



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **314935**

(13) B1

(51) Int Cl⁷

C 07 D 239/56, A 61 K 31/505

Patentstyret

(21) Søknadsnr	20000665	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1998.08.14, PCT/EP98/05178
(22) Inng. dag	2000.02.10	(85) Videreføringsdag	2000.02.10
(24) Løpedag	1998.08.14	(30) Prioritet	1997.08.14, DE, 19735410
(41) Alm. tilgj.	2000.02.10		
(45) Meddelt dato	2003.06.16		

(71) Patenthaver	Abbott GmbH & Co KG, Max-Planck-Ring 2, D-65205 Wiesbaden, DE
(72) Oppfinner	Stefan Blank, Ludwigshafen, DE Dorothea Starck, Ludwigshafen, DE Hans-Jörg Treiber, Brühl, DE Stefan Koser, Ludwigshafen, DE Bernd Schäfer, Dierbach, DE Marco Thyges, Ludwigshafen, DE Thomas Höger, Edingen-Neckarhausen, DE
(74) Fullmektig	Bryn Aarflot AS, 0104 Oslo

(54) Benevnelse **2-{3-[4-(2-t-Butyl-6-trifluormetyl-4-pyrimidiny)-1-piperazinyl]propyltio}-4-pyrimidinol-fumarat**

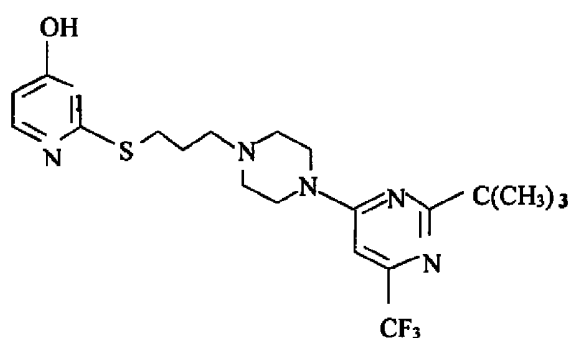
(56) Anførte publikasjoner WO 9602519

(57) Sammendrag

Fumarsyresaltet av 2-{3-[4-(2-t-butyl-6-trifluormetyl-4-pyrimidiny)-1-piperazinyl]propyltio}-4-pyrimidinol er nyttig for behandling av lidelser som responderer på dopamin D₃ ligander. Det har høyere stabilitet ved lav pH og er derfor spesielt egnet for oral administrering i farmasøytiske blandinger omfattende dette saltet.

- Oppfinnelsen vedrører fumarsyresaltet av 2-{3-[4-(2-t-butyl-6-trifluormetyl-4-pyrimidinyl)-1-piperaziny]propyltio}-4-pyrimidinol og et farmasøytisk preparat omfattende denne forbindelsen. Denne forbindelsen har verdifulle terapeutiske egenskaper og er spesielt nyttig for behandling av lidelser som responderer på dopamin D₃ ligander.

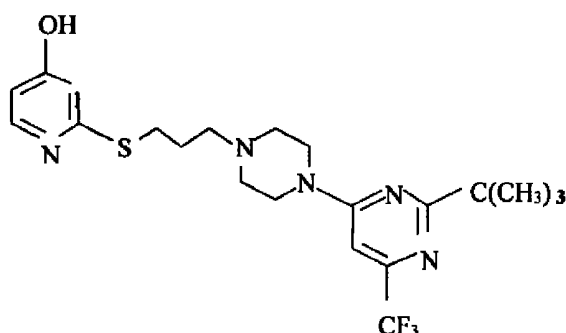
WO 96/02519 beskriver nevnte forbindelse i form av den frie basen med formelen



- som likeledes er nyttige for behandling av lidelser som responderer på dopamin D₃ ligander. Imidlertid er et salt av denne forbindelsen ikke beskrevet.
- Det er nå overraskende funnet at syreaddisjonssaltet av denne forbindelsen med fumarsyre har spesielle fordeler.

- Foreliggende oppfinnelse angår derfor fumarsyresaltet av 2-{3-[4-(2-t-butyl-6-trifluormetyl-4-pyrimidinyl)-1-piperaziny]propyltio}-4-pyrimidinol og et farmasøytisk preparat omfattende denne forbindelsen.
- Foreliggende oppfinnelse angår også tautomere former (pyridonstruktur) så vel som solvater og hydrater av fumarsyresaltet.

