almidón pregelatinizado, estearato de magnesio y celulosa microcristalina. Además, el revestimiento de película se formula habitualmente con excipientes que incluyen hipromelosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol y sacarina sódica.

La forma de dosificación oral también puede proporcionarse en forma de una cápsula. Por ejemplo, una cápsula que contiene 34 mg de hemitartrato de pimavanserina.

También se desvela, pero no es parte de la invención, pimavanserina obtenible mediante el proceso de la invención, una sal de adición de ácido de pimavanserina obtenible mediante el proceso de la invención, y una forma de dosificación de pimavanserina que comprende pimavanserina o una sal de adición de ácido de pimavanserina obtenible mediante el proceso de la invención.

Los productos obtenibles mediante los procesos son diferentes a los productos obtenibles mediante los procesos de la técnica anterior, como se demuestra mediante los datos que muestran que la pimavanserina y el hemitartrato de pimavanserina tienen mayor pureza con respecto a los productos obtenidos mediante la técnica anterior. De hecho, se obtiene pimavanserina con una pureza por HPLC superior a un 99,5 %, y la posterior transformación a hemitartrato

de pimavanserina proporciona la sal de hemitartrato sin ninguna impureza detectable.

También se desvela, pero no es parte de la invención, el uso de clorhidrato de pimavanserina, hidrogenosulfato de pimavanserina o acetato de pimavanserina para preparar pimavanserina o una sal de adición de ácido de la misma.

También se desvela, pero no es parte de la invención, el uso de clorhidrato de pimavanserina, hidrogenosulfato de pimavanserina o acetato de pimavanserina para preparar hemitartrato de pimavanserina.

Ventajosamente, el clorhidrato de pimavanserina, hidrogenosulfato de pimavanserina y acetato de pimavanserina son más fáciles de purificar que la pimavanserina cruda y, de ese modo, permiten la provisión de cualquier otra forma de pimavanserina deseada, por ejemplo, la base libre, tras el tratamiento de la sal de clorhidrato, hidrogenosulfato o acetato con una base, o cualquier otra sal de adición de ácido de la misma tras el tratamiento de la sal de clorhidrato, hidrogenosulfato o acetato con una base, seguido de la conversión de la base en una sal de adición de ácido. Además, la pimavanserina o cualquier otra forma de sal de adición de ácido de la misma preparada mediante el proceso de la presente invención se proporciona con rendimiento y pureza mejorados en comparación con la técnica anterior.

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

## Ejemplos

### Ejemplo 1: Preparación de clorhidrato de pimavanserina

Se añadió base libre de pimavanserina a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se añadió una solución que contenía agua (180 ml), HCl (62,5 ml) (32-38 %), 5 g de NaCl y metanol (50 ml). La mezcla obtenida se calentó a 25-30 °C y se agitó durante 1 hora, después de lo cual se dejó que se separaran las fases y se desechó la fase acuosa. A continuación, se añadió una segunda solución que contenía agua (180 ml), HCl (62,5 ml) (32-38 %), 5 g de NaCl y metanol (50 ml) a la fase orgánica. Después de agitar durante 1 hora, las fases se separaron y la fase acuosa se desechó. A continuación, se añadió una tercera solución que contenía agua (100 ml), metanol (20 ml) y 5 g de NaCl a la fase orgánica. La mezcla de reacción se agitó a 25-30 °C durante 30 minutos y las fases se separaron. A continuación, se añadió una cuarta solución que contenía agua (100 ml), metanol (20 ml) y 5 g de NaCl a la fase orgánica. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 25-30 °C, después de lo cual se dejó que se separaran las fases y se desechó la fase acuosa. A continuación, la fase orgánica se calentó a reflujo y los disolventes se retiraron por destilación a presión normal (es decir, atmosférica) para obtener clorhidrato de pimavanserina en forma de un residuo aceitoso.

