

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

Zveřejněná podle §31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2015-688

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 211/58 (2006.01)

C07D 233/90 (2006.01)

C07B 63/00 (2006.01)

C07B 59/00 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

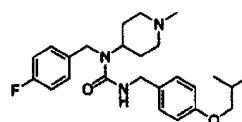
(22) Přihlášeno: **02.10.2015**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.04.2017**
(Věstník č. 15/2017)

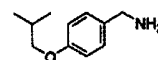
(71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Stanislav Rádl, Květnice, CZ
Jan Stach, Praha, CZ
Ondřej Klecán, Český Brod, CZ
Josef Zezula, Polná, CZ

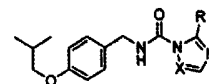
(74) Zástupce:
ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN
Patentová, známková a advokátní kancelář, Ing.
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2



(I)



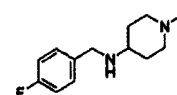
(VII)



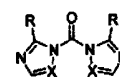
(XI)

(54) Název přihlášky vynálezu:
Způsob výroby 1-(4-fluorobenzyl)-3-(4-isobutoxybenzyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)močoviny a jeho deuterovaných analogů

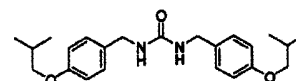
(57) Anotace:
Předložené řešení se týká zlepšeného způsobu výroby vysoce čisté 1-(4-fluorobenzyl)-3-(4-isobutoxybenzyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)močoviny vzorce I známé pod generickým názvem pimavanserin. Způsob vychází z 4-isobutoxybenzylaminu vzorce VII, který je v prvním stupni reakcí s reagentem vzorce X, kde X = CH, N; R = H, alkyl C₁-C₃, převeden na příslušně substituovaný N-(4-isobutoxybenzyl)-1-karbamid vzorce XI. Ten je v následujícím stupni reakcí s N-(4-fluorobenzyl)-1-methylpiperidin-4-aminem vzorce II převeden na surový pimavanserin vzorce I, který obsahuje velmi nízké množství disubstituované nečistoty vzorce IX. Pimavanserin je inverzním agonistou serotoninového 5-HT_{2A} receptoru a je v současné době ve formě tartrátu testován pro léčbu psychóz u pacientů s Parkinsonovou chorobou a má potenciál být součástí terapie dalších psychotických stavů.



(II)



(X)



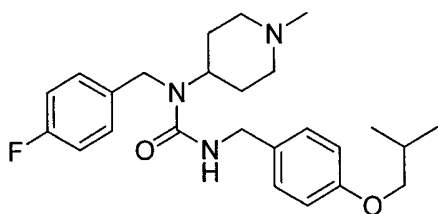
(IX)

CZ 2015 - 688 A3

Způsob výroby 1-(4-fluorobenzyl)-3-(4-isobutoxybenzyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)močoviny a jeho deuterovaných analogů

Oblast techniky

Vynález se týká zlepšeného způsobu výroby 1-(4-fluorobenzyl)-3-(4-isobutoxybenzyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)močoviny vzorce **I** známé pod generickým názvem pimavanserin.



(I)

Pimavanserin je inversním agonistou serotoninového 5-HT_{2A} receptoru a je v současné době ve formě tartrátu ve fázi III klinických hodnocení pro léčbu psychóz u pacientů s Parkinsonovou chorobou a má potenciál být součástí terapie dalších psychotických stavů.

Dosavadní stav techniky

Pimavanserin vzorce **I** se vyrábí podle zveřejněných patentových přihlášek (WO2004064738, WO2006036874, WO2006037043) z výchozího *N*-(4-fluorobenzyl)-1-methylpiperidin-4-aminu vzorce **II** reakcí s 1-isobutoxybenzyl izokyanátem vzorce **III** poskytuje surový pimavanserin (Schéma 1).

