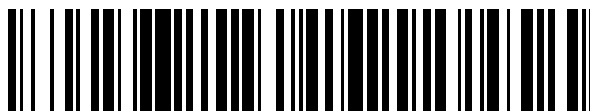


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 156**

51 Int. Cl.:
C07D 239/56 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **98946343 .5**
96 Fecha de presentación: **14.08.1998**
97 Número de publicación de la solicitud: **1003728**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.05.2000**

54 Título: **FUMARATO DE 2-(3-(4-(2-T-BUTIL-6-TRIFLUOROMETILPIRIMIDIN-4-IL)PIPERAZIN-1-IL)PROPILMERCAPTO)PIRIMIDIN-4-OL.**

30 Prioridad:
14.08.1997 DE 19735410

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.02.2012

73 Titular/es:
**ABBOTT GMBH & CO. KG
MAX-PLANCK-RING 2
65205 WIESBADEN, DE**

72 Inventor/es:
**BLANK, Stefan;
STARCK, Dorothea;
TREIBER, Hans-Jörg;
KOSER, Stefan;
SCHÄFER, Bernd;
THYES, Marco y
HÖGER, Thomas**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 374 156 T3

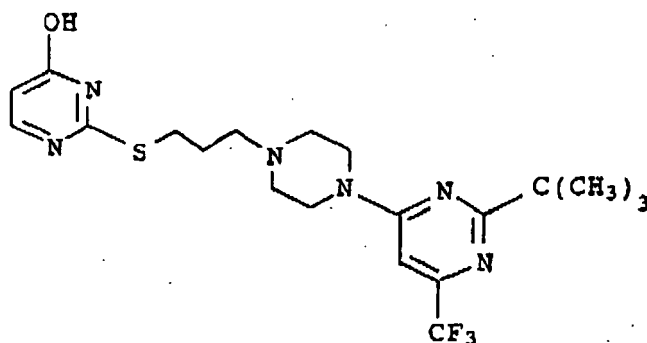
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Fumarato de 2-(3-(4-(2-t-butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)piperazin-1-il)propilmercapto)pirimidin-4-ol

5 La invención se refiere a la sal de ácido fumárico de 2-{3-[4-(2-t-butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]propilmercapto}pirimidin-4-ol y a un agente farmacéutico que contiene este compuesto. Este compuesto tiene propiedades terapéuticas valiosas y es útil en particular para el tratamiento de enfermedades que responden a ligandos de dopamina D₃.

El documento WO 96/02519 describe el compuesto mencionado en forma de la base libre de fórmula



10 que también es útil para el tratamiento de enfermedades que responden a ligandos de dopamina D₃. Sin embargo no se da a conocer una sal de este compuesto.

Sorprendentemente se encontró ahora que la sal de adición de ácido de este compuesto con ácido fumárico presenta ventajas especiales.

Por tanto, es objeto de la presente invención la sal de ácido fumárico de 2-(3-[4-(2-t-butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]propilmercapto)pirimidin-4-ol así como un agente farmacéutico que contiene este compuesto.

15 También son objeto de la invención las formas tautoméricas (estructura de piridinol) de la sal de ácido fumárico.

20 La sal de ácido fumárico tiene una muy buena afinidad y una elevada selectividad con respecto al receptor de D₃, es decir se trata de un ligando receptor de dopamina D₃ selectivo, que actúa de manera regioselectiva en el sistema límbico. Tiene una selectividad K_i D₂/K_i D₃ de 120 (véase el documento WO 96/02519). Por tanto, el compuesto es útil para el tratamiento de enfermedades que responden a ligandos de dopamina D₃, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, en particular esquizofrenia, depresiones, neurosis y psicosis. Además es útil para el tratamiento de alteraciones del sueño, náuseas y como antihistamínico. Estudios con respecto a la solubilidad de las sustancias dieron como resultado una solubilidad mucho mayor de la sal en agua en comparación con la base libre. Esto es una ventaja decisiva para la resorción en el caso de la administración oral y en particular en el caso de la administración parenteral.

25 Además el fumarato es más soluble en disolventes polares, tales como los alcoholes C₁-C₆, que la base libre. Debido al comportamiento de solubilidad modificado puede purificarse también de manera más sencilla evitando disolventes fisiológicamente inaceptables.

