

公告本

A4
C4

申請日期	77.8.12
案 號	87113230
類 別	107D403/14

AG/K31/395

467912

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	2-{3-[4-(2-第三丁基-6-三氟甲基-4-嘧啶基)-1-六氫吡咩基]丙硫基}-4-嘧啶醇反丁烯二酸鹽
	英 文	2-{3-[4-(2-T-BUTYL-6-TRIFLUOROMETHYL-4-PYRIMIDINYL)-1-PIPERAZINYL]PROPYLTHIO}-4-PYRIMIDINOL FUMARATE
二、發明 人	姓 名	1. 史帝芬 布蘭克 2. 桃樂絲 史翠克 3. 漢斯-喬 泰柏 4. 史帝芬 克瑟 5. 柏恩德 史凱弗 6. 馬可 賽斯 7. 湯馬士 河哲
	國 籍	1. 2. 3. 4. 5. 7. 均德國 6. 盧森堡
三、申請人	住、居所	1. 德國來恩河勞域沙芬市德瑞程弗斯街47號 2. 德國來恩河勞域沙芬市凱瑟-威翰街31號 3. 德國布魯荷市史貝柏路1號 4. 德國來恩河勞域沙芬市柏瑞莫斯街9號 5. 德國迪貝奇市荷貝街22號 6. 德國來恩河勞域沙芬市曼德索恩街31號 7. 德國艾汀真-尼卡豪森市瑞森奧街12號
	姓 名 (名稱)	德商巴地斯顏料化工廠
三、申請人	國 籍	德國
	住、居所 (事務所)	德國來恩河勞域沙芬市
三、申請人	代 表 人 姓 名	安德瑞斯·拜伯拜奇 維拉·史塔克

467912

(由本局填寫)

承辦人代碼：

A6

大類：

B6

I P C分類：

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期：

案號：

，☐有 ☐無主張優先權

德國

1997 年 8 月 14 日

19735410.6

☒有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

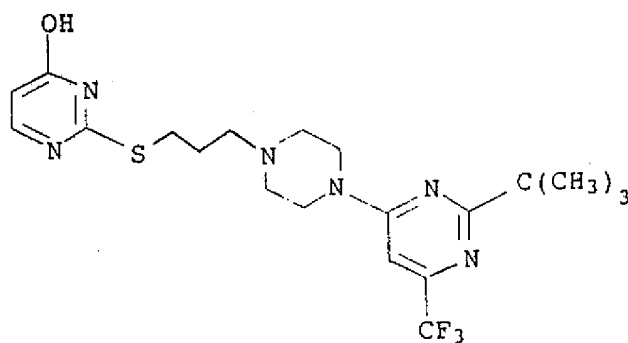
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

本發明係關於2-{3-[4-(2-第三-丁基-6-三氟甲基-4-嘧啶基)-1-六氫吡啶基]丙硫基}-4-嘧啶醇之反丁烯二酸鹽，及包含此化合物之醫藥組合物。此化合物具有價值之治療性質，且特別可用於治療會回應多巴胺D₃配位體之病症。

WO 96/02519係描述該化合物，呈自由態鹼形式，其具有下式



其同樣可用於治療會回應多巴胺D₃配位體之病症。但是，並未揭示此化合物之鹽。

目前已令人驚訝地發現此化合物與反丁烯二酸之酸加成鹽，具有特殊優點。

因此，本發明係關於2-{3-[4-(2-第三-丁基-6-三氟甲基-4-嘧啶基)-1-六氫吡啶基]丙硫基}-4-嘧啶醇之反丁烯二酸鹽，及包含此化合物之醫藥組合物。

本發明亦關於該反丁烯二酸鹽之互變異構形式(吡啶酮結構)以及溶劑合物與水合物。

此反丁烯二酸鹽對於D₃受體具有極良好親和力與高選擇性，意即其為一種選擇性多巴胺D₃受體之配位體，其係區域選擇性地作用在邊緣系統上。

五、發明說明 (2)