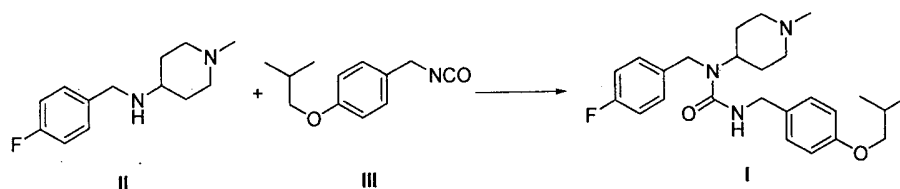


Schéma 1

Uvedené patenty také popisují syntézu *N*-(4-fluorobenzyl)-1-methylpiperidin-4-aminu vzorce **II** reduktivní alkylací 4-fluorbenzylaminu vzorce **IV** s 1-methylpiperidin-4-onem vzorce **V**. Druhou komponentu pro syntézu pimavanserinu vzorce **I**, 4-isobutoxybenzyl izokyanát vzorce **III** lze dle uvedených patentů získat reakcí 4-isobutoxybenzylaminu vzorce **VII**, který

lze připravit ve dvou stupních z 4-isobutoxybenzaldehydu vzorce **VI**, s fosgenem nebo jeho ekvivalenty. Další popsaná syntéza 4-isobutoxybenzyl izokyanátu vzorce **III** vychází z 2-(4-isobutoxyfenyl)octové kyseliny vzorce **VIII**, která reakcí s difenylfosforyl azidem (DPPA; diphenyl phosphorazidate) poskytne izokyanát vzorce **III** (Schéma 2).

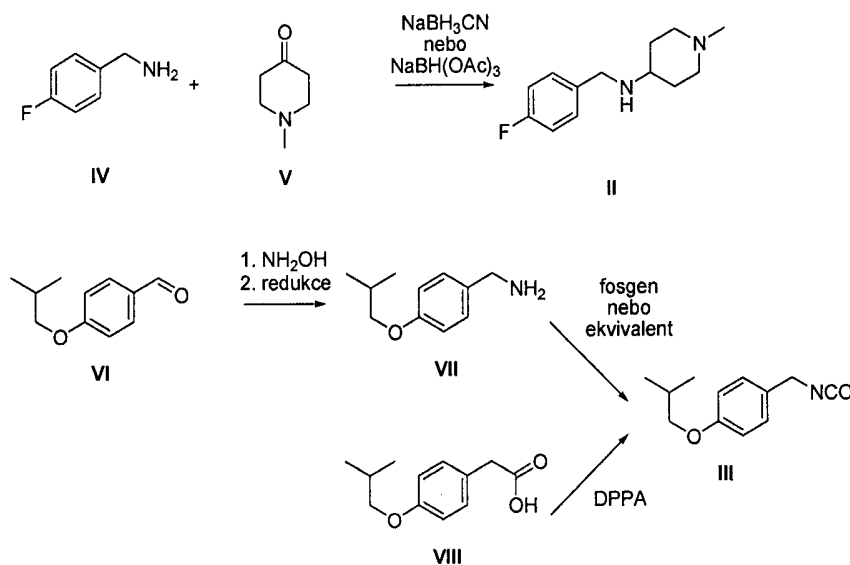
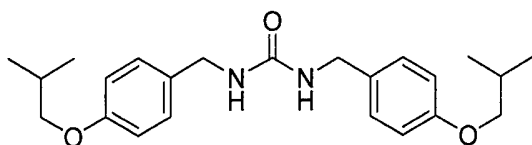


Schéma 2

Popsané způsoby syntézy pimavanserinu mají ale řadu nevýhod. Mezi hlavní nevýhody patří použití 4-isobutoxybenzyl izokyanátu vzorce **III**, který je jako všechny látky tohoto typu toxický, nepříjemně páchnoucí a vysoce reaktivní. Další nevýhodou je to, že popsané způsoby jeho syntézy využívají buď vysoce toxický fosgen, nebo také vysoce toxický difenylfosforyl azid (DPPA), který je navíc jako všechny azidy potenciálně výbušný.

Další nevýhodou uvedeného způsobu je fakt, že surový pimavanserin vzorce **I** obsahuje některé nečistoty, jejichž odstraňování vede ke značným ztrátám. Jmenovitě jsou uvedeny jako z tohoto hlediska nepříjemné nečistoty *N*-(4-fluorobenzyl)-1-methylpiperidin-4-amin vzorce **II** a 1,3-bis(4-isobutoxybenzyl)močovina vzorce **IX**.