### Ejemplo 2: Preparación y purificación de pimavanserina

Se disolvió clorhidrato de pimavanserina en una mezcla de agua (500 ml), metanol (50 ml) y 2,5 g de NaCl, y la temperatura de la mezcla se ajustó a 35-40 °C. Se añadió metil *t*-butil éter (MTBE) (250 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 35-40 °C, se dejó que se separaran las fases y la fase orgánica se desechó. A continuación, se añadió MTBE (250 ml) a la fase acuosa (que contenía clorhidrato de pimavanserina) y se continuó la agitación a 35-40 °C durante 30 minutos, después de lo cual se dejó que se separaran las fases y la fase orgánica se desechó. A continuación, se añadió tolueno (360 ml) a la fase acuosa, seguido de una solución de  $\text{NaHCO}_3$  al 8 % que se añadió hasta que el pH de la solución alcanzó 7,0-7,8. Después de agitar durante 30 minutos a 35-40 °C se dejó que se separaran las fases y la fase acuosa se desechó. A continuación, se añadieron agua (150 ml) y *n*-heptano (200 ml) a la fase orgánica a 35-40 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, las fases se separaron y la fase acuosa se desechó. A continuación, se añadió gota a gota *n*-heptano (400 ml) a la fase orgánica a 35-40 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó durante 3 horas a 35-40 °C, se enfrió a 0-5 °C durante un período de 5 horas, y se agitó a 0-5 °C durante 4 horas. A continuación, el producto se filtró y se lavó, primero con una mezcla de tolueno:*n*-heptano y a continuación con *n*-heptano y para obtener base libre de pimavanserina.

Se obtuvieron 39,1 g (80 %, 0,091 mol) (36 g, 0,084 mol después de cristalización adicional) de pimavanserina con una pureza por HPLC superior a 99,50 % en dos etapas.

Opcionalmente, la base libre puede purificarse adicionalmente, mediante lo cual la base libre de pimavanserina se disolvió a continuación en tolueno (280 ml) a 35-40 °C. A continuación, se añadieron agua (120 ml) y *n*-heptano (150 ml). La mezcla de reacción se agitó a 35-40 °C durante 30 minutos, las fases se separaron y la fase acuosa se desechó. A continuación, se añadió gota a gota *n*-heptano (310 ml) a la fase orgánica a 35-40 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó durante 3 horas a 35-40 °C, se enfrió a 0-5 °C durante 5 horas y a continuación se agitó durante 4 horas a 0-5 °C. El producto se filtró y se lavó con una mezcla de tolueno:*n*-heptano y a continuación con *n*-heptano. A continuación, el producto se secó a 50-55 °C en un secador de bandeja.

### Ejemplo 3: Preparación y purificación de hemitartrato de pimavanserina

Se disolvió base de pimavanserina (10 g, 0,0234 mol) en una mezcla de acetona (40 ml) y MTBE (100 ml) a 35-40 °C. La solución obtenida se filtró y se añadió una semilla de forma C pura de hemitartrato de pimavanserina (0,05 g) y la

solución se calentó a reflujo (50-55 °C). Después de 1 hora a reflujo, se añadió gota a gota una solución de (1,75 g, 0,0117 mol) ácido L-tartárico en acetona (60 ml). La suspensión obtenida se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 hora, se enfrió a 20-25 °C durante 4 horas y se agitó a 20-25 °C durante 4 horas. El producto se retiró por filtración, se lavó con una mezcla de acetona:MTBE (20 ml) y con MTBE (20 ml). Después de secar a 50-55 °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 un 99,75 %.

Tabla 1.

