

(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 282 457 A5

5(51) C 07 D 233/04
C 07 D 239/06
A 61 K 31/415
A 61 K 31/505

PATENTAMT der DDR

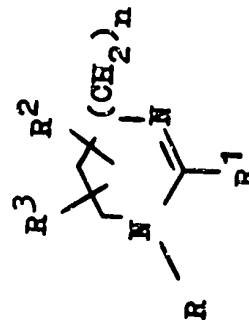
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 319 829 5	(22)	15.09.88	(44)	12.09.90
(31)	21976A/87	(32)	21.09.87	(33)	IT

(71) siehe (73)
 (72) Nicola, Massimo; Donetti, Arturo; Cereda, Enzo; Turconi, Marco; Schiavi, Giovanni B.; Micheletti, Rosmaria, IT
 (73) ISTITUTO DE ANGELI S. p. A., 20139 Milan, IT
 (74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung neuer heterocyclischer Derivate

(55) Antimuscarinwirkung; Wirkung auf
 Gastrointestinaltrakt; keine Wirkung wie Mydriasis;
 Tachykardie; trockener Mund; Anwendung als Arzneimittel;
 Behandlung von Motilitätsstörungen; Krampfstörungen des
 Gastrointestinaltrakts, irritative Bauchsyndrome
 (57) Erfindungsgemäß werden neue heterocyclische
 Derivate der allgemeinen Formel I hergestellt, worin R¹, R²,
 R³, R⁴ und n die in der Beschreibung und in den Ansprüchen
 angegebenen Bedeutungen aufweisen. Formel I



Patentansprüche:

1. Verfahren zur Darstellung von Verbindungen der Formel I



worin

R ein Wasserstoffatom ist oder eine C₁-C₉-Alkylgruppe, die mit 2 oder 3 Resten substituiert sein kann, welche gleich oder verschieden sein können und gewählt werden aus Aryl, Cycloalkyl, Hydroxy und Carbamoyl;

R¹ jede Gruppe sein kann, wie für R angegeben, oder NHR⁴, worin R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe ist, die mit -O-CO-R⁵ substituiert ist, worin R⁵ Methyl ist, welches mit 2 oder 3 Resten substituiert ist, die gleich oder verschieden sein können und gewählt werden aus Aryl, Cycloalkyl, Hydroxy oder Cycloalkylcycloalkyl;

R² ein Wasserstoffatom, C₁-C₄-Alkyl oder -O-CO-R⁵ ist, worin R⁵ wie oben definiert ist;

R³ ein Wasserstoffatom oder C₁-C₄-Alkyl ist;

n 0, 1 oder 2 ist;

und mindestens einer der Substituenten R, R¹, R² und R³ von Wasserstoff verschieden ist, Tautomere davon und Salze der genannten Verbindungen mit Säuren, insbesondere von Verbindungen der Formel I, worin R von Wasserstoff verschieden ist, R¹ ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₉-Alkylgruppe ist, R² und R³ Wasserstoffatome sind und n 0, 1 oder 2 ist, dadurch gekennzeichnet, daß a) eine Verbindung der Formel II



worin R wie oben definiert ist und X eine Austrittsgruppe bedeutet, mit einer Verbindung der Formel III umgesetzt wird



worin R¹ und n wie oben definiert sind, in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels bei 40-135°C, oder b) daß eine Verbindung der Formel II R-X, worin R von Wasserstoff verschieden ist und X eine Austrittsgruppe ist, mit einem geschützten Alkylendiamin der Formel VI umgesetzt wird,



worin n 0, 1 oder 2 ist und P eine Schutzgruppe bedeutet, in Gegenwart hochsiedender Lösungsmittel bei 50-180°C, anschließende Entfernung der Schutzgruppe durch katalytische Hydrierung oder Wasserstoffübertragung und Umsetzung des so erhaltenen Zwischenprodukts mit Formamidin oder Acetamidin in Gegenwart niederer Alkohole bei 20-40°C, oder unter der Voraussetzung, daß R¹ eine C₁-C₉-Alkylgruppe ist, die mit 2 oder 3 Resten substituiert sein kann, welche gleich oder verschieden sind und gewählt werden aus Aryl, Cycloalkyl, Hydroxy oder Carbamoyl, R ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₉-Alkylgruppe ist, R² ein Wasserstoffatom ist und R³ und n wie in 1 a-1 definiert sind, c) daß ein Diamin der Formel VII



worin R^3 und n wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der Formel VII umgesetzt wird



worin R^1 wie oben definiert ist, in einem inerten Lösungsmittel bei -5 bis $30^\circ C$, oder unter der