**IX**

Popsané jsou také částečně deuterovaná analoga pimavanserinu, která na základě kinetického isotopového efektu vykazují nižší citlivost k metabolickému odbourávání a mohou tedy mít

odpovídající terapeutické výhody jako je nižší dávkování, vyšší účinek, nižší interindividuální odchylky a další (WO2008141057). Jejich syntéza je ale obdobou již diskutovaných způsobů popsaných v publikovaných patentových přihláškách WO2004064738, WO2006036874 a WO2006037043 s využitím částečně deuterovaných výchozích látek.

Podstata vynálezu

Vynález se týká nového efektivního způsobu přípravy vysoce čisté 1-(4-fluorobenzyl)-3-(4-isobutoxybenzyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)močoviny – pimavanserinu, který vychází ze známých intermediátů jeho syntézy *N*-(4-fluorobenzyl)-1-methylpiperidin-4-aminu vzorce **II** a 4-isobutoxybenzylaminu vzorce **VII**. Způsob vychází z 4-isobutoxybenzylaminu vzorce **VII**, který je v prvním stupni reakcí s reagentem vzorce **X** (kde X = CH, N; R = H, alkyl C₁-C₃), převeden na příslušně substituovaný *N*-(4-isobutoxybenzyl)-1-karbamid vzorce **XI**. Ten je v následujícím stupni reakcí s *N*-(4-fluorobenzyl)-1-methylpiperidin-4-aminem vzorce **II** převeden na surový pimavanserin vzorce **I**, který obsahuje velmi nízké množství disubstituované nečistoty vzorce **IX** (Schéma 3).

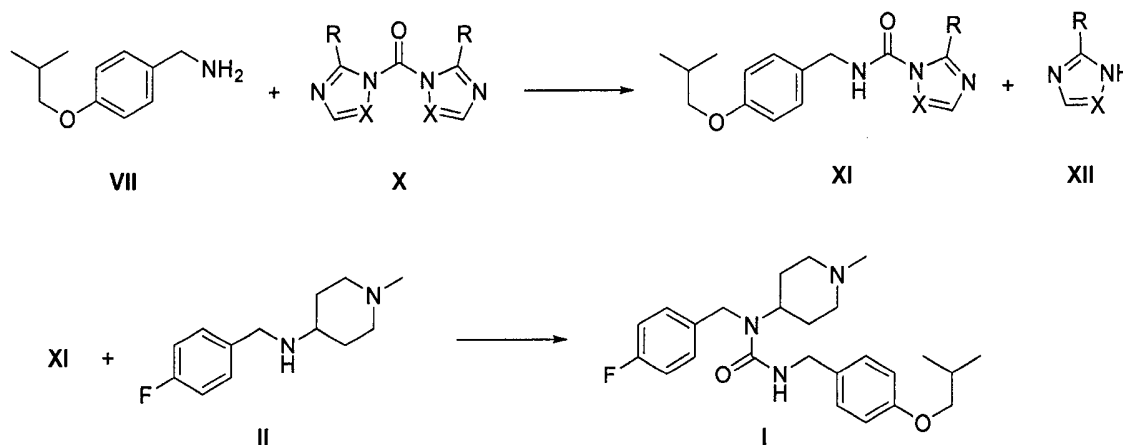
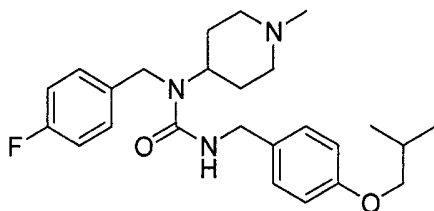


Schéma 3

Podrobný popis vynálezu

Vynález se týká nového efektivního způsobu přípravy vysoce čisté 1-(4-fluorobenzyl)-3-(4-isobutoxybenzyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)močoviny – pimavanserinu vzorce **I**, neobsahujícího ani amin vzorce **II**, ani zdvojenou nečistotu vzorce **IX**.