	Ejemplo comparativo, no de la invención*	Proceso de acuerdo con la invención
Rendimiento**	65 %	76 %
Impurezas***	0,2 %	Sin trazas
Etapas de aislamiento	4 intermedios aislados + aislamiento de hemitartrato de pimavanserina	1 intermedio aislado + aislamiento de hemitartrato de pimavanserina
* Documento de Patente WO 2008/144326		
** Calculado a partir de la base libre de pimavanserina antes de la conversión en el clorhidrato		
*** Cantidad de <i>N</i> -(4-fluorobencil)-1-metilpiperidin-4-amina en el producto final		

#### 10 Ejemplo 3A: Preparación y purificación de hemitartrato de pimavanserina

Se disolvieron 7 g (164 mmol) de base de pimavanserina en una mezcla de acetona (28 ml) y heptano (70 ml) a 35-40 °C. La solución obtenida se filtró, y se añadió una semilla de forma C pura de hemitartrato de pimavanserina (0,04 g) y la solución se calentó a reflujo (50-55 °C). A continuación, se añadió una solución de 1,23 g (82 mmol) de ácido L-tartárico en acetona (42 ml) durante 1 hora. La suspensión obtenida se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 hora, se enfrió a 20-25 °C durante 4 horas y se agitó a 20-25 °C durante 4 horas. El producto se filtró, se lavó con una mezcla de acetona:heptano (15 ml) y con heptano (15 ml). Después de secar a 50-55 °C en un secador de vacío, se obtuvieron 8,18 g (99 %) de forma C de hemitartrato de pimavanserina con una pureza por HPLC de un 99,76 %.

#### 20 Ejemplo 3B: Preparación y purificación de hemitartrato de pimavanserina

Se disolvieron 7 g (164 mmol) de base de pimavanserina en una mezcla de metil etil cetona (MEK) (28 ml) y heptano (70 ml) a 35-40 °C. La solución obtenida se filtró, y se añadió una semilla de forma C pura de hemitartrato de pimavanserina (0,04 g) y la solución se calentó a reflujo (50-55 °C). A continuación, se añadió una suspensión de 1,23 g (82 mmol) de ácido L-tartárico en MEK (42 ml) durante 5 minutos. La suspensión obtenida se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 hora, se enfrió a 20-25 °C durante 4 horas y se agitó a 20-25 °C durante 4 horas. El producto se filtró, se lavó con una mezcla de MEK:MTBE (15 ml) y con MTBE (15 ml). Después de secar a 50-55 °C en un secador de vacío, se obtuvieron 7,41 g (90 %) de forma C de hemitartrato de pimavanserina con una pureza por HPLC de un 99,79 %.

#### 30 Ejemplo 4: Preparación y purificación de pimavanserina en un procedimiento en "un recipiente" a través de clorhidrato de pimavanserina (sin aislamiento)

Se disolvieron BOC<sub>2</sub>O (7,40 g, 33,9 mmol) y DMAP (0,68 g, 5,56 mmol) en diclorometano (34 ml) a 20 °C. El contenido del reactor se enfrió a -15 °C, y se añadió gota a gota una solución de 1-[4-(2-metilpropilo)fenil]metanamina (5,05 g, 28,2 mmol) en una mezcla de diclorometano (150 ml) y trietilamina (4 ml) a la mezcla de reacción durante 40-90 minutos manteniendo la temperatura interna inferior a -5 °C. Después de completar la adición, la masa de reacción se agitó durante 1 hora de -5 a 5 °C, antes de añadir 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina (6,88 g, 31,0 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 0-5 °C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. A continuación, se añadió gota a gota NaOH (solución al 10 %) (62 ml) mientras se mantenía la temperatura de reacción inferior a 10 °C. Después de agitar durante 6 horas a 0-5 °C, se detuvo la agitación y se separaron las fases.

A la fase orgánica se añadió una solución que contenía agua (45 ml), HCl al 32-38 % (15,5 ml), 1,25 g de NaCl y metanol (12,5 ml). La mezcla de reacción obtenida se calentó a 25-30 °C y se agitó durante 1 hora. Se obtuvo clorhidrato de pimavanserina en forma de una solución en diclorometano, pero no se aisló. Después de la separación de fases (se desechó la fase acuosa), se añadieron agua (45 ml), HCl al 32-38 % (15,5 ml), 1,25 g de NaCl y metanol (12,5 ml) a la fase orgánica. Después de agitar durante 1 hora, las fases se separaron y la fase acuosa se desechó, y a continuación se añadió una solución que contenía agua (25 ml), metanol (5 ml) y 1,25 g de NaCl a la fase orgánica. La mezcla de reacción se agitó a 25-30 °C durante 30 minutos y las fases se separaron, y nuevamente se añadió una solución que contenía agua (25 ml), metanol (5 ml) y 1,25 g de NaCl a la fase orgánica y la mezcla de reacción se agitó a 25-30 °C durante 30 minutos y las fases se separaron y la fase acuosa se desechó. La fase orgánica se calentó a reflujo y los disolventes se retiraron por destilación a presión normal para obtener clorhidrato de pimavanserina en forma de un residuo aceitoso.

