

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2015-702

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07D 211/58 (2006.01)

A61K 31/4468 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07.10.2015**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **19.04.2017**
(Věstník č. 16/2017)

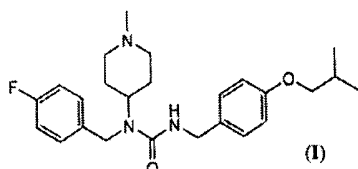
(71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Luděk Ridvan, Praha 10, CZ
Hana Tožičková, Praha 5, CZ
Ondřej Klecán, Český Brod, CZ
Ondřej Dammer, Hostivice, CZ
Lukáš Krejčík, Praha 9 - Vinoř, CZ
Petr Lehnert, Praha 5, CZ

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

(54) Název přihlášky vynálezu:
Soli N-(4-fluorofenylmethyl)-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-N'-(4-(2-methylpropyloxy)fenylmethyl)karbamidu a způsob jejich přípravy

(57) Anotace:
Řešení se týká soli pimavanserinu vzorce I, chemicky N-(4-fluorofenylmethyl)-N-(1-methylpiperidin-4-yl)-N'-(4-(2-methylpropyloxy)fenylmethyl)karb amidu s farmaceuticky akceptovatelnými solemi, přednostně s kyselinou dibenzoyl-L-vinnou, chlorovodíkovou, bromovodíkovou, p-toluensulfonovou, benzensulfonovou, methansulfonovou, 4-hydroxybenzoovou a benzoovou, a také způsobu jejich přípravy. Dalšími řešeními je způsob přípravy soli pimavanserinu, farmaceutická kompozice obsahující nárokovanou sůl a její použití.



CZ 2015 - 702 A3

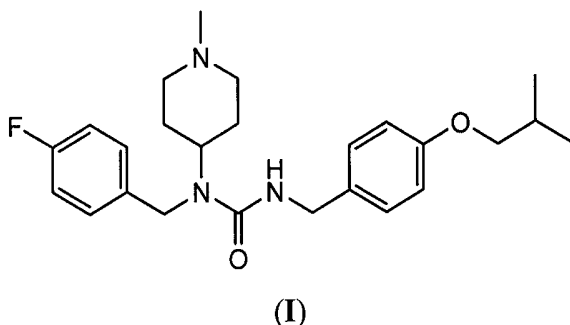
07.10.19

Pv 2015-702

Soli *N*-(4-fluorofenylmethyl)-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)-*N'*-(4-(2-methylpropyloxy)fenylmethyl)karbamidu a způsob jejich přípravy

Oblast techniky

Toto technické řešení se týká solí pimavanserinu vzorce I, chemicky *N*-(4-fluorofenylmethyl)-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)-*N'*-(4-(2-methylpropyloxy)fenylmethyl)karbamidu s farmaceuticky akceptovatelnými solemi, přednostně s kyselinou dibenzoyl-L-vinnou, chlorovodíkovou, bromovodíkovou, *p*-toluensulfonovou, benzensulfonovou, methansulfonovou, 4-hydroxybenzoovou a benzoovou, a také způsobu jejich přípravy.



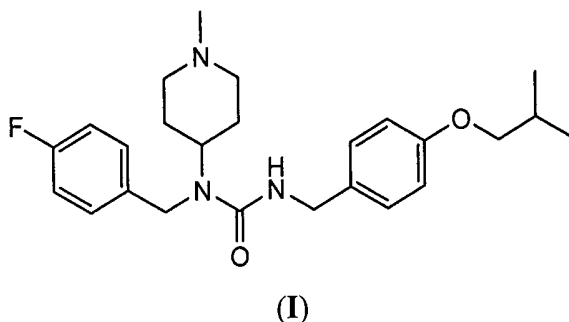
Dosavadní stav techniky

N-(4-fluorofenylmethyl)-*N*-(1-methylpiperidin-4-yl)-*N'*-(4-(2-methylpropyloxy)-fenylmethyl)karbamid vzorce I (dále jen pimavanserin) inhibuje aktivitu serotoninových receptorů, a může proto být použit pro léčbu některých psychických poruch či onemocnění, jako je např. schizofrenie, deprese, úzkost, Parkinsonova nebo Alzheimerova choroba.

Účinné látky mohou obecně existovat v mnoha různých pevných formách (např. volná báze resp. kyselina, sůl, solvát nebo kokrystal). Účinná látka může být buď amorfní, nebo krystalická. Krystalické látky mohou vykazovat polymorfii, což je schopnost látky krystalovat ve více krystalových strukturách, tzv. polymorfech. Polymorfy mají obecně rozdílné fyzikálně-chemické vlastnosti, tj. například body tání, rozpustnost a charakteristicky difraktují v rentgenovém záření.

WO 0166521 popisuje některé *N*-azacykloalkyl-*N'*-aralkyl karbamidy a amidy karboxylových kyselin včetně pimavanserinu, které představují novou třídu sloučenin, které jsou účinné při inhibici aktivity monoaminových receptorů, včetně serotoninového receptoru podtřídy 5-HT_{2A}. Jako příklady chorobných stavů, pro které mohou být takové sloučeniny použity, zahrnují, ale nejsou omezeny na, neuropsychiatrických onemocnění, jako je schizofrenie a příbuzných idiopatických psychóz, deprese, úzkost, poruchy spánku, poruchy chuti k jídlu, afektivních poruch, jako jsou hlavní deprese, bipolární poruchy, deprese s psychotickými rysy a Tourettův syndrom. Jiné užitečné úpravy mohou být drogami indukované psychózy a vedlejší účinky

Parkinsonovy nemoci, jakož i psychóz sekundární^{en}/k neurodegenerativním poruchám, jako je Alzheimerova choroba nebo Huntingtonova choroba, hypertenze, migrény, vazospasmus ischemie, a primární léčbě a sekundární prevenci různých trombotických stavů, včetně infarktu myokardu, trombotické nebo ischemické^e mrtvice, idiopatické a trombotické trombocytopenické purpury a onemocnění periferních cév.



Objevování nových pevných fází (solí, polymorfů, solvátů a hydrátů) farmaceuticky účinné sloučeniny nabízí příležitost zvolit vhodnou modifikaci s žádoucími fyzikálně chemickými vlastnostmi a zpracovatelností a zlepšit charakteristiky farmaceutického produktu. Z tohoto důvodu existuje zřejmá potřeba nalézt nové pevné formy pimavanserinu, které budou vykazovat potřebné fyzikálně-chemické vlastnosti, vhodné pro použití jako aktivní farmaceutické substance, a které lze připravit ve vysoké chemické čistotě.

Změny v krystalové struktuře pimavanserinu a jeho solí mohou ovlivnit rychlost rozpouštění (která může dále ovlivnit biodostupnost atd.), zpracovatelnost (například snadnost manipulace, schopnost konzistentně připravovat dávky o známé síle) a stabilitu (například tepelnou stabilitu, skladovatelnost atd.) farmaceutického léčivého produktu, zejména pokud je formulován v pevné léčivé formě (například ve formě tablety). Terapeutické využití a výroba pimavanserinu zahrnuje vývoj jeho nové pevné formy, která je lépe biodostupná a stabilnější.

Příprava krystalické formy pimavanserinu ve formě L-vinanu je zmíněna v WO2004064738. L-vinan pimavanserinu, v molárním poměru pimavanserin : kyselina L-vinná 2:1, lze získat smícháním pimavanserinu a kyseliny L-vinné v ethanolu. V patentové přihlášce WO2006037043 je popsána příprava různých polymorfů L-vinanu 2:1 a také volné báze. Příprava některých solí pimavanserinu, tj. citrátu, fumarátu, maleátu, L-jablečnanu, fosfátu, sulfátu a edisylátu, je popsána v WO2006036874.