(I)

Způsob vychází ze známého 4-isobutoxybenzylaminu vzorce **VII**, který reaguje s reagentem vzorce **X**, s výhodou 1,1'-karbonyldiimidazolem (CDI) vzorce **Xa**, za vzniku příslušně substituovaného N-(4-isobutoxybenzyl)-1-karbamidu vzorce **XI**. Tuto reakci je možné provádět v řadě rozpouštědel za zvýšené teploty. Vhodná jsou polární aprotická rozpouštědla esterového nebo etherového typu, s výhodou tetrahydrofuran nebo 2-methyltetrahydrofuran. Reakci je možné provádět za teplot v rozpětí od 40 °C do teploty varu, s výhodou při 50 – 60 °C. Při reakci odpadá heterocyklus vzorce **XII** jako vedlejší produkt, který lze, společně s přebytkem reagentem vzorce **X**, odstranit promytím vodou, případně s přidavkem anorganické báze, s výhodou uhličitanu sodného, nebo kyseliny, s výhodou zředěné kyseliny chlorovodíkové. Získaný surový produkt je možné přechistit krystalizací z různých rozpouštědel, s výhodou z C2 – C4 alkoholů s přímým nebo rozvětveným řetězcem, přednostně z isopropylalkoholu.

Takto získaný karbamid vzorce **XI** ve druhém stupni reaguje s N-(4-fluorobenzyl)-1-methylpiperidin-4-aminem vzorce **II** za vzniku 1-(4-fluorobenzyl)-3-(4-isobutoxybenzyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)močoviny – pimavanserinu vzorce **I**. Reakci je možné provádět za teplot v rozpětí od 40 °C do teploty varu, s výhodou při 50 – 60 °C. Při reakci odpadá heterocyklus vzorce **XII** jako vedlejší produkt, který lze odstranit promytím vodou, případně s přidavkem anorganické báze, s výhodou uhličitanu sodného, nebo kyseliny, s výhodou zředěné kyseliny chlorovodíkové. Produkt lze získat jako volnou bázi, nebo jako sůl s organickými kyselinami. Výše uvedené reakční stupně lze provádět buďto ve dvou samostatných krocích s izolací meziproductu vzorce **XI**, nebo v jediném stupni bez izolace a čištění.

Výše popsany způsob syntézy pimavanserinu vzorce **I** je aplikovatelný také na přípravu odpovídajících částečně deuterovaných analogů.

Příklady provedení vynálezu**Příklad 1**

N-(4-isobutoxybenzyl)-1H-imidazol-1-karbamid vzorce **XIa**

K pevnému 4-isobutoxybenzylamin hydrochloridu (10,0 g; 46,4 mmol) byl přidán roztok uhličitanu sodného (7,4 g; 69,5 mmol) ve vodě (200 ml), směs byla poté extrahována 2-methyltetrahydrofuranem (2 x 100 ml) a spojené extrakty byly vysušeny síranem hořečnatým. Po odfiltrování sušidla byl roztok zahřát na 60 °C v olejové lázni a následně byl naráz přidán karbonyldiimidazol (11,3 g; 69,5 mmol). Směs byla dále míchána při 60 °C po dobu 16 h, poté byla teplá reakční směs promyta 5% roztokem uhličitanu sodného (2 x 100 ml) a vodou (1 x 100 ml). Organická fáze byla poté odpařena na vakuové odparce, získáno bylo 9,33 g surového odparku. Odparek byl překrystalován z isopropylalkoholu (50 ml), získáno bylo 8,5 g (67 %). ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, 298 K): 8.08 (s, 1H, imidazole CH), 7.37 (t, 1H, *J* = 1.5 Hz, s, 1H, imidazole CH), 7.24 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, ArH), 7.05 – 7.00 (m, 1H, NH), 6.96 – 6.95 (m, 1H, imidazole CH), 6.86 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, ArH), 4.50 (d, 2H, *J* = 5.6 Hz, CH₂-NH), 3.70 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz, CH₂-CH-(CH₃)₂), 2.07 (nonet, 1H, *J* = 6.6 Hz, CH₂-CH-(CH₃)₂), 1.02 (d, 6H, *J* = 6.7 Hz, CH₂-CH-(CH₃)₂). ¹³C NMR (CDCl₃, 500 MHz, 298 K): 159.07 (Ar-C-O-CH₂), 148.83 (NH-CO-N), 135.80 (imidazole CH), 130.48 (imidazole CH), 129.36 (ArCH), 128.73 (quart. ArC), 116.13 (imidazole CH), 114.80 (ArCH), 74.47 (CH₂-CH-(CH₃)₂), 44.46 (CH₂-NH), 28.20 (CH₂-CH-(CH₃)₂), 19.21 (CH₂-CH-(CH₃)₂)

Příklad 2

1-(4-Fluorbenzyl)-3-(4-isobutoxybenzyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)močovina vzorce **I**

