



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 3325444 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 211/58 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2021.10.04
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2021.07.07
(86)	European Application Nr.	16745321.6
(86)	European Filing Date	2016.07.19
(87)	The European Application's Publication Date	2018.05.30
(30)	Priority	2015.07.20, US, 201562194725 P
(84)	Designated Contracting States:	AL ; AT ; BE ; BG ; CH ; CY ; CZ ; DE ; DK ; EE ; ES ; FI ; FR ; GB ; GR ; HR ; HU ; IE ; IS ; IT ; LI ; LT ; LU ; LV ; MC ; MK ; MT ; NL ; NO ; PL ; PT ; RO ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
(73)	Proprietor	Acadia Pharmaceuticals Inc., 12830 El Camino Real, Suite 400, San Diego, CA 92130, USA
(72)	Inventor	CARLOS, Marlon, 1414 Klamath Drive, Chula Vista, CA 91913, USA TANDEL, Sagun, 4089 Nobel Drive No. 3, San Diego, CA 92122, USA OLSSON, Roger, Klagshamnsvagen 99, SE-21838 Bunkeflostrand, Sverige HILLGREN, Mikael, Byggmästargatan 11B, 75435 Uppsala, Sverige FLEMING, Matthew, J., Untere Bruhlstrasse 4, CH-4800 Zofingen, Sveits BOUDIER, Andreas, Philipp, Schrennengasse 11, CH-8003 Zurich, Sveits WEBER, Beat, T., Wiesenstrasse 4, CH-4800 Zofingen, Sveits
(74)	Agent or Attorney	RWS, Europa House, Chiltern Park, Chiltern Hill, SL99FG CHALFONT ST PETER, Storbritannia

(54)	Title	METHODS FOR PREPARING N-(4-FLUOROBENZYL)-N-(1-METHYLPIPERIDIN-4-YL)-N'-(4-(2-METHYLPROPYLOXY)PHENYLMETHYL)CARBAMIDE AND ITS TARTRATE SALT AND POLYMORPHIC FORM C
------	-------	---

(56) References

Cited:

CN-A- 105 820 110
 WO-A1-2006/037043
 DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2016,
 WANG, PENG ET AL: "Intermediate of pimavanserin and its analog, preparation method thereof
 and preparation method of pimavanserin and its analog", XP002761533, retrieved from STN
 Database accession no. 2016:451070 -& CN 105 418 460 A (SUZHOU PENGXU
 PHARMATECH CO LTD) 23 March 2016 (2016-03-23)
 DATABASE WPI Week 201623 Thomson Scientific, London, GB; AN 2015-708058
 XP002761532, -& CN 104 961 672 A (UNIV SHENYANG PHARM) 7 October 2015 (2015-10-07)
 DATABASE WPI Week 201635 Thomson Scientific, London, GB; AN 2016-02257F
 XP002761534, -& CN 105 111 135 A (ANHUI YIXINMING PHARM TECHNOLOGY CO LTD) 2
 December 2015 (2015-12-02)
 BALAZS VOLK ET AL: "Synthesis of methyl ethyl and phenyl 4 2 methylpropoxy benzyl
 carbamates", IP.COM JOURNAL, IP.COM INC., WEST HENRIETTA, NY, US, 27 November
 2015 (2015-11-27), XP013168575, ISSN: 1533-0001
 DATABASE WPI Week 201640 Thomson Scientific, London, GB; AN 2016-01442V
 XP002761535, -& CN 105 153 016 A (BEIJING NUOKANGDA MEDICAL TECHNOLOGY CO)
 16 December 2015 (2015-12-16)
 DATABASE WPI Week 201641 Thomson Scientific, London, GB; AN 2016-24419S
 XP002761537, -& CN 105 481 757 A (BEIJING KANGLISHENG PHARM TECHNOLOGY DEV)
 13 April 2016 (2016-04-13)
 ANDREY V. BOGOLUBSKY ET AL: "Bis(2,2,2-trifluoroethyl) Carbonate as a Condensing Agent
 in One-Pot Parallel Synthesis of Unsymmetrical Aliphatic Ureas", ACS COMBINATORIAL
 SCIENCE, vol. 16, no. 6, 9 June 2014 (2014-06-09), pages 303-308, XP055300259, US ISSN:
 2156-8952, DOI: 10.1021/co500025f -& Andrey V Bogolubsky ET AL: "Supporting Information -
 Bis(2,2,2-trifluoroethyl) Carbonate as a Condensing Agent in One-Pot Parallel Synthesis of
 Unsymmetrical Aliphatic Ureas", , 2 April 2014 (2014-04-02), pages S1-S67, XP055300278, DOI:
 10.1021/co500025f Retrieved from the Internet: URL:[http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/
 co500025f/suppl_file/co500025f_si_001.pdf](http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/co500025f/suppl_file/co500025f_si_001.pdf) [retrieved on 2016-09-06]
 DATABASE WPI Week 201622 Thomson Scientific, London, GB; AN 2016-17318M
 XP002761536, -& CN 104 844 502 A (JINAN TAORUI PHARM TECHNOLOGY CO LTD) 19
 August 2015 (2015-08-19)