Voraussetzung, daß R ein Wasserstoffatom oder eine C_1-C_9 -Alkylgruppe ist, R^1 ein Wasserstoffatom oder NH_2 ist, $R^2-O-CO-R^5$ ist, worin R^5 wie 1 a definiert ist, R^3 ein Wasserstoffatom ist und n 0, 1 oder 2 ist, d) daß eine Carbonsäure der Formel X



worin R^5 wie oben definiert ist, oder ein reaktionsfähiges Derivat derselben, wie das Säurechlorid, mit einer Verbindung der Formel XI umgesetzt wird



worin Z S oder $N-NO_2$ bedeutet und n 0, 1 oder 2 ist, in einem inerten Lösungsmittel bei $20-60^\circ C$ in Gegenwart eines Kondensationsmittels und einer starken Base oder in Gegenwart eines Chloridfängers, je nachdem, ob die Verbindung X eine Säure oder ein Säurechlorid ist, daß das so erhaltene Zwischenprodukt der Formel XII mit Raney-Nickel in einem inerten Lösungsmittel bei $0-40^\circ C$ behandelt wird, wenn Z S ist, oder durch Wasserstoffdonatoren in Gegenwart eines geeigneten Katalysators reduziert wird, wenn Z $N-NO_2$ ist, und daß anschließend die so erhaltene Verbindung mit einem Alkylierungsmittel alkyliert wird, oder unter der Voraussetzung, daß R und R^3 Wasserstoffatome sind, n 1 ist, R^1 ein Wasserstoffatom oder eine C_1-C_9 -Alkylgruppe oder NHR^4 ist, worin R^4 von Wasserstoff verschieden ist, R^2 ein Wasserstoffatom oder $-O-CO-R^5$ ist, worin R^5 wie in 1 a definiert ist, e) daß eine Verbindung der Formel X R^5-COOH oder ein reaktives Derivat derselben, wie das Säurechlorid, mit einem Pyrimidinderivat der Formel XIII umgesetzt wird,



wenn R^1 ein Wasserstoffatom oder eine C_1-C_9 -Alkylgruppe ist und $R^2-O-CO-R^5$ ist, worin R^5 wie in 1 a definiert ist, oder mit einem Pyrimidinderivat der Formel XIV



worin q 1 oder 2 ist, wenn R² ein Wasserstoffatom ist und R¹ NHR⁴ ist, worin R⁴ von Wasserstoff verschieden ist, in einem inerten Lösungsmittel bei 20–60°C in Gegenwart eines Kondensationsmittels oder einer starken Base, je nachdem, ob die Verbindung X eine Säure oder ein Säurechlorid ist, und daß das so erhaltene Zwischenprodukt durch Hydrierung über Palladium als Katalysator bei 20–80°C und einem Druck von 1–4 atm teilweise hydriert wird, oder unter der Voraussetzung, daß R, R² und R³ Wasserstoffatome sind, R¹ NHR⁴ ist, worin R⁴ von Wasserstoff verschieden ist, und n 0, 1 oder 2 ist, f) daß eine Verbindung der Formel XV



worin R⁵ wie in 1 a definiert ist und r 1 oder 2 ist, mit einer Verbindung der Formel XVI umgesetzt wird,