K roztoku N-(4-isobutoxybenzyl)-1H-imidazol-1-karbamidu (**XIa**) (2,0 g; 7,32 mmol) v THF (25 ml) byl naráz přidán N-(4-fluorbenzyl)-1-methylpiperidin-4-amin (**II**) (1,8 g; 8,05 mmol) a reakční baňka byla vložena do lázně vyhřáté na 60 °C. Směs byla dále míchána při 60 °C po dobu 4 h, poté byla ponechána vychladnout na lab. t. Směs byla poté zředěna MTBE (50 ml) a promyta 5% roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (1 x 50 ml) a vodou (2 x 50 ml). Organická fáze byla vysušena síranem hořečnatým a po odfiltrování sušidla odpařena k suchu. Získaný odparek (3,3 g) byl překrystalován z isopropylalkoholu (10 ml). Získáno bylo 2,2 g krystalů (70 %).

Příklad 3

1-(4-Fluorbenzyl)-3-(4-isobutoxybenzyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)močovina vzorce I

K suspensi karbonyldiimidazolu (**Xa**) (6,0 g; 36,8 mmol) v 2-methyltetrahydrofuranu (60 ml) byl při 60 °C pod inertní atmosférou přikapán 4-isobutoxybenzylamin (**VII**) (6,0 g; 33,5 mmol) během 5 minut, směs byla dále míchána po dobu 1 h při 60 °C. Poté byl k roztoku přikapán N-(4-fluorbenzyl)-1-methylpiperidin-4-amin (**II**) (8,2 g; 36,8 mmol) během 5 minut a směs byla dále míchána po dobu 2 h při 60 °C. Reakční směs byla promyta 3,5% kyselinou chlorovodíkovou (1 x 70 ml, 1 x 20 ml) a následně vodou (1 x 20 ml). Organický podíl byl odpařen k suchu, odparek rozpuštěn v ethylmethylketonu (50 ml) a k takto získanému roztoku byl za horka přidán roztok monohydrátu p-toluensulfonové kyseliny (6,4 g; 33,5 mmol) v ethylmethylketonu (25 ml). Směs byla ponechána pomalu vychladnout na lab. t., vyloučený krystalický podíl byl odfiltrován a promyt ethylmethylketonem. Získáno bylo 15,1 g krystalického produktu (75 %).

Příklad 4

1-(4-Fluorbenzyl)-3-(4-isobutoxybenzyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)močovina vzorce I

K suspensi hydrochloridu 4-isobutoxybenzylaminu (**VII**) (5,0 g; 23,2 mmol) ve 2-methyltetrahydrofuranu (50 ml) byl při 60 °C pod inertní atmosférou naráz přidán karbonyldiimidazol (**Xa**) (4,1 g; 25,5 mmol). K takto získané suspensi byl přikapán triethylamin (2,6 g; 25,5 mmol) během 10 minut a směs byla dále míchána po dobu 40 minut při 60 °C. Poté byl k roztoku přikapán N-(4-fluorbenzyl)-1-methylpiperidin-4-amin (**II**) (5,7 g; 25,5 mmol) během 5 minut a směs byla dále míchána po dobu 4 h při 60 °C a 16 h při lab. t. (přes noc). Reakční směs byla následně promyta 3,5% kyselinou chlorovodíkovou (1 x 50 ml, 1 x 25 ml) a následně nasycenou solankou (1 x 50 ml). Organický podíl byl převeden do baňky a přidán monohydrát p-toluensulfonové kyseliny (4,4 g; 23,2 mmol) ve 2-methyltetrahydrofuranu (25 ml). Vzniklý kalný roztok byl odpařen k suchu a odparek (16,4 g) rozpuštěn v ethanolu (120 ml). Horký ethanolický roztok byl zfiltrován a po ochlazení a naočkování produkt krystaluje ve formě soli. Získáno bylo 9,5 g krystalického produktu (68 %).