其具有選擇性 K_1D_2/K_1D_3 為 120 (參閱 WO 96/02519)。因此，此化合物可用於治療會回應多巴胺 D_3 配位體之病症，例如，用以治療中樞神經系統之病症，特別是精神分裂症、抑鬱、神經官能症及精神病。其另外可用於治療睡眠失調與惡心，及作為抗組織胺藥。此等物質之溶解度試驗，與自由態鹼比較，顯示此鹽在水中之實質上較高溶解度。因此，當此物質以口服方式及特別是以非經腸方式投藥時，吸收係顯著地被加強。

再者，此反丁烯二酸鹽比自由態鹼更可溶於極性溶劑譬如 C_1 - C_6 -烷醇中。由於此經改變之溶解度特性，故其亦可較簡單地使用生理學上無法接受之溶劑純化。

此自由態鹼可藉 WO 96/02519 中所述之一般方法，較佳係藉方法(ii)製備。其反丁烯二酸鹽可經由使自由態鹼與反丁烯二酸，在適當溶劑中反應而獲得，該溶劑譬如 C_1 - C_6 -烷醇，特別是甲醇、乙醇、正-丙醇、異丙醇及正-丁醇，水與該醇類其中一種之混合物，或酯類譬如醋酸乙酯。通常係使用高溫，因此所需要之反丁烯二酸鹽會於冷卻時結晶析出，並可以直接方式分離。反丁烯二酸通常係以等莫耳量或以至高約 10% 之稍微過量添加。依此方式製成之反丁烯二酸鹽，已具有高純度。其亦可另外經由在適當溶劑中攪拌，或自其再結晶而純化，該溶劑例如水，上述烷醇之一，酯類或其混合物。

為治療上述病症，係將此新穎化合物以口服方式或以非經腸方式(皮下、靜脈內、肌內、腹膜腔內)，以習用方式

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (3)

投藥。口服投藥係為較佳的。

其劑量係依病人之年齡、症狀及體重，以及投藥模式而定。通常，活性物質之日服劑量係為每一病人約10至1000毫克，且每天以口服投藥，及每一病人約1至500毫克，且每天以非經腸投藥。

本發明亦關於包含此新穎化合物之醫藥組合物。此等組合物係呈一般固體或液體醫藥形式，例如作成未經塗覆或經(薄膜)塗覆之片劑、膠囊、粉末、顆粒、栓劑、溶液或噴霧劑。供此項目的使用之活性物質，可以習用醫藥助劑加工處理，譬如片劑黏合劑、膨鬆化劑、防腐劑、片劑崩解劑、流動調節劑、增塑劑、潤濕劑、分散劑、乳化劑、溶劑、減緩釋出劑、抗氧化劑及/或推進劑氣體(參閱 H. Sucker 等人, Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978)。依此方式獲得之投藥形式，通常含有1至99重量%活性物質。

下述實例係用以說明本發明，而非限制之。

實例 1

2-{3-[4-(2-第三-丁基-6-三氟甲基-4-噻啶基)-1-六氫吡啶基]丙硫基]-4-噻啶醇之反丁烯二酸鹽之製備

2-第三-丁基-4-羥基-6-三氟甲基噻啶(1)

此起始物質係為文獻上已知。

在已溶解於200毫升乙醇中之50克(0.37莫耳)2,2-二甲基丙脞鹽酸鹽中，於室溫下添加66.6克(0.37莫耳)甲醇鈉(30%濃度，在甲醇中)，及又30分鐘後，添加52克(0.28莫耳)三氟

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (4)

醋酸乙酯。在回流17小時後，在減壓下移除溶劑，將200毫升水加入殘留物中，並於酸化至pH值4之後，藉過濾分離已結晶之固體。

產量：62.2克 (理論值之98%)

$C_9H_{11}F_3N_2O$ (MW 220)

熔點 187-188°C

2-第三-丁基-4-氯-6-三氟甲基嘧啶(2)