55 Al clorhidrato de pimavanserina residual se añadieron agua (125 ml), metanol (12,5 ml) y 0,5 g de NaCl. Después de

disolución, la temperatura de la mezcla de reacción se ajustó a 35-40 °C, y a continuación se añadió *n*-heptano (62 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 35-40 °C. A continuación, se separaron las fases y la fase orgánica se desechó. A la fase acuosa (que contenía clorhidrato de pimavanserina) se añadió *n*-heptano (62 ml) y la mezcla se agitó a 35-40 °C durante 30 minutos. Las fases se separaron y la fase orgánica se desechó. A continuación, se añadió tolueno (90 ml) a la fase acuosa. Se añadió gota a gota una solución al 8 % de NaHCO<sub>3</sub> a la solución acuosa/de tolueno hasta que se alcanzó un valor de pH de 7,0-7,8. Después de agitar durante 30 minutos a 35-40 °C, se separaron las fases, la fase acuosa se desechó y la fase orgánica (que contenía base de pimavanserina) se usó en la siguiente extracción. A la fase orgánica, se añadieron agua (37 ml) y *n*-heptano (50 ml) a 35-40 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, las fases se separaron y la fase acuosa se desechó. A la fase orgánica, se añadió gota a gota *n*-heptano (100 ml) a 35-40 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó durante 3 horas a 35-40 °C, a continuación se enfrió a 0-5 °C durante 5 horas, y se agitó a 0-5 °C durante 4 horas. El producto se filtró, se lavó primero con una mezcla de tolueno:*n*-heptano y a continuación con *n*-heptano.

El producto se secó a 50-55 °C para producir 8,69 g (72 %) de base de pimavanserina con una pureza por HPLC de un 99,52 % en tres etapas.

Ejemplo 5: Preparación y purificación de pimavanserina en un procedimiento en "un recipiente" a través de hidrogenosulfato de pimavanserina

Se disolvieron Boc<sub>2</sub>O (7,40 g, 33,9 mmol) y DMAP (0,68 g, 5,56 mmol) en diclorometano (34 ml) a 20 °C. El contenido del reactor se enfrió a -15 °C, y se añadió gota a gota una solución de 1-[4-(2-metilpropiloxi)fenil]metanamina (5,05 g, 28,2 mmol) en una mezcla de diclorometano (150 ml) y trimetilamina (4 ml) a la mezcla de reacción en 40-90 minutos manteniendo temperatura interna inferior a -5 °C. Después de completar la adición, la masa de reacción se agitó durante 1 hora a 15 °C, y se añadió 4-(4-fluorobencilamino)-1-metilpiperidina (6,88 g, 31,0 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 0-5 °C y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. A continuación, se añadió gota a gota NaOH (solución al 10 %) (62 ml) mientras se mantenía la temperatura de reacción inferior a 10 °C. Después de agitar durante 6 horas a 0-5 °C, se detuvo la agitación y se separaron las fases.