Výše uvedené patenty nepopisují přípravu pevné formy pimavanserinu s vysokou chemickou čistotou a fyzikálně-chemickou stabilitou, která je nezbytná pro přípravu léčivé formy. Předkládané technické řešení se týká nových solí pimavanserinu vzorce I s kyselinou

dibenzoyl-L-vinnou, chlorovodíkovou, bromovodíkovou, *p*-toluensulfonovou, benzensulfonovou, methansulfonovou, 4-hydroxybenzoovou a benzoovou, a také způsobu jejich přípravy.

Podstata vynálezu

Cílem tohoto technického řešení jsou nové soli pimavanserinu s kyselinou dibenzoyl-L-vinnou, chlorovodíkovou, bromovodíkovou, *p*-toluensulfonovou, benzensulfonovou, methansulfonovou, 4-hydroxybenzoovou a benzoovou, a také způsob jejich přípravy.

Zejména se jedná o sůl pimavanserinu s kyselinou dibenzoyl-L-vinnou. Forma I této soli vykazuje tyto charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α 5,5; 8,3 a $19,2 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Může vykazovat ještě další charakteristické reflexe za použití záření CuK α 13,7; 17,2 a $21,0 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Forma II této soli vykazuje tyto charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α 5,4; 9,2 a $18,7 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Může vykazovat ještě další charakteristické reflexe za použití záření CuK α 16,6; 20,1 a $21,5 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Dále se jedná o sůl pimavanserinu s kyselinou chlorovodíkovou. Forma I této soli vykazuje tyto charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α 5,2; 16,5 a $18,5 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Může vykazovat ještě další charakteristické reflexe za použití záření CuK α 9,3; 19,8 a $22,5 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Forma II této soli vykazuje tyto charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α 5,4; 9,1; 9,7; 16,6 a $21,6 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Může vykazovat ještě další charakteristické reflexe za použití záření CuK α 5,1; 18,6 a $20,2 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Dále se jedná o sůl pimavanserinu s kyselinou *p*-toluensulfonovou, která vykazuje tyto charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α 3,9; 16,4 a $21,7 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Může vykazovat ještě další charakteristické reflexe za použití záření CuK α 8,0 a $17,8 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Dále se jedná o sůl pimavanserinu s kyselinou benzensulfonovou, která vykazuje tyto charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α 4,1; 16,5 a $21,9 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Může vykazovat ještě další charakteristické reflexe za použití záření CuK α 8,2; 13,4 a $18,3 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Dále se jedná o sůl pimavanserinu s kyselinou 4-hydroxybenzoovou, která vykazuje tyto charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α 5,1; 19,1 a $21,5 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Může vykazovat ještě další charakteristické reflexe za použití záření CuK α 8,6; 11,1; 12,9; 17,8 a $19,9 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Dále se jedná o sůl pimavanserinu s kyselinou benzoovou, která vykazuje tyto charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α 4,2; 8,4; 17,9 a $22,2 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Může vykazovat ještě další charakteristické reflexe za použití záření CuK α 14,4; 16,4 a $21,2 \pm 0,2^\circ$ 2-theta. Dále se jedná o

sůl pimavanserinu s kyselinou bromovodíkovou. Připravená amorfnní forma této soli vykazuje při měření diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou (DSC) teplotu skelného přechodu 43 °C. Dále se jedná o sůl pimavanserinu s kyselinou methansulfonovou. Připravená amorfnní forma této soli vykazuje při měření diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou (DSC) teplotu skelného přechodu 38 °C.

Další cílem tohoto technického řešení je způsob přípravy soli pimavanserinu s kyselinou dibenzoyl-L-vinnou, chlorovodíkovou, bromovodíkovou, *p*-toluensulfonovou, benzensulfonovou, methansulfonovou, 4-hydroxybenzoovou a benzoovou, charakteristický tím, že se volná báze pimavanserinu rozpustní ve vhodném rozpouštědle vybraném ze skupiny zahrnující C3-C6 ketonu, C1-C4 alkoholu, esteru kyseliny octové s C1-C4 alkoholem, tetrahydrofuranu, dioxanu nebo jejich směsi, přidá se příslušná kyselina, vzniklý roztok se poté ochladí a/nebo se přidá antisolvent. Způsob přípravy této soli se dále vyznačuje tím, že vykrytalovaná sůl může být izolována.

Způsob přípravy se dále vyznačuje tím, že vhodné rozpouštědlo je s výhodou vybráno ze skupiny zahrnující ethanol, 2-propanol, aceton, butanon, isobutylmethylketon, ethylacetát, isopropylacetát nebo jejich směsi. Způsob přípravy se ještě dále může vyznačovat tím, že se příslušná kyselina se použije v rozmezí 0,4 až 1,1 ekvivalentu. Způsob přípravy se ještě dále může vyznačovat tím, že vzniklý roztok se ochladí na teplotu v rozmezí 0 až 40 °C.

Způsob přípravy se dále může vyznačovat tím, že antisolvent je s výhodou vybrán ze skupiny zahrnující diethyletheru, *terc.*butylmethyletheru nebo diisopropyletheru nebo jejich směsi.

Další cílem tohoto technického řešení je sůl pimavanserinu pro použití pro přípravu farmaceutické kompozice. Farmaceutická kompozice se může vyznačovat tím, že obsahuje sůl ~~tuto sůl~~ pimavanserinu a alespoň jeden farmaceuticky přijatelný excipient. Farmaceutická kompozice se dále může vyznačovat tím, že farmaceutická kompozice je ve formě tablety.

Další cílem tohoto technického řešení je sůl pimavanserinu s kyselinou dibenzoyl-L-vinnou, chlorovodíkovou, bromovodíkovou, *p*-toluensulfonovou, benzensulfonovou, methansulfonovou, 4-hydroxybenzoovou a benzoovou pro použití při léčbě schizofrenie, deprese, úzkosti, Parkinsonovy nebo Alzheimerovy choroby.

Překvapivě bylo zjištěno, že pouze některé soli pimavanserinu se vyznačují výhodnými vlastnostmi, jako je vysoká rozpustnost, vysoká chemická a fyzikální stabilita, nízká hygroskopicitá, a lze je také snadně připravit s vysokou chemickou čistotou.

Podrobný popis vynálezu

Předmětem tohoto technického řešení jsou soli pimavanserinu s kyselinou dibenzoyl-L-vinnou, chlorovodíkovou, bromovodíkovou, *p*-toluensulfonovou, benzensulfonovou, methansulfonovou, 4-hydroxybenzoovou a benzoovou.

Tyto soli překvapivě vykazují velmi výhodné fyzikálně-chemické vlastnosti, jako je např. vysoká chemická a fyzikální stabilita, nízká hygroskopicitá, vysoká rozpustnost ve vodě. Přípravou těchto nových solí v krystalické podobě lze získat pimavanserin o vysoké chemické čistotě (Tab. A). Tyto nové soli jsou také fyzikálně stabilní (Tab. B).

Tab. A Chemická čistota solí připravených ze surové báze pimavanserinu (79,03 % HPLC)

Sůl	Použité rozpouštědlo	HPLC čistota připravené soli
Hydrochlorid	<i>Tert</i> -butylmethylether	97,11 %
<i>p</i> -Toluensulfonát	Butanon	98,94 %
Benzensulfonát	Butanon	98,57 %
4-Hydroxybenzoát	4-Methyl-2-pentanon	93,96 %
Benzoát	4-Methyl-2-pentanon	99,29 %
L-hemitartrate 2:1	Ethanol	93,41 %

Tab. B Fyzikální stabilita solí pimavanserinu (suspenze soli byla míchána 2 týdny při 40 °C)

Sůl	Použité rozpouštědlo	Výchozí forma	Získaná forma
Dibenzoyl-L-vinan	Isopropylether	Forma I	Forma I
Hydrochlorid	Isopropylether	Forma I	Forma I
Hydrochlorid	4-Methyl-2-pentanon	Forma II	Forma II
Hydrobromid	Isopropylether	Amorf	Amorf
<i>p</i> -Toluensulfonát	Butanon	Forma I	Forma I
Benzensulfonát	Butanon	Forma I	Forma I
Methansulfonát	Isopropylether	Amorf	Amorf
4-Hydroxybenzoát	Butanon	Forma I	Forma I
Benzoát	Butanon	Forma I	Forma I

Sůl se připravuje z volné báze pimavanserinu ve vhodném rozpouštědle působením zvolené kyseliny. Vzniklá sůl vykristaluje z roztoku po ochlazení, případně se vzniklý roztok zahustí

a/nebo se přidá další rozpouštědlo jako antisolvent. Jako rozpouštědlo lze použít např. C3-C6 keton, C1-C4 alkohol, ester kyseliny octové s C1-C4 alkoholem, tetrahydrofuran nebo dioxan. K bázi pimavanserinu se přidá zvolený izomer kyseliny vinné v molárním poměru 0,4 až 1,1. Vzniklý roztok se ochladí na teplotu v rozmezí 0 až 40 °C a případně se přidá další rozpouštědlo jako antisolvent, kterým je např. diethylether, *terc.*butylmethylether nebo diisopropylether. Vykřystalovaná sůl se pak izoluje známými technikami, např. filtrací. Podrobný výpis reflexí pro jednotlivé soli Pimavanserinu zahrnují Tabulky 1 až 8.