Příklad 5

1-(4-Fluorbenzyl)-3-(4-isobutoxybenzyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)močovina vzorce I

K suspensi karbonylbis(2-methylimidazolu) (1,17 g; 6,14 mmol) v 2-methyltetrahydrofuranu (10 ml) byl při 60 °C pod inertní atmosférou přikapán 4-isobutoxybenzylamin (**VII**) (1,0 g;

5,58 mmol) během 2 minut, směs byla dále míchána po dobu 2 h při 60 °C. Poté byl k roztoku přikapán N-(4-fluorobenzyl)-1-methylpiperidin-4-amin (**II**) (1,36 g; 6,14 mmol) během 2 minut a směs byla dále míchána po dobu 4 h při 60 °C. Reakční směs byla promyta 3,5% kyselinou chlorovodíkovou (2 x 10 ml) a následně vodou (1 x 10 ml). Organický podíl byl odpařen k suchu, odparek rozpuštěn v isopropylalkoholu (10 ml) a k takto získanému roztoku byl za horka přidán roztok hydrátu p-toluensulfonové kyseliny (1,06 g; 5,58 mmol) v isopropylalkoholu (55 ml). Směs byla ponechána pomalu vychladnout na lab. t., vyloučený krystalický podíl byl odfiltrován a promyt ethylmethyleketonem. Získáno bylo 2,31 g krystalického produktu (69 %).

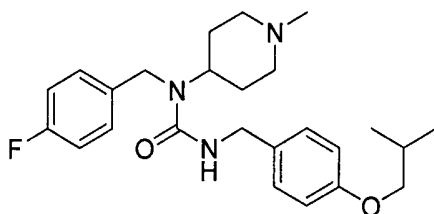
Příklad 6

1-(4-Fluorobenzyl)-3-(4-isobutoxybenzyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)močovina vzorce I

K suspensi 1,1'-karbonyldi(1,2,4-triazolu) (1,17 g; 6,14 mmol) v 2-methyltetrahydrofuranu (10 ml) byl při 60 °C pod inertní atmosférou přikapán 4-isobutoxybenzylamin (**VII**) (1,0 g; 5,58 mmol) během 2 minut, směs byla dále míchána po dobu 2 h při 60 °C. Poté byl k roztoku přikapán N-(4-fluorobenzyl)-1-methylpiperidin-4-amin (**II**) (1,36 g; 6,14 mmol) během 2 minut a směs byla dále míchána po dobu 5 h při 60 °C. Reakční směs byla promyta 3,5% kyselinou chlorovodíkovou (2 x 10 ml) a následně vodou (1 x 10 ml). Organický podíl byl odpařen k suchu, odparek rozpuštěn v isopropylalkoholu (10 ml) a k takto získanému roztoku byl za horka přidán roztok hydrátu p-toluensulfonové kyseliny (1,06 g; 5,58 mmol) v isopropylalkoholu (55 ml). Směs byla ponechána pomalu vychladnout na lab. t., vyloučený krystalický podíl byl odfiltrován a promyt ethylmethyleketonem. Získáno bylo 2,17 g krystalického produktu (65 %).

PATENTOVÉ NÁROKY

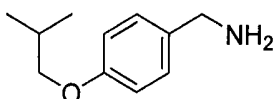
1. Způsob výroby pimavanserinu vzorce I,



(I)

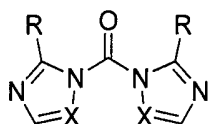
vyznačující se tím, že zahrnuje kroky:

a) reakci 4-isobutoxybenzylaminu vzorce VII nebo jeho solí



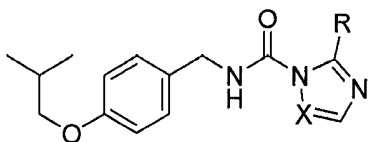
(VII)

se sloučeninou vzorce X,



(X)

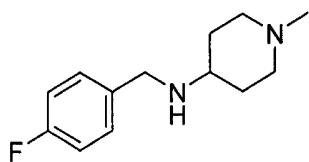
kde X může být nezávisle na sobě CH nebo N, a kde R může být vodík nebo C1-C3 alkyl, za vzniku karbamidu vzorce XI,



(XI)

kde X může být nezávisle na sobě CH nebo N a kde R může být vodík nebo C1-C3 alkyl

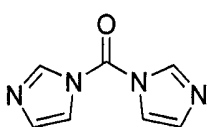
b) reakci *N*-(4-fluorobenzyl)-1-methylpiperidin-4-aminu vzorce II nebo jeho solí,



(II)

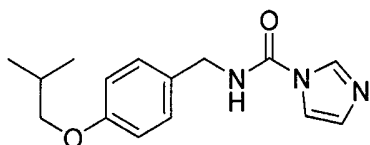
s karbamidem vzorce **XI** získaného z kroku a), za vzniku pimavanserinu vzorce **I**.