A la fase orgánica (diclorometano) se añadió una solución que contenía agua (45 ml), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (9,9 ml), 1,25 g de NaCl y metanol (12,5 ml). La mezcla de reacción obtenida se calentó a 25-30 °C y se agitó durante 1 hora. Se obtuvo hidrogenosulfato de pimavanserina en forma de una solución en diclorometano, pero no se aisló. Después de la separación de fases (se desechó la fase acuosa), se añadieron agua (45 ml), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. (9,9 ml), 1,25 g de NaCl y metanol (12,5 ml) a la fase orgánica. Después de agitar durante 1 hora, las fases se separaron y la fase acuosa se desechó, y a continuación se añadió una solución que contenía agua (25 ml), metanol (5 ml) y 1,25 g de NaCl a la fase orgánica. La mezcla de reacción se agitó a 25-30 °C durante 30 minutos y las fases se separaron, y nuevamente se añadió una solución que contenía agua (25 ml), metanol (5 ml) y 1,25 g de NaCl a la fase orgánica y la mezcla de reacción se agitó a 25-30 °C durante 30 minutos y las fases se separaron y la fase acuosa se desechó. La fase orgánica se calentó a reflujo y los disolventes se retiraron por destilación a presión normal para obtener hidrogenosulfato de pimavanserina en forma de un residuo aceitoso.

Al hidrogenosulfato de pimavanserina residual se añadieron agua (125 ml), metanol (12,5 ml) y 0,5 g de NaCl. Después de disolución, la temperatura de la mezcla de reacción se ajustó a 35-40 °C, y a continuación se añadió acetato de etilo (62 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 35-40 °C. A continuación, se separaron las fases y la fase orgánica se desechó. A la fase acuosa (que contenía hidrogenosulfato de pimavanserina) se añadió acetato de etilo (62 ml) y la mezcla se agitó a 35-40 °C durante 30 minutos. Las fases se separaron y la fase orgánica se desechó. A continuación, se añadió tolueno (90 ml) a la fase acuosa. Se añadió gota a gota una solución al 8 % de NaHCO<sub>3</sub> a la solución acuosa/de tolueno hasta que se alcanzó un valor de pH de 7,0-7,8. Después de agitar durante 30 minutos a 35-40 °C, se separaron las fases, la fase acuosa se desechó y la fase orgánica (que contenía base de pimavanserina) se usó en la siguiente extracción. A la fase orgánica, se añadieron agua (37 ml) y *n*-heptano (50 ml) a 35-40 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, las fases se separaron y la fase acuosa se desechó. A la fase orgánica, se añadió gota a gota *n*-heptano (100 ml) a 35-40 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó durante 3 horas a 35-40 °C, a continuación se enfrió a 0-5 °C durante 5 horas, y se agitó a 0-5 °C durante 4 horas. El producto se filtró, se lavó primero con una mezcla de tolueno:*n*-heptano y a continuación con *n*-heptano.

El producto se secó a 50-55 °C para producir 6,73 g (56 %) de base de pimavanserina con una pureza por HPLC de un 99,73 % en tres etapas.

Ejemplo 6: Preparación y purificación de pimavanserina en un procedimiento en "un recipiente" a través de acetato de pimavanserina

Se disolvió base libre de pimavanserina (4,8 g) en una solución de ácido acético (10 ml) y NaCl (1,0 g) en una mezcla de agua (38 ml) y metanol (10 ml). La mezcla se calentó a 25-30 °C y se extrajo con DCM (73 ml) durante 1 h. Después de la separación de fases (la fase acuosa se desechó), la fase orgánica se extrajo con una solución al 5 % de NaCl en metanol al 10 %. Después de agitar durante 30 minutos, las fases se separaron (la fase acuosa se desechó) y los disolventes se retiraron al vacío. El aceite remanente de acetato de pimavanserina se disolvió en agua (50 ml) y metanol (5 ml) y 0,25 g de NaCl a 35-40 °C. A continuación, se añadió MTBE (50 ml) y la mezcla se agitó durante

30 minutos a 35-40 °C, a continuación se separaron las fases (la fase orgánica se desechó). A continuación, se añadió tolueno (36 ml) a la fase acuosa y el pH se ajustó a 7,5 usando una solución al 8 % de NaHCO<sub>3</sub>. Después de agitar durante 30 minutos a 35-40 °C, las fases se separaron (la fase acuosa se desechó). A la fase orgánica se añadió gota a gota *n*-heptano (60 ml) a 35-40 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó durante 3 h a 35-40 °C, se enfrió a 0-5 °C durante 5 h, y se agitó a 0-5 °C durante 4 h. A continuación, el producto se filtró, y se lavó primero con una mezcla de tolueno:*n*-heptano y a continuación con *n*-heptano.