Tabulka 1. Výpis poloh difrakčních píků, meziorovinných vzdáleností a rel. intenzit pro Formu I pimavanserinu *O,O'*-dibenzoyl-L-vinanu.

Pos. [°2Th.]	d [Å]=[0,1 nm]	Rel. Int. [%]
5,18	17,036	32,7
5,47	16,143	100,0
6,88	12,837	24,1
8,28	10,668	85,8
9,16	9,644	13,0
9,59	9,218	14,4
10,80	8,188	12,0
13,13	6,740	13,4
13,71	6,455	24,4
14,44	6,129	5,6
16,17	5,476	6,5
16,60	5,336	11,2
17,18	5,156	16,8
17,87	4,961	9,0
18,67	4,750	20,5
19,18	4,624	60,3
19,82	4,477	22,3
20,98	4,231	42,3
21,58	4,115	13,8
22,36	3,973	22,0
23,38	3,801	5,8
24,96	3,565	1,4
25,76	3,455	3,4
26,93	3,308	1,6
27,28	3,266	2,3
27,72	3,216	2,7
28,34	3,146	3,0
29,30	3,046	4,3
30,41	2,937	2,3
30,80	2,901	2,3

Pos. [°2Th.]	d [Å]=[0,1 nm]	Rel. Int. [%]
31,79	2,812	3,0
32,87	2,723	2,6

Tabulka 2. Výpis poloh difrakčních píků, mezirovinných vzdáleností a rel. intenzit pro Formu II pimavanserinu *O,O'*-dibenzoyl-L-vinanu.

Pos. [°2Th.]	d [Å]=[0,1 nm]	Rel. Int. [%]
5,10	17,321	94,1
5,41	16,334	100,0
9,15	9,654	61,8
9,68	9,128	53,1
10,32	8,567	7,5
11,00	8,039	7,7
13,29	6,655	18,5
13,79	6,415	15,9
14,24	6,215	9,8
14,70	6,019	6,6
16,17	5,476	17,3
16,56	5,348	72,3
17,34	5,110	21,8
17,84	4,969	20,3
18,15	4,884	39,7
18,73	4,733	80,7
18,96	4,678	24,9
19,74	4,495	23,6
20,11	4,412	58,6
20,47	4,335	37,0
21,02	4,223	15,6
21,48	4,135	48,8
21,99	4,039	19,2
22,44	3,958	20,2
22,74	3,907	25,3
23,23	3,825	21,7
25,01	3,557	16,7
25,58	3,480	12,5
26,10	3,412	7,8
27,08	□,290	8,0
27,71	3,217	10,1
29,29	3,047	10,5
31,82	2,810	15,3

Tabulka 3. Výpis poloh difrakčních píků, mezirovinných vzdáleností a rel. intenzit pro Formu I pimavanserinu hydrochloridu.

Pos. [°2Th.]	d [Å]=[0,1 nm]	Rel. Int. [%]
5,20	16,967	100,0
9,31	9,495	30,1
10,30	8,584	3,0
13,51	6,550	6,5
14,14	6,261	2,9
16,45	5,385	28,7
17,36	5,105	12,2
17,77	4,988	15,2
18,52	4,787	40,3
19,14	4,633	3,6
19,79	4,484	16,3
20,48	4,333	8,0
21,01	4,226	7,7
21,48	4,133	15,0
22,46	3,956	15,0
24,22	3,672	4,2
25,24	3,526	5,0
25,81	3,449	4,1
27,62	3,227	5,2
28,41	3,139	2,3
28,93	3,084	2,7
29,96	2,980	2,1

Tabulka 4. Výpis poloh difrakčních píků, mezirovinných vzdáleností a rel. intenzit pro Formu II pimavanserinu hydrochloridu.

Pos. [°2Th.]	d [Å]=[0,1 nm]	Rel. Int. [%]
5,06	17,460	69,9
5,40	16,362	100,0
5,54	15,944	81,2
6,89	12,828	11,5
9,11	9,704	52,6
9,65	9,157	53,4
10,14	8,718	15,4
11,03	8,018	5,0
13,19	6,709	6,0
13,70	6,460	7,0
14,18	6,242	4,0
14,65	6,041	4,6

Pos. [°2Th.]	d [Å]=[0,1 nm]	Rel. Int. [%]
15,70	5,640	6,6
16,10	5,501	9,1
16,57	5,346	47,9
16,78	5,280	17,7
17,35	5,106	16,4
17,73	4,998	10,8
18,08	4,902	28,4
18,63	4,760	33,8
19,13	4,637	12,4
19,61	4,522	8,7
20,16	4,401	31,6
20,51	4,327	10,9
21,10	4,208	13,8
21,58	4,115	34,3
22,46	3,955	20,6
22,76	3,904	16,4
23,28	3,819	13,4
24,22	3,672	4,6
24,70	3,602	5,2
25,11	3,544	21,5
25,65	3,470	13,4
26,09	3,413	4,5
26,41	3,372	5,9
26,99	3,301	6,6
27,24	3,271	10,4
27,84	3,203	7,0
28,25	3,157	5,4
29,16	3,060	5,5
29,50	3,026	3,2
30,93	2,889	3,6
31,65	2,824	3,4
32,00	2,795	4,0
32,67	2,739	3,4

Tabulka 5. Výpis poloh difrakčních píků, mezirovinných vzdáleností a rel. intenzit pro pimavanserin tosylát.

Pos. [°2Th.]	d [Å]=[0,1 nm]	Rel. Int. [%]
3,93	22,443	100,0
7,96	11,093	12,4
12,00	7,371	,9
13,16	6,720	7,0
13,66	6,479	4,2

Pos. [°2 θ .]	d [Å]=[0,1 nm]	Rel. Int. [%]
14,49	6,108	9,5
15,33	5,776	3,6
16,00	5,537	4,5
16,42	5,396	34,2
16,87	5,252	4,3
17,78	4,984	24,5
18,11	4,894	15,9
18,42	4,812	11,9
18,68	4,745	11,9
19,27	4,603	3,1
19,60	4,527	5,3
20,10	4,414	5,7
20,79	4,269	7,9
21,41	4,147	9,3
21,71	4,090	27,9
22,18	4,004	10,5
23,05	3,856	5,3
23,35	3,806	3,1
23,63	3,763	2,9
24,29	3,661	4,0
25,39	3,506	2,6
25,81	3,449	4,1
26,51	3,359	6,9
27,59	3,231	2,4
27,87	3,198	2,4
28,22	3,159	2,4
28,47	3,132	2,2
29,32	3,044	3,3
32,15	2,782	1,8
32,47	2,755	2,1
34,19	2,621	1,2
39,09	2,303	1,9

Tabulka 6. Výpis poloh difrakčních píků, mezirovinných vzdáleností a rel. intenzit pro pimavanserin besylát.