worin W eine Austrittsgruppe ist und Z Halogen oder HSO₄ ist, in Gegenwart von Wasser oder einem polaren organischen Lösungsmittel bei 20–120°C.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1 a, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Austrittsgruppe gewählt wird aus Halogen, Mesyloxy und Tosyloxy.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 d, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Kondensationsmittel N,N'-Carbonyl-diimidazol ist, die starke Base 1,8-Diazabicyclo[5.4.0] undecen ist und der Chloridfänger Triethylamin oder Pyridin ist.
4. Verfahren gemäß Anspruch 1 d, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Wasserstoffspender gewählt wird aus Ameisensäure, Hydrazin, Cyclohexan, und daß der Katalysator Palladium ist.
5. Verfahren gemäß Anspruch 1 e, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Kondensationsmittel gewählt wird aus N,N'-Carbonyldiimidazol, Dicyclohexylcarbodiimid, und daß die starke Base Natriumhydrid ist.
6. Verfahren gemäß Anspruch 1 f, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Austrittsgruppe gewählt wird aus Halogen, Mercapto, Thiomethyl, Thiomethoxy und Methylsulfonyl.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue pharmakologisch aktive heterocyclische Derivate, ein Verfahren zu ihrer Darstellung und pharmazeutische Zubereitungen, die diese enthalten. Die neuen Verbindungen sind Muscarinrezeptorblocker, die zur Behandlung von gastrointestinalen Störungen brauchbar sind.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Bekanntlich führt die Verabreichung von Muscarinrezeptorblockern zu einer Reihe pharmakologischer Effekte wie verminderte gastrointestinale Motilität, Störung der Säuresekretion, trockener Mund, Mydriasis, Harninkontinenz, verminderte Schweißabsonderung, Tachykardie. Darüber hinaus können Antimuscarinmittel mit tertiärer Aminstruktur auf Grund ihres Eindringens in die Blut-Hirn-Barriere zentrale Wirkungen verursachen. Das Fehlen der Selektivität unter diesen Wirkungen macht es schwer, eine Therapie für eine spezielle Indikation festzulegen. Das gab Anlaß zur chemischen Modifizierung dieser Mittel. Eine dieser Modifizierungen besteht in der Quaternisierung der tertiären Aminfunktion zur Verhinderung des Eindringens ins Gehirn. Die quartären Präparate zeigen keine deutliche zentrale Wirkung und zeigen außerdem eine größere selektive Wirkung auf den Gastrointestinaltrakt und eine geringere Neigung zu Nebenwirkungen. Ihr entscheidender Nachteil ist jedoch die schwache und unzuverlässige Absorption bei oraler Verabreichung, welche damit für therapeutische Zwecke nicht nutzbar ist.

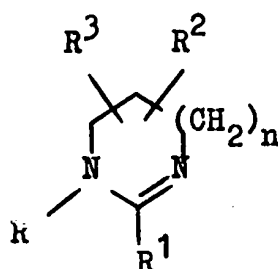
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung einer neuen Klasse heterocyclischer Derivate mit einer starken Antimuscarinwirkung und außerdem einer verbesserten Wirkung auf den Gastrointestinaltrakt bei gleichzeitiger Abwesenheit zentraler und peripherer Wirkungen wie Mydriasis, Tachykardie und trockener Mund.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



I

hergestellt, worin

- R ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₉-Alkylgruppe ist, welche durch 2 oder 3 Reste substituiert sein kann, die untereinander gleich oder verschieden sein können und gewählt werden aus Aryl, Cycloalkyl, Hydroxy und Carbamoyl;
- R¹ irgendeine Gruppe sein kann wie für R angegeben oder NHR⁴, worin R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe ist, welche mit -O-CO-R⁵ substituiert ist, worin R⁵ Methyl ist, das mit 2 oder 3 Resten substituiert ist, welche untereinander gleich oder verschieden sein können und gewählt werden aus Aryl, Cycloalkyl oder Hydroxy oder ein Cycloalkyl sind, das durch ein weiteres Cycloalkyl substituiert ist;
- R² ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₄-Alkylgruppe oder ein Rest -/O-CO-R⁵ ist, worin R⁵ wie oben definiert ist;
- R³ ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe ist und
- n 0, 1 oder 2 ist,

vorausgesetzt, daß mindestens einer der Substituenten R, R¹, R² oder R³ von Wasserstoff verschieden ist.

Die erfindungsgemäß hergestellten neuen heterocyclischen Derivate sind potentiell brauchbar als therapeutisch aktive Mittel bei der Behandlung gastrointestinaler Motilitätsstörungen wie spastischen Zuständen der Eingeweide, funktioneller Diarrhöe, Verstopfung, irritablen Bauch-Syndromen, Cardiospasmus, Pylorospasmus, gastro-oesophagalem Reflux, Ulcus pepticus, Krämpfen des Harn- und Gallentrakts und Harninkontinenz.

Zur pharmazeutischen Anwendung werden die Verbindungen I als solche oder als Tautomere oder als Salze mit physiologisch verträglichen Säuren verwendet.