El producto se secó a 50-55 °C para producir 4,19 g (87 %) de base de pimavanserina con una pureza por HPLC de un 99,85 %.

#### Ejemplo 7: Preparación y purificación de pimavanserina en un procedimiento en "un recipiente" a través de bitartrato de pimavanserina

Se disolvió base libre de pimavanserina (4,8 g) en una solución de ácido tartárico (2,5 g) y NaCl (2,0 g) en una mezcla de agua (38 ml) y metanol (10 ml). La mezcla se calentó a 30-35 °C y se extrajo con DCM (73 ml) durante 1 h. Después de la separación de fases (la fase acuosa se desechó), la fase orgánica se extrajo con una solución al 5 % de NaCl en metanol al 10 %. Después de agitar durante 30 minutos, las fases se separaron (la fase acuosa se desechó) y los disolventes se retiraron al vacío. El aceite remanente de bitartrato de pimavanserina se disolvió en agua (50 ml) y metanol (5 ml) y 0,25 g de NaCl a 35-40 °C. A continuación, se añadió MTBE (50 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 35-40 °C, a continuación se separaron las fases (la fase orgánica se desechó). A continuación, se añadió tolueno (36 ml) y el pH se ajustó a 7,5 usando una solución al 8 % de NaHCO<sub>3</sub>. Después de agitar durante 30 minutos a 35-40 °C, las fases se separaron (la fase acuosa se desechó). A la fase orgánica se añadió gota a gota *n*-heptano (60 ml) a 35-40 °C. La mezcla de reacción obtenida se agitó durante 3 h a 35-40 °C, se enfrió a 0-5 °C durante 5 h, y se agitó a 0-5 °C durante 4 h. A continuación, el producto se filtró, y se lavó primero con una mezcla de tolueno:*n*-heptano y a continuación con *n*-heptano.

El producto se secó a 50-55 °C para producir 4,23 g (88 %) de base de pimavanserina (base de PMV) con una pureza por HPLC de un 99,86 %.

#### Ejemplo 8: Purificación de acetato de 1-[4-(2-metilpropiloxi)fenil]metanamina

Se suspendió acetato de 1-[4-(2-metilpropiloxi)fenil]metanamina [acetato de PMV-4] (50 g) en una mezcla de metanol (50 ml) y MTBE (50 ml). El contenido del reactor se agitó mientras se calentaba a 50-60 °C. Después de la disolución completa del acetato de PMV-4, se añadieron gota a gota 300 ml de MTBE durante 60 min y la mezcla se agitó en su punto de ebullición durante otra hora. La mezcla se enfrió a 0-5 °C durante 5 horas, y a continuación se agitó a 0-5 °C durante 3 horas. El producto se retiró por filtración y se lavó con MTBE frío (100 ml). A continuación, el producto se secó en un secador de bandeja a 35-40 °C durante 6 h. Rendimiento: 45,0 g (90 %).

#### Ejemplo 9: Conversión de acetato de 1-[4-(2-metilpropiloxi)fenil]metanamina en 1-[4-(2-metilpropiloxi)fenil]metanamina

Se añadió acetato de 1-[4-(2-metilpropiloxi)fenil]metanamina (27 g, 0,11 mol) a NaOH al 15 % (135 ml) y diclorometano (405 ml). El contenido del reactor se agitó durante 1 hora a 20-25 °C y se separaron las fases acuosa y orgánica. La fase orgánica se lavó con NaCl al 10 % (135 ml) y a continuación se concentró por destilación (a presión atmosférica) hasta un residuo amarillo. La 1-[4-(2-metilpropiloxi)fenil]metanamina residual se disolvió en diclorometano (600 ml) y se añadió trietilamina (16 ml, 0,12 mol). A continuación, la solución se transfirió a un recipiente de almacenamiento (por ejemplo, un embudo de adición) para uso posterior.