I ett aspekt omhandler oppfinnelsen fumarsyresaltet av 2-{3-[4-(2-t-butyl-6-trifluormetyl-4-pyrimidinyl)-1-piperaziny]propyltio}-4-pyrimidinol kjennetegnet ved formelen



og tautomerformene, solvatene og hydratene derav.

I et annet aspekt omhandler oppfinnelsen et farmasøytisk preparat kjennetegnet ved at det omfatter det nevnte fumarsyresaltet, med eller uten fysiologisk godtag-
 5 bare konstituenten og/eller hjelpesubstanser.

I et ytterligere aspekt omhandler oppfinnelsen anvendelse av fumarsyresaltet eller en tautomer form, et solvat eller hydrat derav for å produsere et farma-
 søytisk preparat for behandling av lidelser som responderer på dopamin D₃
 ligander.

- 10 Fumarsyresaltet har meget god affinitet og høy selektivitet for D₃ reseptoren, dvs. det er en selektiv dopamin D₃ reseptorligand som virker regioselektivt i det limbiske system. Det har en selektivitet, K_i D₂/K_i D₃ på 120 (kfr. WO 96/02519). Forbindelsen er derfor nyttig for behandling av lidelser som responderer på dopa-
 min D₃ ligander, f.eks. for behandling av lidelser i sentralnervesystemet, spesielt
 15 schizofreni, depresjoner, neuroser og psykoser. Det er i tillegg nyttig for behand-
 ling av søvnforstyrrelser og kvalme og som antihistamin. Løselighetstester av
 substansene viste en vesentlig høyere løselighet av saltet i vann sammenlignet
 med løseligheten for den frie basen. Således er resorpsjon betydelig øket når
 substansen blir administrert oralt og spesielt parenteralt.
- 20 Videre er fumaratet mer løselig i polare løsningsmidler så som C₁-C₆-alkanoler enn den frie basen. På grunn av de endrete løselighetskarakteristika, kan det også renses enklere ved anvendelse av fysiologisk uakseptable løsningsmidler.

Den frie basen kan fremstilles ved de generelle prosesser beskrevet i WO 96/02519, fortrinnsvis ved prosess (ii). Fumaratet kan oppnås ved omsetning av

- den frie basen med fumarsyre i et egnet løsningsmiddel så som C₁-C₆-alkanoler, spesielt metanol, etanol, n-propanol, isopropanol og n-butanol, en blanding av vann og én av de nevnte alkoholer eller en ester så som etylacetat. En forhøyet temperatur vil generelt anvendes slik at det ønskete fumarat krystalliserer ut etter avkjøling og kan isoleres på en enkel måte. Fumarsyren blir generelt tilsatt i ekvi-
 5 molare mengder eller med et lite overskudd på opptil ca. 10%. Fumaratet produsert på denne måten har allerede høy renhet. Det kan også i tillegg renses ved røring i eller omkrystallisering fra et egnet løsningsmiddel, f.eks. vann, en av de ovennevnte alkanoler, estere eller blandinger derav.
- 10 For behandling av de ovennevnte lidelser blir den nye forbindelse administrert oralt eller parenteralt (subkutant, intravenøst, intramuskulært, intraperitonealt) på konvensjonell måte. Oral administrering er foretrukket.

- Dosen avhenger av alderen, tilstanden og vekten til pasienten og av administreringsmetoden. Som regel er den daglige dosen av aktiv substans ca. 10 til 1000
 15 mg pr. pasient og dag ved oral administrering og ca. 1 til 500 mg pr. pasient og dag ved parenteral administrering.

- Oppfinnelsen angår også farmasøytiske preparater omfattende den nye forbindelse. Disse preparater foreligger i form av de vanlige farmasøytiske faststoff- eller væskeformer, for eksempel som ikke-belagte eller (film-)belagte tabletter,
 20 kapsler, pulvere, granuler, suppositorier, løsninger eller spray-preparater. De aktive substanser kan for dette formål behandles med konvensjonelle farmasøytiske hjelpemidler så som tablettbindemidler, fyllmidler, konserveringsmidler, tablett-desintegreringsmidler, strømningsregulatorer, myknere, fuktemidler, dispergeringsmidler, emulgeringsmidler, løsningsmidler, frigjøringsforsinkende midler,
 25 antioksidasjonsmidler og/eller drivmiddelgasser (jfr. H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Administreringsformene som blir oppnådd på denne måten inneholder normalt fra 1 til 99 vekt % av aktiv substans.

De følgende eksempler tjener til å illustrere oppfinnelsen uten å begrense den.