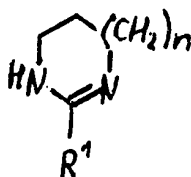
Der Begriff „Salze mit Säuren“ umfaßt Salze mit anorganischen oder organischen Säuren. Physiologisch verträgliche Säuren zur Salzbildung sind z. B. Maleinsäure, Citronensäure, Salzsäure, Weinsäure, Bromwasserstoffsäure, Fumarsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Iodwasserstoffsäure oder Arseinsäure. Obwohl die Amidgruppe in der allgemeinen Formel I an einer bestimmten Stelle angegeben ist, sind auch andere tautomere Formen möglich. Die vorliegende Erfindung schließt daher solche tautomeren Formen sowohl bei den Verbindungen als auch beim Herstellungsverfahren ein. Einige erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I enthalten ein oder zwei asymmetrische Kohlenstoffatome. Die Verbindungen können daher als (+)- und (-)-Enantiomere, als Diastereomere oder als Gemische derselben vorkommen. Die vorliegende Erfindung umfaßt daher sowohl die einzelnen Isomere als auch ihre Gemische. Liegen Gemische optischer Isomere vor, versteht es sich, daß diese nach den klassischen Trennverfahren aufgetrennt werden können, welche auf ihren unterschiedlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften beruhen, z. B. durch fraktionierte Kristallisation ihrer Salze mit geeigneten optisch aktiven Säuren oder durch chromatographische Trennung mit einem geeigneten Lösungsmittelgemisch. In der vorliegenden Erfindung bedeutet der Begriff „Alkyl“ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen. Der Begriff „niederes Alkyl“ bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit vorzugsweise 1-4 Kohlenstoffatomen. Der Begriff „Aryl“ bedeutet vorzugsweise Phenyl oder 4-Thiomethylphenyl. Der Begriff „Cycloalkyl“ bedeutet vorzugsweise einen Ring mit 3-7 Kohlenstoffatomen. Der Begriff „Halogen“ bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod. Die Verbindungen der Formel I der vorliegenden Erfindung können z. B. nach den folgenden bekannten Verfahren dargestellt werden.

- a) Verbindungen der Formel I, worin R nicht Wasserstoff ist, R¹ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkylgruppe ist, R² und R³ Wasserstoff sind und n wie oben definiert ist, können erhalten werden durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (II)

R-X

II

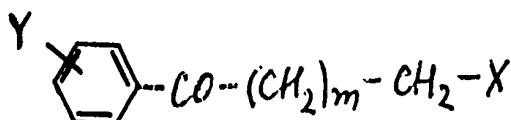
worin R wie oben definiert ist und X eine Austrittsgruppe wie Halogen, Mesyloxy oder Tosyloxy ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)



III

worin R¹ und n wie oben definiert sind, in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels wie einem niederen Alkohol, Dioxan, Dimethylformamid oder Acetonitril. Die Reaktion wird allgemein bei einer Temperatur von 40–135°C durchgeführt, vorzugsweise bei 40–100°C.

Die in dem obigen Verfahren als Ausgangsmaterial verwendeten Verbindungen II können nach bekannten Methoden erhalten werden, z.B. durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



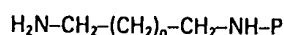
IV

worin Y ein Wasserstoffatom, eine niedere Alkoxygruppe, eine niedere Alkylthiogruppe, Halogen oder Cyan bedeutet, m 0–2 sein kann und X wie oben definiert ist, mit einer Grignard-Verbindung der Formel (V)



V

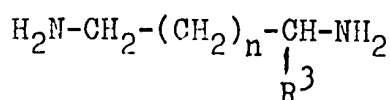
worin R⁷ eine C₁–C₄-Alkylgruppe, welche mit einer Cycloalkylgruppe substituiert sein kann, oder eine Cycloalkylgruppe bedeutet und Hal Chlor, Brom oder Iod bedeutet, in Gegenwart von Ether oder Tetrahydrofuran bei –70 bis +40°C. Wahlweise können die gleichen Verbindungen auch durch Umsetzung einer Verbindung II mit einem geschützten Polymethylen-diamin der Formel (VI)



VI

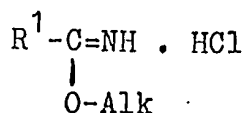
worin n wie oben definiert ist und P eine geeignete Aminoschutzgruppe wie Benzyl, Benzhydryl, Trityl, Benzyloxycarbonyl, p-Nitro-benzyloxycarbonyl bedeutet, in hochsiedenden Lösungsmitteln wie Butanol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid bei 50–180°C vorzugsweise bei 90–120°C erhalten werden. Die Schutzgruppe kann nach herkömmlichen Methoden entfernt werden, z.B. durch katalytische oder Übertragungs-Hydrierung, und das so erhaltene Zwischenprodukt wird mit Formamidin oder Acetamidinsalzen umgesetzt. Die Reaktion wird bequem in niederen Alkoholen bei 20–40°C durchgeführt.