Pos. [°2 θ .]	d [Å]=[0,1 nm]	Rel. Int. [%]
4,14	21,336	100,0
8,22	10,750	28,2
12,35	7,161	6,6
13,39	6,605	14,5
13,88	6,374	5,5
14,65	6,043	9,6

Pos. [°2Th.]	d [Å]=[0,1 nm]	Rel. Int. [%]
15,60	5,676	5,9
16,53	5,360	40,5
16,78	5,278	21,7
17,05	5,197	12,7
18,13	4,888	24,7
18,32	4,838	36,6
18,75	4,728	26,7
19,56	4,535	3,2
19,91	4,456	6,4
20,54	4,322	6,7
21,16	4,196	19,4
21,61	4,109	11,7
21,95	4,046	57,2
22,43	3,960	10,8
23,36	3,806	10,2
23,95	3,712	6,5
24,52	3,628	7,4
25,72	3,462	5,6
26,63	3,345	10,3
26,92	3,309	6,7
27,94	3,190	6,1
28,25	3,157	6,9
28,89	3,088	3,9
29,92	2,984	3,3
30,59	2,920	2,9
32,78	2,730	2,3
36,04	2,490	2,3

Tabulka 7. Výpis poloh difrakčních píků, mezirovinných vzdáleností a rel. intenzit pro pimavanserin 4-hydroxybenzoát.

Pos. [°2Th.]	d [Å]=[0,1 nm]	Rel. Int. [%]
5,06	17,439	100,0
8,57	10,316	32,0
8,88	9,954	24,2
11,08	7,976	31,2
12,81	6,903	35,0
13,49	6,561	5,4
13,80	6,412	7,0
14,10	6,276	6,7
14,73	6,009	8,6
15,53	5,701	14,9
16,23	5,458	21,8

Pos. [°2Th.]	d [Å]=[0,1 nm]	Rel. Int. [%]
17,83	4,972	34,3
18,55	4,780	21,6
19,07	4,651	95,3
19,44	4,562	76,4
19,86	4,466	38,8
20,49	4,331	28,5
21,10	4,206	45,2
21,45	4,138	92,3
21,87	4,061	12,9
22,28	3,987	16,5
22,57	3,937	16,3
23,87	3,725	7,0
25,83	3,446	33,5
26,70	3,336	9,7
27,11	3,286	29,3
27,64	3,225	12,1
29,39	3,036	5,8
30,35	2,943	3,7
31,23	2,862	6,6
33,56	2,668	3,5
33,95	2,639	3,0
34,42	2,604	3,4

Tabulka 8. Výpis poloh difrakčních píků, mezirovinných vzdáleností a rel. intenzit pro pimavanserin benzoát.

Pos. [°2Th.]	d [Å]=[0,1 nm]	Rel. Int. [%]
4,23	20,870	100,0
8,39	10,528	15,8
10,40	8,496	3,0
11,62	7,613	1,3
12,67	6,984	3,0
14,00	6,321	1,6
14,38	6,156	4,9
15,07	5,874	2,0
15,38	5,756	2,0
16,41	5,399	5,6
17,90	4,951	8,7
18,49	4,794	5,4
18,78	4,720	1,1
19,14	4,632	3,7
19,46	4,559	2,8
20,70	4,288	3,2

07.10.15

Pos. [°2 θ .]	d [Å]=[0,1 nm]	Rel. Int. [%]
21,20	4,188	4,5
21,75	4,082	2,0
22,17	4,007	9,9
22,79	3,899	2,0
23,41	3,797	1,9
23,58	3,771	1,6
26,11	3,411	1,9
26,46	3,365	1,8
28,69	,110	2,1
30,78	2,903	1,2
31,64	2,826	1,0

Stručný popis obrázků

- Obr. 1:** RTG práškový záznam pimavanserinu *O,O'*-dibenzoyl-L-vinanu, Forma I
Obr. 2: RTG práškový záznam pimavanserinu *O,O'*-dibenzoyl-L-vinanu, Forma II
Obr. 3: RTG práškový záznam pimavanserinu hydrochloridu, Forma I
Obr. 4: RTG práškový záznam pimavanserinu hydrochloridu, Forma II
Obr. 5: RTG práškový záznam pimavanserinu *p*-toluensulfonátu, Forma I
Obr. 6: RTG práškový záznam pimavanserinu benzensulfonátu, Forma I
Obr. 7: RTG práškový záznam pimavanserinu 4-hydroxybenzoátu, Forma I
Obr. 8: RTG práškový záznam pimavanserinu benzoátu, Forma I

Příklady provedení

Následující příklady mají za cíl dále osvětlit technické řešení, aniž by omezovaly jeho rozsah.

Pimavanserin byl připraven podle postupu uvedeného v WO 2006/037043.

Příklad 1a Pimavanserin *O,O'*-dibenzoyl-L-vinan

Do baňky byl navážen pimavanserin (342 mg) a kyselina *O,O'*-dibenzoylvinná (143 mg). Po přidání butanonu (0,40 ml) byla směs míchána do rozpuštění při 70 °C. Směs byla za míchání pozvolna ochlazena na 5 °C a byl přidán *tert*-butylmethylether. Vyloučená látka byla odfiltrována a vysušena. Výtěžek 325 mg (67 %). XRPD: Forma I, viz Obr. 1. Teplota tání 71 až 72 °C (DSC).

Příklad 1b Pimavanserin *O,O'*-dibenzoyl-L-vinan

07.10.15

Do baňky byl navážen pimavanserin (342 mg) a kyselina *O,O'*-dibenzoylvinná (143 mg). Po přidání butanonu (0,40 ml) byla směs míchána do rozpuštění při 70 °C. Roztok byl odpařen do sucha a odparek byl refluxován 1 hodinu v *tert*-butylmethylether^u. Po ochlazení na 20 °C byla vyloučená látka odfiltrována a vysušena. Výtěžek 330 mg (68 %). XRPD: Forma II, viz Obr. 1. Teplota tání 72^{ab}73 °C (DSC).

Příklad 2a Pimavanserin hydrochlorid

Do baňky byl navážen pimavanserin (171 mg) a 36% kyselina chlorovodíková (15 mg). Po přidání butanonu (0,40 ml) byla směs míchána do rozpuštění při 70 °C. Směs byla zahuštěna odpařením butanonu (cca 0,3 ml) a poté naředěna přidáním *tert*-butylmethylether^u. Vyloučená látka byla odfiltrována a vysušena. Výtěžek 132 mg (71 %). XRPD: Forma I, viz Obr. 3. Teplota tání 92^{ab}93 °C (DSC).

Příklad 2b Pimavanserin hydrochlorid

Do baňky byl navážen pimavanserin (171 mg) a 36% kyselina chlorovodíková (15 mg). Po přidání butanonu (0,40 ml) byla směs míchána do rozpuštění při 70 °C. Roztok byl odpařen do sucha a odparek byl rozpuštěn v 4-methyl-2-pentanone^u za horka. Po ochlazení na 0 °C byla vyloučená látka odfiltrována a vysušena. Výtěžek 125 mg (67 %). XRPD: Forma II, viz Obr. 4. Teplota tání 93^{ab}94 °C (DSC).

Příklad 3 Pimavanserin hydrobromid

Do baňky byl navážen pimavanserin (86 mg) a 48% kyselina bromovodíková (22 µl). Po přidání ethylacetátu (0,20 ml) byla směs míchána do rozpuštění při 60 °C. Směs byla zahuštěna odpařením butanonu (cca 0,15 ml) a poté naředěna přidáním *tert*-butylmethylether^u. Vyloučená látka byla odfiltrována a vysušena. Výtěžek 88 mg (86 %). Teplota skelného přechodu 43 °C (DSC).

Příklad 4 Pimavanserin *p*-toluensulfonát

Do baňky byl navážen pimavanserin (171 mg) a kyselina *p*-toluensulfonová (76 mg). Po přidání butanonu (0,60 ml) byla směs míchána do rozpuštění při 70 °C. Směs byla pozvolna ochlazená na 5 °C. Vyloučená látka byla odfiltrována a vysušena. Výtěžek 180 mg (75 %). XRPD: Forma I, viz Obr. 5. Teplota tání 198^{ab}199 °C (DSC).