2. Způsob výroby podle nároku 1, *vyznačující se tím*, že reakce v kroku a) probíhá v polárních aprotických rozpouštědlech, s výhodou v tetrahydrofuranu nebo 2-methyltetrahydrofuranu.
3. Způsob výroby podle nároků 1 a 2, *vyznačující se tím*, že výchozí látka vzorce **VII** z kroku a) se přidává po kapkách ke sloučenině vzorce **X**, která je přítomna v 5 až 20 % přebytku, s výhodou v 10 % přebytku za vzniku sloučeniny vzorce **XI**.
4. Způsob výroby, podle nároku 3, *vyznačující se tím*, že získaná směs v kroku b) dále reaguje s *N*-(4-fluorobenzyl)-1-methylpiperidin-4-aminem vzorce **II**, který je v 5 až 20 % přebytku, s výhodou v 10 % přebytku a bez předchozí izolace látky vzorce **XI**.
5. Způsob výroby podle nároku 1, *vyznačující se tím*, že sloučeninou vzorce **X** je 1,1'-karbonyldiimidazol (CDI) vzorce **Xa**.



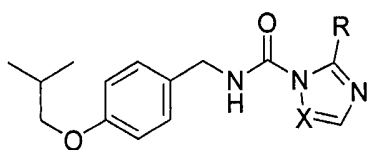
(Xa)

6. Způsob výroby podle nároku 5, *vyznačující se tím*, že v kroku a), při reakci 4-isobutoxybenzylaminu vzorce **VII** nebo jeho solí s 1,1'-karbonyldiimidazolem (CDI) vzorce **Xa**, za vzniku sloučeniny vzorce **XIa**.



(XIa)

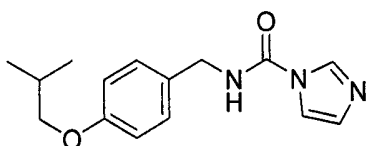
7. Sloučenina vzorce **XI**,



(XI)

kde X může být nezávisle na sobě CH nebo N a kde R může být vodík nebo C1-C3 alkyl.

8. Sloučenina, podle nároku 7, je sloučenina vzorce **XIa**.

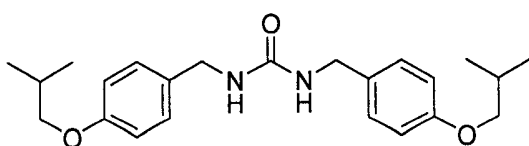


(XIa)

9. Způsob výroby, podle nároku 1, *vyznačující se tím*, že v kroku b) je sloučenina vzorce **XI** reaguje s *N*-(4-fluorobenzyl)-1-methylpiperidin-4-aminem vzorce **II**, který je v 5 až 20 % přebytku, s výhodou v 10 % přebytku.

10. Deuterovaná analoga pimavanserinu vzorce **I**, připravena způsobem podle nároků 1 až 6.

11. Sloučeniny vzorce **I**, získané způsobem podle nároků 1 až 10 obsahující minimálně 95 % látky **I** a neobsahující dimerní nečistotu vzorce **IX**.



(IX)

12. Způsob čištění pimavanserinu vzorce **I**, *vyznačující se tím*, že pimavanserin se převede na sůl, s organickými kyselinami, s výhodou s kyselinou pivalovou, oxalovou, jantarovou, maleinovou, fumarovou, vinnou, citronovou, *p*-toluensulfonovou, benzensulfonovou, ještě výhodněji s kyselinou *p*-toluensulfonovou, a vzniklá sůl se následně krystalizuje z vhodných rozpouštědel zahrnujících alkoholy, estery alifatických kyselin, amidy, ethery, popřípadě směsi těchto rozpouštědel, s výhodou z metanolu, ethanolu, 1-propanolu, 2-propanolu, 1-butanolu, 2-methoxyethanolu, methylacetátu, ethylacetátu, isopropylacetátu, *N,N*-dimethylformamidu,

02.10.15

N,N-dimethylacetamidu, 1-methylpyrrolidonu, tetrahydrofuranu, dioxanu,
1,2-dimethoxyethanu, 1-methoxy-2-(2-methoxyethoxy)ethanu.