- b) Verbindungen der Formel I, worin R¹ C₁–C₉-Alkyl ist, das mit 2 oder 3 Resten substituiert sein kann, welche untereinander gleich oder verschieden sein können und gewählt werden aus Aryl, Cycloalkyl, Hydroxy oder Carbamoyl, R² Wasserstoff oder C₁–C₉-Alkyl ist, R³ Wasserstoff ist und R³ und n wie oben definiert sind, können erhalten werden durch Umsetzung eines Diamins der Formel (VII)



VII

worin R³ und n wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (VIII)



VIII

worin R¹ wie oben definiert ist. Die Reaktion wird in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenechlorid, Ether, Chloroform oder Tetrahydrofuran bei –5 bis +30°C durchgeführt.

Die als Ausgangsprodukt in dem obigen Verfahren verwendete Verbindung VIII kann erhalten werden aus einem Nitril der Formel (IX)



IX

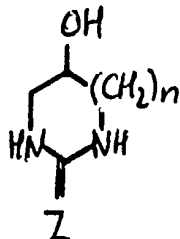
worin R¹ wie oben definiert ist, zur intramolekularen Cyclisierung in Gegenwart von wasserfreiem Chlorwasserstoff in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Ether bei –20 bis +30°C.

- c) Die Verbindungen I, worin R ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₉-Alkylgruppe ist, R¹ ein Wasserstoffatom oder NH₂ ist, R² –O–CO–R⁵ ist, worin R⁵ wie oben definiert ist, R³ ein Wasserstoffatom ist und n wie oben definiert ist, können erhalten werden durch Umsetzung einer Carbonsäure der Formel (X)



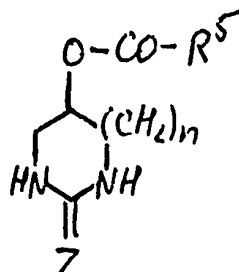
X

worin R⁵ wie oben definiert ist, oder eines reaktiven Derivats derselben, wie z. B. des Säurechlorids, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XI)



XI

worin Z=S oder =N–NO₂ bedeutet und n wie oben definiert ist. Die Reaktion wird zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Dimethylformamid oder Acetonitril bei 20–60°C durchgeführt, vorzugsweise bei Raumtemperatur und in Gegenwart eines Kondensationsmittels wie N,N'-Carbonyl-diimidazol und einer starken Base wie 1,8-Diazabicyclo=[5.4.0]-undecen oder in Gegenwart eines Chloridfängers wie Triethylamin oder Pyridin, je nachdem, ob die Verbindung X als Säure oder Säurechlorid eingesetzt wird. Das so erhaltene Zwischenprodukt der Formel (XII)



XII

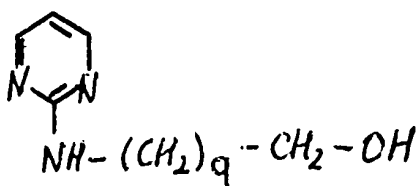
wird, wenn Z=S ist, mit Raney-Nickel in einem inerten Lösungsmittel, z. B. Methylenchlorid, bei 0–40°C behandelt oder, wenn Z=N–NO₂ ist, nach herkömmlichen Methoden reduziert, z. B. durch Übertragungshydrierung mit Ameisensäure, Hydrazin oder Cyclohexan als Wasserstoffdonatoren und Palladium als Katalysator. Danach können sie mit Alkyljodid oder Dialkylsulfat monoalkyliert werden. Eine labile Gruppe am Säureteil kann während der Reaktion geschützt und dann wieder entschützt werden, z. B. kann eine Hydroxygruppe nach herkömmlichen Verfahren in ein Tetrahydropyranylderivat umgewandelt werden und später durch saure Hydrolyse wieder gespalten werden.