Příklad 5 Pimavanserin benzensulfonát

Do baňky byl navážen pimavanserin (171 mg) a kyselina benzensulfonová (63 mg). Po přidání butanonu (0,60 ml) byla směs míchána do rozpuštění při 70 °C. Směs byla pozvolna ochlazena na 5 °C. Vyloučená látka byla odfiltrována a vysušena. Výtěžek 173 mg (74 %). XRPD: Forma I, viz Obr. 6. Teplota tání ~~214~~²¹⁵ °C (DSC).

Příklad 6 Pimavanserin methansulfonát

Do baňky byl navážen pimavanserin (86 mg) a kyselina methansulfonová (19 mg). Po přidání butanonu (0,60 ml) byla směs míchána do rozpuštění při 70 °C. Směs byla zahuštěna odpařením rozpouštědla a odparek byl vysušen. Výtěžek 105 mg (100 %). Teplota skelného přechodu 38 °C (DSC).

Příklad 7 Pimavanserin 4-hydroxybenzoát

Do baňky byl navážen pimavanserin (171 mg) a kyselina 4-hydroxybenzoová (55 mg). Po přidání 4-methyl-2-pentanonu (0,50 ml) byla směs míchána do rozpuštění při 80 °C. Směs byla pozvolna ochlazena na 5 °C. Vyloučená látka byla odfiltrována a vysušena. Výtěžek 121 mg (54 %). XRPD: Forma I, viz Obr. 7. Teplota tání ~~88~~⁸⁹ °C (DSC).

Příklad 8 Pimavanserin benzoát

Do baňky byl navážen pimavanserin (171 mg) a kyselina benzoová (49 mg). Po přidání 4-methyl-2-pentanonu (0,50 ml) byla směs míchána do rozpuštění při 80 °C. Směs byla pozvolna ochlazena na 5 °C. Vyloučená látka byla odfiltrována a vysušena. Výtěžek 144 mg (65 %). XRPD: Forma I, viz Obr. 8. Teplota tání ~~73~~⁷⁴ °C (DSC).

Seznam analytických metod

Měřicí parametry XRPD: Difraktogramy byly naměřeny na difraktometru X'PERT PRO MPD PANalytical, použité záření CuK α ($\lambda = 0,1542$ nm (1,542 Å)), excitační napětí: 45 kV, anodový proud: 40 mA, měřený rozsah: 2 - 40° 2 θ , velikost kroku: 0,01° 2 θ . Měření probíhalo na plochém práškovém vzorku, který byl umístěn na Si destičku. Pro nastavení primární optiky byly použity programovatelné divergenční clonky s ozářenou plochou vzorku 10 mm, Sollerovy clonky 0,02 rad a protirozptylová clonka 1/4°. Pro nastavení sekundární optiky byl použit detektor X'Celerator s maximálním otevřením detekční štěrby, Sollerovy clonky 0,02 rad a protirozptylová clonka 5,0 mm.

Záznamy diferenční skenovací kalorimetrie (DSC) byly naměřeny na přístroji Discovery DSC od firmy TA Instruments. Navážka vzorku do standardního Al kelímku (40 μ L) byla mezi 3,5 mg a rychlost ohřevu 5° C/min. Teplotní program, který byl použit, je složen z 1 stabilizační minuty na teplotě 0° C a poté z ohřevu do 250 °C rychlostí ohřevu 5 °C/min (amplituda = 0,8 °C a perioda = 60 s). Jako nosný plyn byl použit 5.0 N₂ o průtoku 50 ml/min.

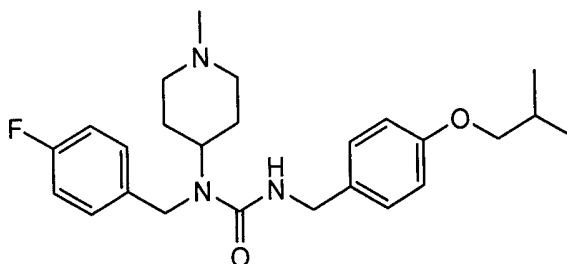
Stanovení chemické čistoty (UPLC): Chromatogramy byly naměřeny na přístroji Acquity UPLC od firmy Waters. Navážka vzorku byla 10 mg do 10 ml odměrné baňky a jako rozpouštědlo vzorku byl použit acetonitril s vodou v poměru 1:1. 0,5 μ L takto rozpuštěného vzorku se nadávkovalo na kolonu vytemperovanou na 40 °C o rozměrech 100 x 4,6 mm a velikosti částic 2,7 μ m. Stacionární fáze byl oktadecylový řetězec vázaný na silikagelu (kolona Ascentis Express od firmy Supelco). Složka A mobilní fáze byla 0,1% (obj.) kyselina chloristá a složka B acetonitril. Byl aplikován 10 minutový gradient z původních podmínek 70 % složky A a 30 % složky B na 15 % složky A a 85 % složky B. Dále se poměr 15:85 (A:B) držel minutu. Průtok mobilní fáze byl 0,4 ml/min a byla použita spektrofotometrická detekce o vlnové délce 226 nm.

07.10.15

PATENTOVÉ NÁROKY

70 2015 - 702

1. Sůl pimavanserinu vzorce I s kyselinou zvolenou ze skupiny zahrnující kyselinu dibenzoyl-L-vinnou, chlorovodíkovou, bromovodíkovou, *p*-toluensulfonovou, benzensulfonovou, methansulfonovou, 4-hydroxybenzoovou a benzoovou.



(I)

2. Sůl pimavanserinu vzorce I s kyselinou dibenzoyl-L-vinnou.
3. Sůl podle nároku 2 v krystalické nebo amorfnní formě.
4. Sůl podle nároku 3 v krystalické formě, která vykazuje následující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α 5,5; 8,3; a 19,2 $\pm$ 0,2° 2-theta, zde odkazována jako Forma I.
5. Sůl podle nároku 4, která vykazuje následující další charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α 13,7; 17,2 a 21,0 $\pm$ 0,2° 2-theta.
6. Sůl podle nároku 3 v krystalické formě, která vykazuje následující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α 5,4; 9,2 a 18,7 $\pm$ 0,2° 2-theta, zde odkazována jako Forma II.
7. Sůl podle nároku 6, která vykazuje následující další charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α 16,6; 20,1 a 21,5 $\pm$ 0,2° 2-theta.
8. Sůl pimavanserinu vzorce I s kyselinou chlorovodíkovou.
9. Sůl podle nároku 8 v krystalické nebo amorfnní formě.
10. Sůl podle nároku 9 v krystalické formě, která vykazuje následující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α 5,2; 16,5 a 18,5; $\pm$ 0,2° 2-theta, zde odkazována jako Forma I.
11. Sůl podle nároku 10, která vykazuje následující další charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α 9,3; 19,8 a 22,5 $\pm$ 0,2° 2-theta.
12. Sůl podle nároku 9 v krystalické formě, která vykazuje následující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α 5,4; 9,1; 9,7; 16,6 a 21,6 $\pm$ 0,2° 2-theta, zde odkazována jako Forma II.
13. Sůl podle nároku 12, která vykazuje následující další charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α 5,1; 18,6 a 20,2 $\pm$ 0,2° 2-theta.