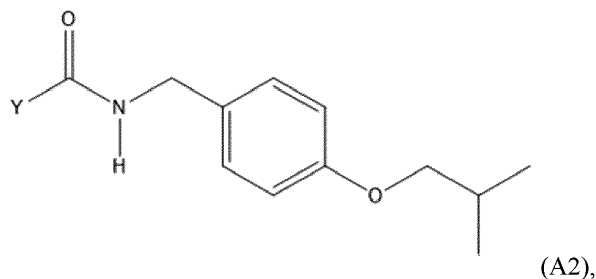
Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

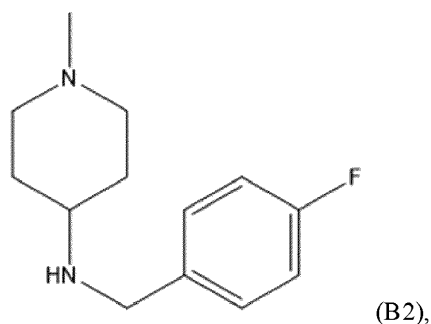
1. Framgangsmåte for å framstille pimavanserin (N-(4-fluorfenylmetyl)-N-(1-metylpiperidin-4-yl)-N'-(4-(2-metylpropyloksy)fenylmetyl)karbamid) eller et salt av dette,

5 i stor skala, der framgangsmåten omfatter:

å sette et mellomprodukt i henhold til formelen (A2),



eller et salt av dette, i kontakt med et mellomprodukt i henhold til formelen (B2),



10 eller et salt av dette, for å framstille pimavanserin eller et salt av dette, der Y er -OR₁, der R₁ er valgt fra gruppen som består av metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, trifluoretyl og fenyl; eller

Y er -NR_{2a}R_{2b}, der

R_{2a} og R_{2b} sammen med nitrogenet som de er festet til, danner et substituert eller

15 usubstituert heteroalisyklyl, eller et substituert eller usubstituert heteroaryl.

2. Framgangsmåte ifølge krav 1, der Y er -OR₁.

3. Framgangsmåte ifølge krav 1, der R₁ er fenyl.

20

4. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1–3, som ytterligere omfatter å sette isobutylalkohol i kontakt med 4-fluorbenzonitril for å framstille et mellomprodukt i henhold til formelen (A2).

25 5. Framgangsmåte ifølge krav 4, der 4-isobutoksybenzonitrilet som er framstilt ved å sette isobutylalkohol i kontakt med 4-fluorbenzonitril, blir hydrert for å framstille mellomproduktet i henhold til formelen (A2).

6. Framgangsmåte ifølge krav 4 eller 5, der mellomproduktet i henhold til formelen (A2) er fenyl(4-isobutoksybenzyl)karbamid.
7. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1–6, som ytterligere omfatter en base.
- 5 8. Framgangsmåte ifølge krav 7, der basen er valgt fra gruppen som består av trietylamin, diisopropylamin, pyridin eller alkalimetallkarbonater, natriumhydroksid, kaliumhydroksid, natriumfosfat og kaliumfosfat.
- 10 9. Framgangsmåte ifølge krav 8, der pyridinet eller alkalimetallkarbonatene er natriumkarbonat eller kaliumkarbonat.
- 15 10. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1–9, som ytterligere omfatter å danne et tartratsalt av (N-(4-fluorfenylmetyl)-N-(1-metylpiiperidin-4-yl)-N'-(4-(2-metylpropyloksy)fenylmetyl)karbamid).
11. Framgangsmåte ifølge krav 10, der tartratsaltet er hemitartratsaltet.
- 20 12. Framgangsmåte ifølge et av kravene 1–11, der pimavanserin oppnås som polymorf form C, karakterisert ved at det har en endoterm med en oppstart ved mellom 167 og 177 °C etter det som er oppnådd ved differensiell sveip-kalorimetri (DSC) i samsvar med USP <891>, ved bruk av en 4–6 mg prøve under nitrogen ved en oppvarmingsrate på 10 °C/min mellom 80 og 210 °C.
- 25 13. Framgangsmåte ifølge krav 12, der DSC ikke viser noen topp mellom 120 og 140 °C.
- 30 14. Framgangsmåte ifølge et av kravene 10–13, der (N-(4-fluorfenylmetyl)-N-(1-metylpiiperidin-4-yl)-N'-(4-(2-metylpropyloksy)fenylmetyl)karbamid) blir isolert før det blir dannet et tartratsalt av det.
- 35 15. Framgangsmåte ifølge et av kravene 10–14, der (N-(4-fluorfenylmetyl)-N-(1-metylpiiperidin-4-yl)-N'-(4-(2-metylpropyloksy)fenylmetyl)karbamid) ikke blir isolert før det blir dannet et tartratsalt av det.
16. Framgangsmåte ifølge et av kravene 12–14, der polymorf form C oppnås ved direkte dannelse fra (N-(4-fluorfenylmetyl)-N-(1-metylpiiperidin-4-yl)-N'-(4-(2-metylpropyloksy)fenylmetyl)karbamid).