Eksempel 1

Fremstilling av fumarsyresaltet av 2-{3-[4-(2-t-butyl-6-trifluormetyl-4-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]propyltio]-4-pyrimidinol

2-t-butyl-4-hydroksy-6-trifluormetylpyrimidin(1)

- 5 Utgangsmaterialene er kjent fra litteraturen.

Til 50 g (0,37 mol) 2,2-dimetylpropionamidin-hydroklorid løst i 200 ml etanol ble det tilsatt ved romtemperatur 66,6 g (0,37 mol) natriummetoksyd (30% i metanol) og etter ytterligere 30 minutter, 52 g (0,28 mol) etyl trifluoracetat. Etter tilbakeløps-
 10 koking i 17 timer ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk, 200 ml vann ble satt til residuet, og etter surgjøring til pH 4, ble det krystalliserte faststoff isolert ved filtrering.

Utbytte: 62,2 g	(98% av teoretisk)	
$C_9H_{11}F_3N_2O$	(MW 220)	sm.p. 187-188°C

2-t-butyl-4-klor-6-trifluormetylpyrimidin (2)

- 15 Først ble 86,5 ml tionylklorid og deretter 8 ml DMF satt dråpevis til en løsning av 60 g (0,27 mol) 2-t-butyl-4-hydroksy-6-trifluormetylpyrimidin i 800 ml diklormetan og deretter ble blandingen tilbakeløpskokt. De flyktige bestanddeler ble fjernet under redusert trykk, residuet ble tatt opp i 100 ml diklormetan, pH ble regulert til 7 med mettet $NaHCO_3$ løsning og, etter opparbeiding ved ekstraksjon, ble 67 g
 20 (96%) av en klar olje oppnådd.

Utbytte 67 g	(96% av teoretisk)
$C_9H_{10}ClF_3N_2$	(MW 239)

2-t-butyl-4-(1-piperazinyl)-6-trifluormetylpyrimidin (3)

- 25 En løsning av 60 g (0,25 mol) av klorpyrimidinet beskrevet ovenfor i 200 ml etanol ble satt dråpevis til en kokende løsning av 129 g (1,5 mol) piperazin i 500 ml etanol i løpet av 2 timer, og deretter ble blandingen kokt i ytterligere 6 timer. Etter at reaksjonen var fullstendig, ble løsningsmidlet fjernet under redusert trykk og residuet ble blandet med 2 l vann. Produktet krystalliserte etter avkjøling og ble deretter filtrert fra med sug.

Utbytte: 56 g (77% av teoretisk)

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

1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): d = 1,3 (s, 9H); 1,8 (s, 1H); 3,0 (m, 4H); 4,7 (m, 4H); 6,6 (s, 1H) ppm.

5 2-t-butyl-4-[4-(3-klorpropyl)-1-piperaziny]-6-trifluormetyl-pyrimidin (4)

43,2 g (0,15 mol) av piperazinet beskrevet ovenfor løst i 130 ml THF ble satt dråpevis til en kokende blanding av 35,1 g (0,22 mol) 1-brom-3-klorpropan og 16,0 g (0,16 mol) trietylamin i 90 ml THF, og blandingen ble rørt ved denne temperaturen i 8 timer. Etter avkjøling til 4°C ble de uorganiske saltene filtrert fra, THF-fasen ble inndampet under redusert trykk, og residuet ble omkrystallisert fra isopropanol.

Utbytte: 32,1 g (61% av teoretisk)

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

15 1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): d = 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-t-butyl-6-trifluormetyl-4-pyrimidinyl)-1-piperaziny]propyltio}-4-pyrimidinol (5)

8,4 g (0,066 mol) tiouracil, 1,6 g (0,066 mol) litiumhydroksyd og 1,0 g (0,066 mol) natriumjodid ble løst i 200 ml DMF og oppvarmet til 100°C. Ved denne temperatur ble 20,1 g (0,055 mol) av klorbasen beskrevet ovenfor, løst i 50 ml DMF, tilsatt, fulgt av omrøring ved 100°C i 30 min. Deretter ble 300 ml natriumklorid-løsning tilsatt, og blandingen ble ekstrahert to ganger med 200 ml etylacetat. Den organiske fasen ble tørket med natriumsulfat, og etter filtrering inndampet under redusert trykk.

25 Residuet ble rensert ved kolonnekromatografi (silikagel, diklormetan med 1 - 4% metanol).

Utbytte: 18 g (72% av teoretisk).

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

$^1\text{H-NMR}$ (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, 4 H); 6,1 (d, 2H); 7,1 (s, 1H); 7,9 (2, 2H) ppm.