首先將86.5毫升二氯化亞硫鹽，然後將8毫升DMF逐滴添加至60克(0.27莫耳)2-第三-丁基-4-羥基-6-三氟甲基嘧啶在800毫升二氯甲烷中之溶液內，接著使混合物回流。在減壓下移除揮發性成份，使殘留物溶於100毫升二氯甲烷中，以飽和 $NaHCO_3$ 溶液使pH值調整至7，及藉萃取處理後，獲得67克(96%)透明油。

產量67克 (理論值之96%)

$C_9H_{10}F_3N_2$ (MW 239)

2-第三-丁基-4-(1-六氫吡咩基)-6-三氟甲基嘧啶(3)

將60克(0.25莫耳)上述氯基嘧啶在200毫升乙醇中之溶液，逐滴添加至129克(1.5莫耳)六氫吡咩在500毫升乙醇中之煮沸溶液內，歷經2小時期間，然後將混合物再煮沸6小時。在反應已完成後，於減壓下移除溶劑，並將殘留物與2升水混合。產物於冷卻時結晶，然後以抽氣過濾。

產量：56克 (理論值之77%)

$C_{13}H_{19}ClF_3N_4$ (MW 288) 熔點 78-80°C

1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$) : δ = 1.3 (s, 9H) ; 1.8 (s, 1H) ; 3.0 (m, 4H) ; 4.7 (m, 4H) ; 6.6 (s, 1H) ppm。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (5)

2-第三-丁基-4-[4-(3-氯丙基)-1-六氫吡啶基]-6-三氟甲基-嘧啶(4)

將已溶解於130毫升THF中之43.2克(0.15莫耳)上述六氫吡啶，逐滴添加至35.1克(0.22莫耳)1-溴-3-氯丙烷與16.0克(0.16莫耳)三乙胺在90毫升THF中之煮沸混合物內，並將混合物在此溫度下攪拌8小時。於冷卻至4°C後，濾除無機鹽，在減壓下使THF相濃縮，並使殘留物自異丙醇再結晶。

產量：32.1克 (理論值之61%)

$C_{16}H_{24}ClF_3N_4$ (MW 365) 熔點 83-84°C

1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$) : δ = 1.3 (s, 9H) ; 1.9 (q, 2H) ; 2.5 (m, 6H) ; 3.7 (t, 2H) ; 3.8 (m, 4H) ; 6.6 (s, 1H) ppm。

2-{3-[4-(2-第三-丁基-6-三氟甲基-4-嘧啶基)-1-六氫吡啶基]丙硫基}-4-嘧啶醇(5)

將8.4克(0.066莫耳)硫尿嘧啶、1.6克(0.066莫耳)氫氧化鋰及1.0克(0.066莫耳)碘化鈉，溶解於200毫升DMF中，並加熱至100°C。在此溫度下，添加已溶解於50毫升DMF中之20.1克(0.055莫耳)上述氯鹼，接著在100°C下攪拌30分鐘。然後，添加300毫升氯化鈉溶液，並將混合物以200毫升醋酸乙酯萃取兩次。有機相以硫酸鈉乾燥，並在過濾後，於減壓下蒸發。

殘留物藉管柱層析純化(矽膠，二氯甲烷與1-4%甲醇)。

產量：18克 (理論值之72%)

$C_{20}H_{27}F_3N_6OS$ (MW 457) 熔點 138-140°C

1H -NMR (270 MHz, $DMSO-d_6$) : δ = 1.3 (s, 9H) ; 1.8 (q, 2H) ; 2.4 (m, 6H) ; 3.3 (t, 2H) ; 3.75 (m, 4H) ; 6.1 (d, 2H) ; 7.1 (s, 1H) ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (6)

7.9 (2, 2H) ppm。

反丁烯二酸鹽(6)之製備：

將4.56克(0.01莫耳)上述鹼溶解於25毫升熱異丙醇中，並添加1.16克(0.01莫耳)反丁烯二酸在15毫升異丙醇中之熱溶液。此物質於冷卻時結晶析出，並將其過濾，形成4.4克標題化合物，為無色結晶。

產量：4.4克 (理論值之76%)