14. Sůl pimavanserinu vzorce I s kyselinou bromovodíkovou.
15. Sůl podle nároku 14 v amorfnní formě, charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou (DSC) vykazující teplotu skelného přechodu 43 °C.
16. Sůl pimavanserinu vzorce I s kyselinou *p*-toluensulfonovou.
17. Sůl podle nároku 16 v krystalické nebo amorfnní formě.
18. Sůl podle nároku 17 v krystalické formě, která vykazuje následující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α 3,9; 16,4 a 21,7 $\pm$ 0,2° 2-theta, zde odkazována jako Forma I.
19. Sůl podle nároku 18, která vykazuje následující další charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α 8,0 a 17,8 $\pm$ 0,2° 2-theta.
20. Sůl pimavanserinu vzorce I s kyselinou benzensulfonovou.
21. Sůl podle nároku 20 v krystalické nebo amorfnní formě.
22. Sůl podle nároku 21 v krystalické formě, která vykazuje následující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α 4,1; 16,5 a 21,9 $\pm$ 0,2° 2-theta, zde odkazována jako Forma I.
23. Sůl podle nároku 22, která vykazuje následující další charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α 8,2; 13,4 a 18,3 $\pm$ 0,2° 2-theta.
24. Sůl pimavanserinu vzorce I s kyselinou methansulfonovou.
25. Sůl podle nároku 24 v amorfnní formě, charakterizovaná diferenční skenovací kalorimetrickou křivkou (DSC) vykazující teplotu skelného přechodu 38 °C.
26. Sůl pimavanserinu vzorce I s kyselinou 4-hydroxybenzoovou.
27. Sůl podle nároku 24 v krystalické nebo amorfnní formě.
28. Sůl podle nároku 25 v krystalické formě, která vykazuje následující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α 5,1; 19,1 a 21,5 $\pm$ 0,2° 2-theta, zde odkazována jako Forma I.
29. Sůl podle nároku 26, která vykazuje následující další charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α 8,6; 11,1; 12,9; 17,8 a 19,9 $\pm$ 0,2° 2-theta.
30. Sůl pimavanserinu vzorce I s kyselinou benzoovou.
31. Sůl podle nároku 28 v krystalické nebo amorfnní formě.
32. Sůl podle nároku 29 v krystalické formě, která vykazuje následující charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření CuK α 4,2; 8,4; 17,9 a 22,2 $\pm$ 0,2° 2-theta, zde odkazována jako Forma I.

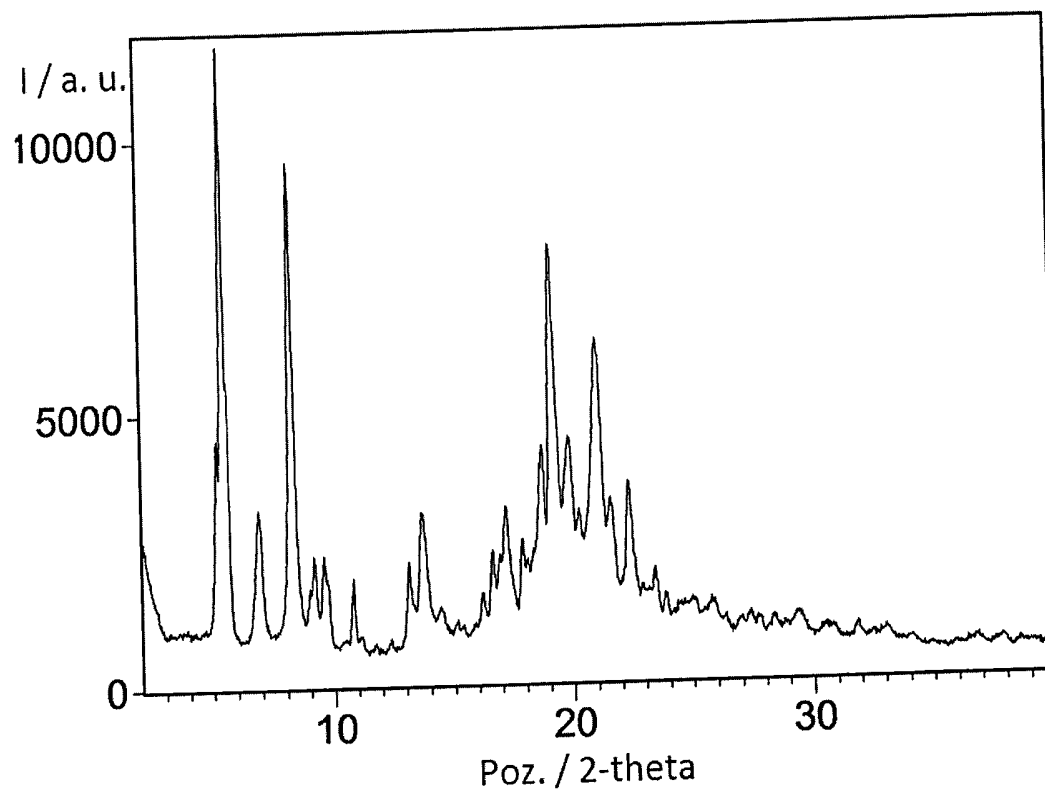
33. Sůl podle nároku 30, která vykazuje následující další charakteristické reflexe v RTG práškovém záznamu měřeném za použití záření $\text{CuK}\alpha$ 14,4; 16,4 a $21,2 \pm 0,2^\circ$ 2-theta.
34. Způsob přípravy sole pimavanserinu vzorce I definované v kterémkoliv z nároků 1 až 33, *vyznačující se tím*, že se volná báze pimavanserinu rozpustí ve vhodném rozpouštědle vybraném ze skupiny zahrnující C3-C6 keton, C1-C4 alkohol, ester kyseliny octové s C1-C4 alkoholem, tetrahydrofuran, dioxan nebo směsi těchto rozpouštědel a přidá se kyselina vybraná ze skupiny zahrnující kyselinu dibenzoyl-L-vinnou, chlorovodíkovou, bromovodíkovou, *p*-toluensulfonovou, benzensulfonovou, methansulfonovou, 4-hydroxybenzoovou a benzoovou.
35. Způsob přípravy podle nároku 34, *vyznačující se tím*, že vhodné rozpouštědlo je vybráno ze skupiny zahrnující ethanol, 2-propanol, aceton, butanon, isobutylmethylketon, ethylacetát, isopropylacetát nebo ze směsi těchto rozpouštědel.
36. Způsob přípravy podle nároků 34 a 35, *vyznačující se tím*, že příslušná kyselina se použije v rozmezí 0,4 až 1,1 ekvivalentu.
37. Způsob přípravy podle nároků 34 až 36, *vyznačující se tím*, že vzniklý roztok se poté ochladí, s výhodou na teplotu v rozmezí 0 až 40 °C a/nebo se přidá antisolvent.
38. Způsob přípravy podle nároku 37, *vyznačující se tím*, že antisolvent je vybrán ze skupiny zahrnující diethylether, terc.butylmethylether nebo diisopropylether nebo jejich směsi.
39. Způsob přípravy podle nároků 34 až 38, *vyznačující se tím*, že vykrytalovaná sůl je poté izolována, s výhodou filtrací.
40. Sůl pimavanserinu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 33, pro použití pro přípravu farmaceutické kompozice.
41. Farmaceutická kompozice, *vyznačující se tím*, že obsahuje sůl pimavanserinu podle alespoň jednoho z nároků 1 až 33 a alespoň jeden farmaceuticky přijatelný excipient.
42. Farmaceutická kompozice podle nároku 41, *vyznačující se tím*, že farmaceutická kompozice je ve formě tablety.
43. Sůl pimavanserinu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 33, pro použití při léčbě schizofrenie, deprese, úzkosti, Parkinsonovy nebo Alzheimerovy choroby.