Fremstilling av fumaratet (6):

- 4,56 g (0,01 mol) av basen beskrevet ovenfor ble løst i 25 ml varm isopropanol og en varm løsning av 1,16 g (0,01 mol) fumarsyre i 15 ml isopropanol ble tilsatt. Substansen krystalliserte ut etter avkjøling og ble filtrert fra, hvilket resulterer i 4,4 g av tittelforbindelsen som fargeløse krystaller.

Utbytte: 4,4 g (76% av teoretisk)

$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_6\text{OS} \times \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ (MW 573) sm.p. 200 - 202°C

- $^1\text{H-NMR}$ (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).

Eksperimentell rapport

I. Evaluering av forskjellige syreaddisjonssalter av 2-{3-[4(2-t-butyl-6-trifluormetyl-4-pyrimidyl)-1-piperaziny]]propyl-tio}-4-pyrimidinol

Syreaddisjonssalt	Observasjon
Hydroklorid	Den vandige løsningen er svært sur; forbindelsen er ustabil i det sure medium
Metansulfonat	Svært hygroskopisk; krystallene er fuktabsorberende og løses opp innen 3 timer
Laktat	Syreaddisjonssaltet kunne ikke felles ut, selv med variasjon av løsningsmidlet
Citrat	Syreaddisjonssaltet kunne ikke felles ut, selv med variasjon av løsningsmidlet
Tartrat	Syreaddisjonssaltet kunne ikke felles ut, selv med variasjon av løsningsmidlet
Malat	Felles sakte ut over natten som et svært fint krystallint bunnfall som er vanskelig å isolere og vanskelig å håndtere
Fumarat	Ikke-hygroskopisk salt med klart smeltepunkt; lett å håndtere

5 II. Oksidativ stabilitet

2-{3-[4(2-t-butyl-6-trifluormetyl-4-pyrimidyl)-1-piperaziny]]propyl-tio}-4-pyrimidinol og fumaratsaltet derav har blitt behandlet med m-klorperbenzoylsyre (mCPBA). mCPBA er et oksidasjonsmiddel som simulerer langtidsvirkningen av oksygen. Derfor tillater mCPBA-testen en evaluering av den oksidative motstanden av de

10 testede forbindelser.

En løsning av 2,2 mmol av enten den frie base eller fumaratet i 15 ml CH₂Cl₂ og 0,7 g (2,3 mmol, 57%) mCPBA ble rørt i 3 h ved -15°C og deretter nøytralisert med mettet NaHCO₃-løsning. Den organiske fasen ble justert til pH=7, vasket med 5% Na₂S₂O₃ løsning og med saltløsning. Deretter ble den tørket over

15 Na₂SO₄ og dampet inn.

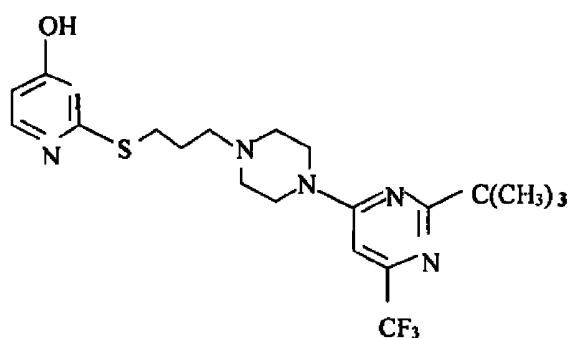
Den frie base viste fullstendig omforming etter 3 h. Det isolerte materialet ble identifisert ved hjelp av NMR og MS som N-oksidiert av den frie basen.

Fumaratet viste mindre enn 5% omforming etter 3 h. Nesten alt utgangsmaterialet ble funnet uendret (NMR, MS).

- 5 Dette forsøket viser klart den høyere stabiliteten overfor oksidative prosesser for fumaratet.

Patentkrav

1. Fumarsyresaltet av 2-{3-[4-(2-t-butyl-6-trifluormetyl-4-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]propyltio}-4-pyrimidinol
karakterisert ved formelen



5

og tautomerformene, solvatene og hydratene derav.

2. Farmasøytisk preparat
karakterisert ved at det omfatter fumarsyresaltet som krevet i krav 1, med eller uten fysiologisk godtagbare konstituenten og/eller hjelpe-substanser.
3. Anvendelse av fumarsyresaltet eller en tautomer form, et solvat eller hydrat derav som krevet i krav 1 for å produsere et farmasøytisk preparat for behandling av lidelser som responderer på dopamin D₃ ligander.

10