30 La base libre puede producirse según los procedimientos generales descritos en el documento WO 96/02519, preferiblemente según el procedimiento (ii). El fumarato puede obtenerse mediante la reacción de la base libre con ácido fumárico en un disolvente adecuado, tales como los alcoholes C₁-C₆, en particular metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y n-butanol, con una mezcla de agua y con uno de los alcoholes mencionados o con un éster, tal como éster etílico del ácido acético. En general se trabajará a temperatura elevada, para que el fumarato deseado cristalice durante el enfriamiento y pueda aislarse de manera sencilla. El ácido fumárico se añade en general en cantidades equimolares o con un exceso reducido de hasta aproximadamente el 10%. El fumarato se produce de esta manera ya con una alta pureza. Puede purificarse aún adicionalmente mediante extracción por agitación o 35 recristalización en un disolvente adecuado, por ejemplo, agua, en uno de los alcoholes mencionados anteriormente, ésteres o mezclas de los mismos.

Para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente se administra el compuesto según la invención

de la manera habitual por vía oral o por vía parenteral (subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal). Se prefiere la administración oral.

5 La dosificación depende de la edad, el estado y el peso del paciente así como del tipo de aplicación. Por regla general la dosis de principio activo diaria asciende, por ejemplo, a de 10 a 1000 mg por paciente y día en el caso de administración oral y, por ejemplo, a de 1 a 500 mg por paciente y día en el caso de administración parenteral.

10 La invención se refiere también a agentes farmacéuticos que contienen el compuesto según la invención. Estos agentes se encuentran en las formas de aplicación galénicas habituales en forma sólida o líquida, por ejemplo como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos, granulados, grageas, supositorios, disoluciones o pulverizaciones. Los principios activos pueden utilizarse a este respecto con los excipientes galénicos habituales, tales como aglutinantes para comprimidos, cargas, conservantes, disgregantes para comprimidos, deslizantes, plastificantes, agentes humectantes, dispersantes, emulsionantes, disolventes, agentes de retardo, antioxidantes y/o propelentes (véase H. Sucker *et al.*, Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Las formas de aplicación así obtenidas contienen el principio activo normalmente en una cantidad de desde el 1 hasta el 99% en peso.

15 Los ejemplos siguientes sirven para explicar la invención.

Ejemplo 1

Producción de la sal de ácido fumárico de 2-{3-[4-[2-t-butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il]-piperazin-1-il]-propilmercapto]-pirimidin-4-ol

2-t-Butil-4-hidroxi-6-trifluorometil-pirimidina (1)

20 Los materiales de partida se conocen en la bibliografía.

25 Se mezclaron 50 g (0,37 mol) de clorhidrato de 2,2-dimetilpropanimidamida, disueltos en 200 ml de etanol, a temperatura ambiente con 66,6 g (0,37 mol) de metilato de sodio (al 30% en metanol) y tras 30 minutos más con 52 g (0,28 mol) de éster etílico del ácido trifluoroacético. Tras 17 horas de agitación a reflujo se eliminó el disolvente a vacío, se mezcló el residuo con 200 ml de agua, se acidificó hasta pH 4 y se aisló el sólido cristalizado por medio de filtración.

Rendimiento: 62,2 g (el 98% del teórico)

$C_9H_{11}F_3N_2O$ (PM 220) p.f. 187-188°C

2-t-Butil-4-cloro-6-trifluorometilpirimidina (2)

30 A una disolución de 60 g (0,27 mol) de 2-t-butil-4-hidroxi-6-trifluorometilpirimidina en 800 ml de diclorometano se le añadieron en primer lugar 86,5 ml de cloruro de tionilo, después se añadieron gota a gota 8 ml de DMF y a continuación se calentó hasta ebullición a reflujo. Se eliminaron los componentes volátiles a vacío, se absorbió el residuo en 100 ml de diclorometano, se ajustó con disolución saturada de $NaHCO_3$ a pH 7 y tras el procesamiento extractivo se obtuvieron 67 g (96%) de un aceite transparente.

Rendimiento 67 g (el 96% del teórico)

$C_9H_{10}ClF_3N_2$ (PM 239)

2-t-Butil-4-[piperazin-1-il]-6-trifluorometil-pirimidina (3)

35 A una disolución de 129 g (1,5 mol) de piperazina en 500 ml de etanol se le añadió gota a gota una disolución de 60 g (0,25 mol) de la cloropirimidina descrita anteriormente, en 200 ml de etanol a temperatura de ebullición en el plazo de 2 h y a continuación se agitó durante 6 h más a temperatura de ebullición. Tras finalizar la reacción se eliminó el disolvente a vacío y se mezcló el residuo con 2 l de agua. El producto cristalizó durante el enfriamiento y se aspiró a continuación.