Obrázky

PV 2015 - 702

1/8

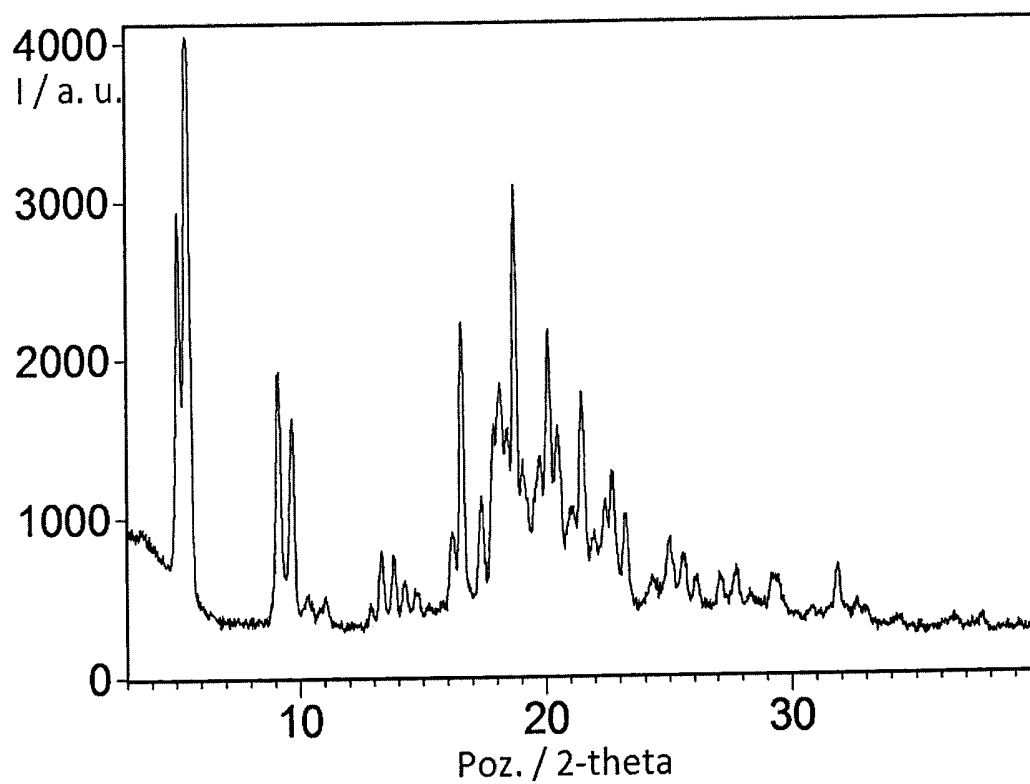
Obr. 1



07.10.15

2/8

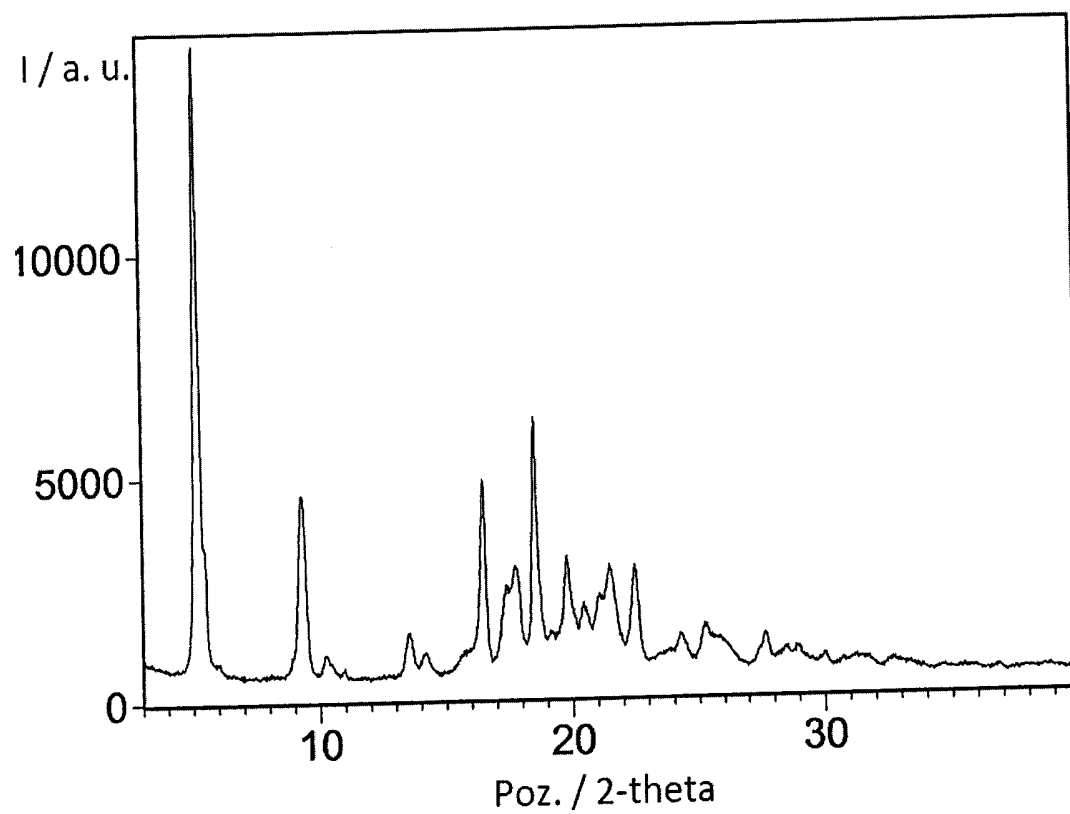
Obr. 2



07.10.15

3/8

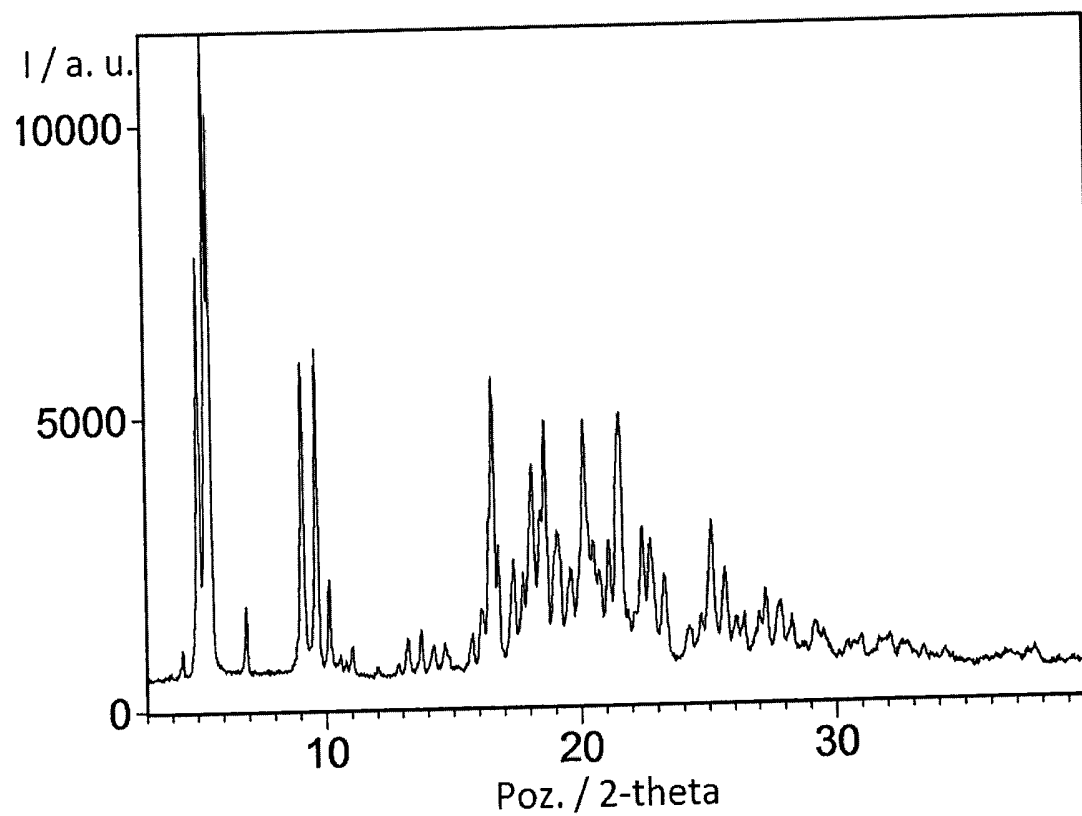
Obr. 3



07.10.15

4/8