$C_{20}H_{27}F_3N_6OS \times C_4H_4O_4$ (MW 573) 熔點 200-202°C

1H -NMR (250 MHz, DMSO- d_6) : δ = 1.3 (s, 9H) ; 1.9 (q, 2H) ; 2.5(m, 6H) ; 3.2 (t, 2H) ; 3.8 (mbr, 6H) ; 6.2 (d, 2H) ; 6.7 (s, 2H) ; 7.1 (s, 1H) ; 7.9(d, 2H)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 2-{3-[4-(2-第三丁基-6-三氟甲基-4-嘧啶基)-1-六氫吡啶基]丙硫基}-4-嘧啶醇反丁烯二酸鹽

2-{3-[4-(2-第三-丁基-6-三氟甲基-4-嘧啶基)-1-六氫吡啶基]丙硫基}-4-嘧啶醇之反丁烯二酸鹽，可用於治療會回應多巴胺 D₃ 配位體之病症。其在低 pH 值下具有較高安定性，且因此特別適合在含有此鹽之醫藥組合物中供口服投藥。

英文發明摘要 (發明之名稱： 2-{3-[4-(2-T-BUTYL-6-TRIFLUOROMETHYL-4-PYRIMIDINYL)-1-PIPERAZINYL]PROPYLTHIO}-4-PYRIMIDINOL FUMARATE

The fumaric acid salt of 2-{3-[4-(2-t-butyl-6-trifluoromethyl-4-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]propylthio}-4-pyrimidinol is useful for treating disorders which respond to dopamine D₃ ligands. It has higher stability at low pH and is therefore particularly suitable for oral administration in pharmaceutical compositions comprising this salt.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

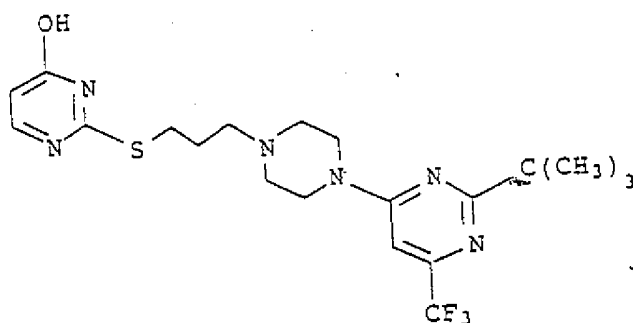
線

六、申請專利範圍

公告本

修正
補充 90年4月3日

1. 一種下式之2-{3-[4-(2-第三-丁基-6-三氟甲基-4-嘧啶基)-1-六
氫吡啶基]丙硫基}-4-嘧啶醇之反丁烯二酸鹽



及其互變異構形式、溶劑合物與水合物。

2. 一種用於治療會回應多巴胺 D_3 配位體之病症之醫藥組合物，其包含根據申請專利範圍第1項之反丁烯二酸鹽，使用或未使用生理學上可接受之媒劑及/或輔助物質。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

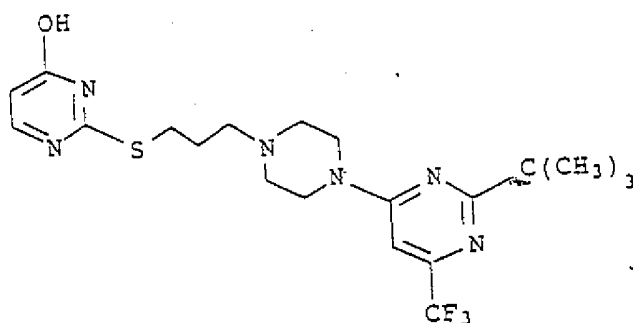
線

六、申請專利範圍

公告本

修正
補充 90年4月3日

1. 一種下式之2-{3-[4-(2-第三-丁基-6-三氟甲基-4-嘧啶基)-1-六
氫吡啶基]丙硫基}-4-嘧啶醇之反丁烯二酸鹽



及其互變異構形式、溶劑合物與水合物。

2. 一種用於治療會回應多巴胺 D_3 配位體之病症之醫藥組合物，其包含根據申請專利範圍第1項之反丁烯二酸鹽，使用或未使用生理學上可接受之媒劑及/或輔助物質。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線