ES 2 374 156 T3

Rendimiento: 56 g (el 77% del teórico)

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

1H -RMN (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.

2-t-Butil-4-[4-(3-cloropropil)-piperazin-1-il]-6-trifluorometilpirimidina (4)

- 5 A una mezcla de 35,1 g (0,22 mol) de 1-bromo-3-cloro-propano y 16,0 g (0,16 mol) de trietilamina en 90 ml de THF se le añadieron gota a gota a calor de ebullición 43,2 g (0,15 mol) de la piperazina descrita anteriormente, disueltos en 130 ml de THF, y se agitó durante 8 horas a esta temperatura. Tras enfriar hasta 4°C se separó por filtración de las sales inorgánicas, se evaporó la fase de THF a vacío y se recrystalizó el residuo en isopropanol.

Rendimiento: 32,1 g (el 61% del teórico)

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

1H -RMN (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-t-Butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il]-piperazin-1-il]-propilmercapto}-pirimidin-4-ol (5)

- 10 Se disolvieron 8,4 g (0,066 mol) de tiouracilo, 1,6 g (0,066 mol) de hidróxido de litio y 1,0 g (0,066 mol) de yoduro de sodio en 200 ml de DMF y se calentaron hasta 100°C. A esta temperatura se añadieron 20,1 g (0,055 mol) de la base de cloro descrita anteriormente, disueltos en 50 ml de DMF, y se agitó adicionalmente durante 30 min. a 100°C. A continuación se mezclaron con 300 ml de disolución de cloruro de sodio y se extrajo 2 veces con 200 ml de éster etílico del ácido acético. Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y tras la filtración se evaporó a vacío.

- 15 Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (Kieselgel, diclorometano con el 1 - 4% de metanol).

Rendimiento: 18 g (el 72% del teórico).

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

1H -RMN (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.

Producción del fumarato (6):

- 20 Se disolvieron en caliente 4,56 g (0,01 mol) de la base descrita anteriormente en 25 ml de isopropanol y se añadió una disolución caliente de 1,16 g (0,01 mol) de ácido fumárico a 15 ml de isopropanol. Se separó por filtración la sustancia cristalizada durante el enfriamiento, obteniéndose 4,4 g del compuesto del título como cristales incoloros.

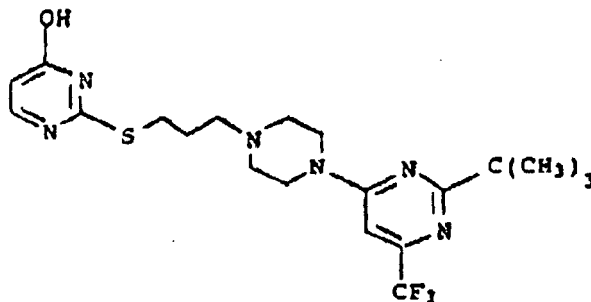
Rendimiento: 4,4 g (el 76% del teórico)

$C_{20}H_{27}F_3N_6OS \times C_4H_4O_4$ (PM 573) p.f. 200 - 202°C

1H -RMN (250 MHz, $DMSO-d_6$): δ = 1,3 (s, 9H); 1,9 (q, 2H); 2,5 (m, 6H); 3,2 (t, 2H); 3,8 (m a, 6H); 6,2 (d, 2H); 6,7 (s, 2H); 7,1 (s, 1H); 7,9 (d, 2H).

REIVINDICACIONES

1. Sal de ácido fumárico de 2-{3-[4-(2-t-butil-6-trifluorometilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]propilmercapto}pirimidin-4-ol de fórmula



5 y las formas tautoméricas de la misma.

2. Agente farmacéutico, que contiene la sal de ácido fumárico o una forma tautomérica de la misma según la reivindicación 1, dado el caso junto con excipientes y/o vehículos fisiológicamente aceptables.

3. Uso de la sal de ácido fumárico o de una forma tautomérica de la misma según la reivindicación 1 para la producción de un agente farmacéutico para el tratamiento de enfermedades seleccionadas de esquizofrenia, depresiones, neurosis, psicosis, alteraciones del sueño y náuseas, y como antihistamínico.