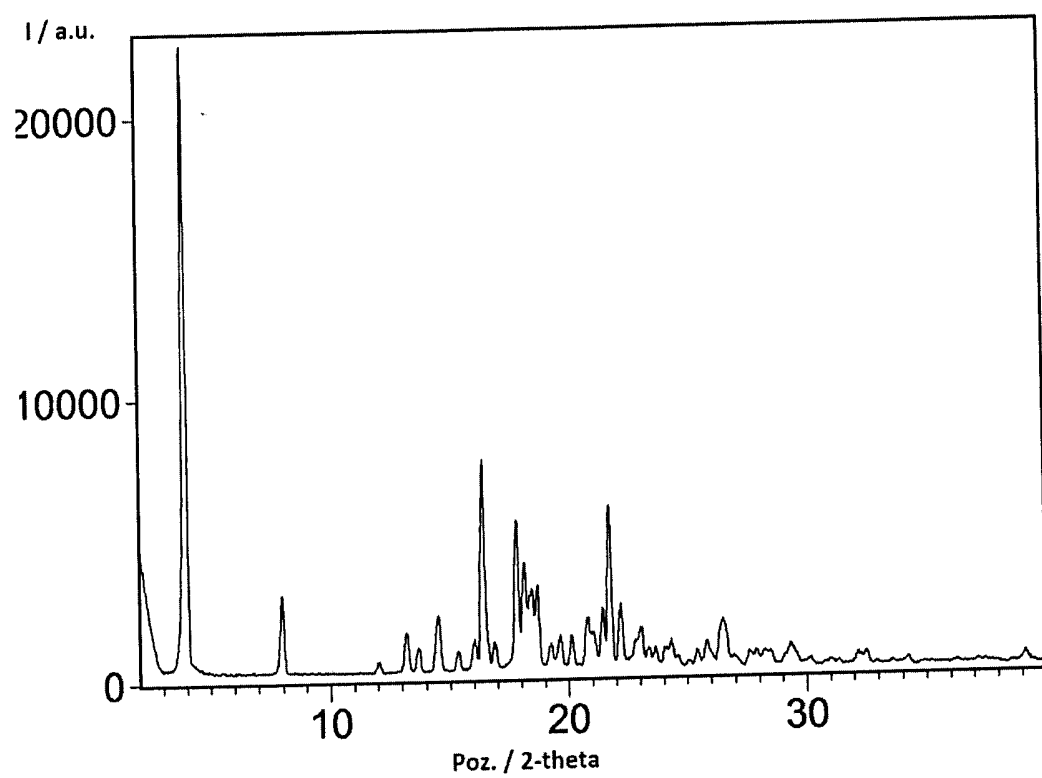
Obr. 4



07.10.15

5/8

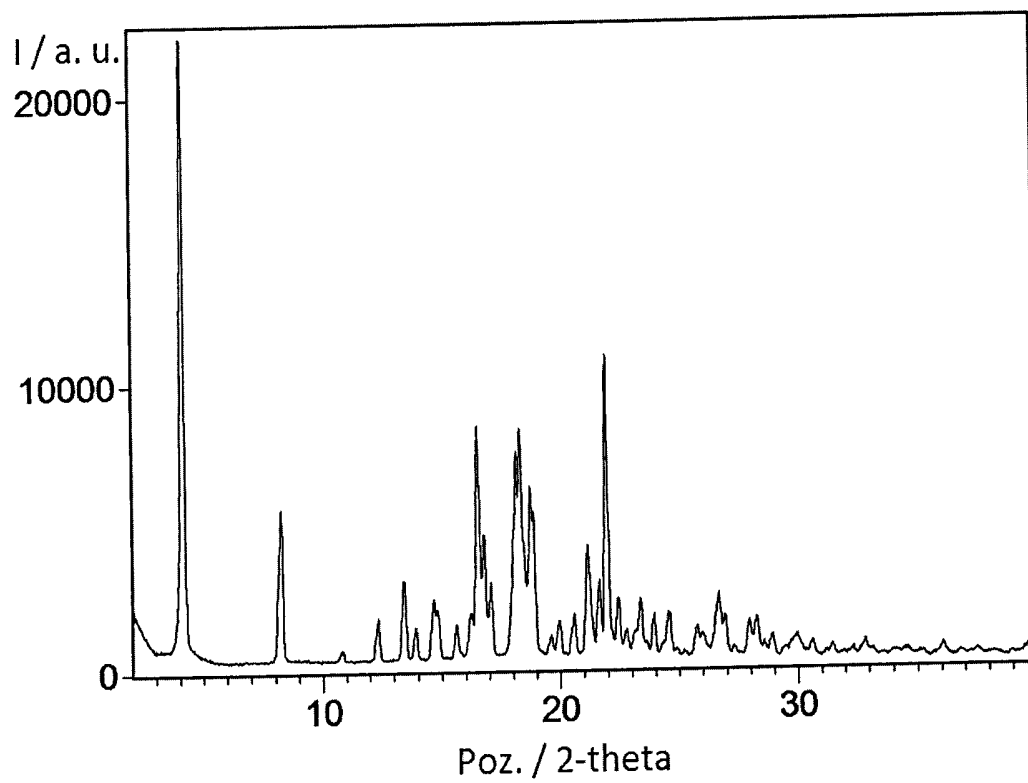
Obr. 5



07.10.15

6/8

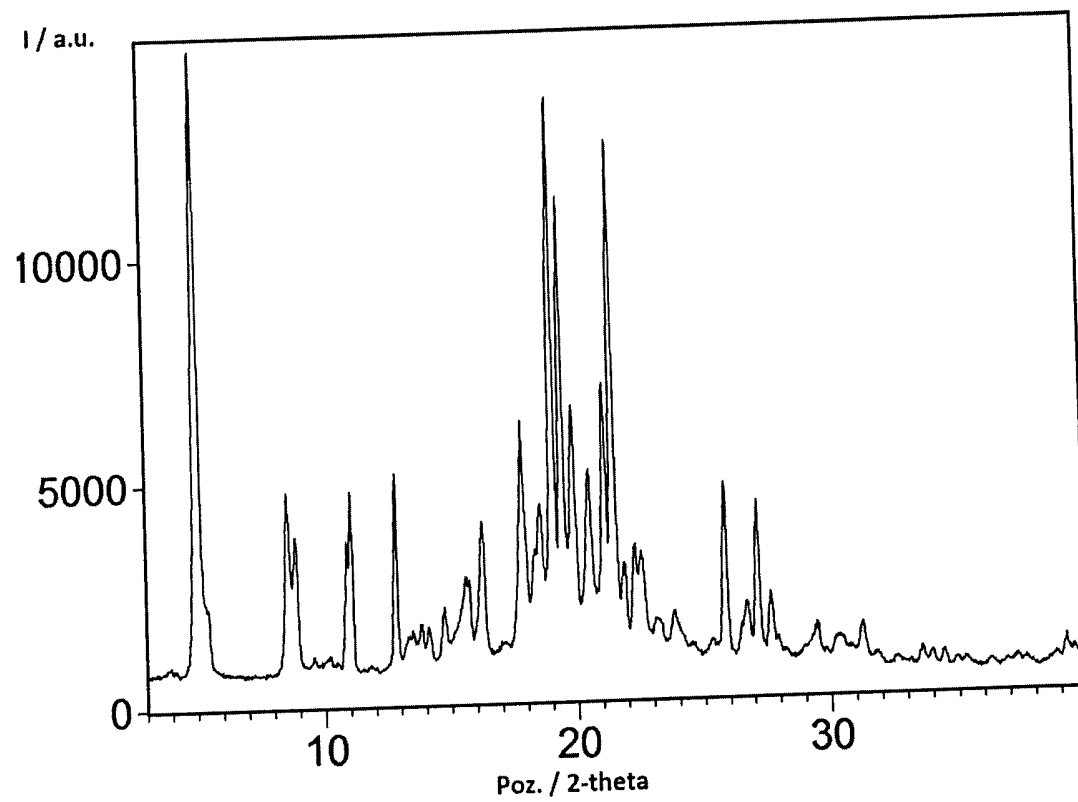
Obr. 6



07.10.15

7/8

Obr. 7



07.10.15

8/8

Obr. 8