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de pimavanserina que comprende:
- 5 (i) proporcionar una solución de sal de adición de ácido de pimavanserina en un disolvente orgánico;  
(ii) lavar la solución proporcionada en la etapa (i) con una mezcla de alcohol/agua/ácido;  
(iii) disolver la sal de adición de ácido de pimavanserina en un disolvente acuoso para formar una solución acuosa;  
(iv) lavar la solución acuosa obtenida en la etapa (iii) con un disolvente orgánico;  
(v) añadir una base a la solución acuosa lavada para formar pimavanserina.
- 10 2. Un proceso para la preparación de una sal de adición de ácido de pimavanserina que comprende:
- (i) proporcionar una solución de sal de adición de ácido de pimavanserina en un disolvente orgánico;  
(ii) lavar la solución proporcionada en la etapa (i) con una mezcla de alcohol/agua/ácido;  
15 (iii) disolver la sal de adición de ácido de pimavanserina en un disolvente acuoso para formar una solución acuosa;  
(iv) lavar la solución acuosa obtenida en la etapa (iii) con un disolvente orgánico;  
(v) añadir una base a la solución acuosa lavada para formar pimavanserina; y  
(vi) convertir pimavanserina en una sal de adición de ácido de pimavanserina.
- 20 3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde en la etapa (vi) se convierte pimavanserina en hemitartrato de pimavanserina.
4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde antes de convertir pimavanserina en hemitartrato de pimavanserina en la etapa (vi), el proceso comprende además la etapa de disolver pimavanserina en un disolvente  
25 para formar una solución y añadir a ello una semilla de forma C de hemitartrato de pimavanserina.
5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde se disuelve pimavanserina en una mezcla de un disolvente seleccionado entre acetona y metil etil cetona; y un disolvente seleccionado entre metil *t*-butil éter, THF y heptano.
- 30 6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde en la etapa (iv) el disolvente orgánico se selecciona entre metil *t*-butil éter, Me-THF, pentano, hexano, heptano, ciclohexano, metoxiciclohexano, dietil éter, diisopropil éter, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, metil etil cetona, ciclopentil metil éter, tolueno o xileno.
- 35 7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en donde la base es un carbonato metálico o un hidróxido metálico.
8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en donde la sal de adición de ácido de pimavanserina proporcionada en la etapa (i) del proceso se forma por tratamiento de pimavanserina con un ácido mineral o un ácido  
40 orgánico.
9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la pimavanserina obtenida en la etapa (v) del proceso se recristaliza en una mezcla de un disolvente y un antidisolvente, en donde el disolvente se selecciona entre tolueno, xileno, metil *t*-butil éter, acetato de etilo, acetato de isopropilo, Me-THF o ciclopentil metil éter; y el antidisolvente se  
45 selecciona entre pentano, hexano, heptano, ciclohexano, metoxiciclohexano y éter de petróleo.
10. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde el proceso comprende una etapa adicional, en donde se purifica acetato de 1-[4-(2-metilpropilo)fenil]metanamina por recristalización, y el acetato de 1-[4-(2-metilpropilo)fenil]metanamina recristalizado se usa para proporcionar la sal de adición de ácido de  
50 pimavanserina.
11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el acetato de 1-[4-(2-metilpropilo)fenil]metanamina se recristaliza en un disolvente alcohólico, o una mezcla de un disolvente alcohólico y un disolvente no alcohólico.
- 55 12. Un proceso para preparar una forma de dosificación que comprende pimavanserina, que comprende las etapas de preparar pimavanserina de acuerdo con la reivindicación 1 o una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11 y combinar la pimavanserina con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 60 13. Un proceso para preparar una forma de dosificación que comprende una sal de adición de ácido de pimavanserina, que comprende las etapas de preparar una sal de adición de ácido de pimavanserina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11 y combinar la sal de adición de ácido de pimavanserina con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.