- d) Verbindungen der Formel I, worin R und R³ Wasserstoffatome sind, n 1 ist, R¹ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₉-Alkylgruppe oder NHR⁴ ist, worin R⁴ nicht Wasserstoff ist, R² ein Wasserstoffatom oder –O–CO–R⁵ ist, worin R⁵ wie oben definiert ist, können erhalten werden durch Umsetzung einer Verbindung X oder eines reaktiven Derivats derselben wie z. B. des Säurechlorids mit einem Pyrimidinderivat der allgemeinen Formel (XIII)



XIII

wenn R¹ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₉-Alkylgruppe ist und R² –O–CO–R⁵ ist, worin R⁵ wie oben definiert ist, oder mit einem anderen Pyrimidinderivat der allgemeinen Formel (XIV)

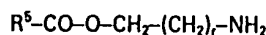


XIV

worin q 1 oder 2 ist, wenn R² ein Wasserstoffatom ist und R¹ NHR⁴ ist, worin R⁴ wie oben definiert ist.

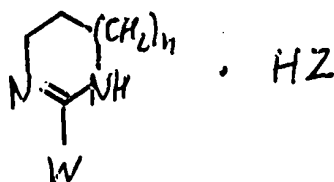
Die Reaktion wird zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dimethylsulfoxid oder Dimethylacetamid bei 20–60°C durchgeführt, vorzugsweise bei Raumtemperatur und in Gegenwart eines Kondensationsmittels wie N,N'-Carbonyldiimidazol, Dicyclohexylcarbodiimid oder einer starken Base wie Natriumhydrid, je nachdem, ob die Verbindung X als Säure oder als Säurechlorid eingesetzt wird. Die so erhaltene Zwischenverbindung wird durch Hydrierung über Palladium als Katalysator teilweise reduziert. Die Reaktion wird bei 20–80°C bei 1–4 atm Druck durchgeführt.

- e) Verbindungen der Formel I, worin R, R² und R³ Wasserstoffatome sind, R¹ NHR⁴ ist, worin R⁴ nicht Wasserstoff ist, und n wie oben definiert ist, können erhalten werden durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (XV)



XV

worin R⁵ wie oben definiert ist und n 1 oder 2 ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XVI)



XVI

worin W eine Austrittsgruppe ist wie Halogen, Mercapto, Methylthio, Thiomethoxy oder Methylsulfonyl und Z Halogen oder HSO₃ ist. Die Reaktion wird in Wasser oder polaren organischen Lösungsmitteln wie Methanol, Ethanol oder Dimethylformamid bei 20–120°C durchgeführt.

Die nach den oben beschriebenen Verfahren dargestellten Verbindungen der Formel I können, wenn gewünscht, mit anorganischen oder organischen Säuren in physiologisch verträgliche Salze umgewandelt werden, z. B. nach herkömmlichen Methoden wie durch Umsetzung der Verbindungen als Basen mit einer Lösung der entsprechenden Säure in einem geeigneten Lösungsmittel. Speziell bevorzugte Säuren sind z. B. Salzsäure, Ameisensäure, Iodwasserstoffsäure oder Essigsäure. Erfindungsgemäß sind bevorzugte Verbindungsgruppen wegen ihrer besseren Wirkung als Muscarinrezeptorblocker Verbindungen der Formel I, worin

- R C₁₋₉-Alkyl ist, welches mit 3 Resten substituiert ist, die gewählt werden aus Aryl, Cycloalkyl und Hydroxy, R¹ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₉-Alkylgruppe ist, R² und R³ Wasserstoffatome sind und n 0, 1 oder 2 ist;
- R ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₉-Alkylgruppe bedeutet, R¹ ein Wasserstoffatom oder NH₂ ist, n 1 ist, R² –O–CO–R⁵ ist, worin R⁵ eine Methylgruppe ist, die mit 3 Resten substituiert ist, welche gewählt werden aus Aryl, Cycloalkyl und Hydroxy, und R³ ein Wasserstoffatom ist.

Wie bereits oben erwähnt, haben die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen der Formel I interessante pharmakologische Eigenschaften wegen ihrer Fähigkeit, den physiologischen Muscarineffekten bei warmblütigen Tieren entgegenzuwirken. Daher sind die neuen Verbindungen kommerziell wertvoll zur Vorbeugung und Behandlung von Motilitätsstörungen unter Beteiligung von Muscarinrezeptoren, speziell für Krampff Zustände des Gastrointestinaltrakts und irritative Bauchsyndrome.

Die folgenden Tests beweisen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen günstige Eigenschaften in dieser Beziehung aufweisen.

PHARMAKOLOGIE

Antimuscarinwirkung (In-vitro-Bindungsuntersuchungen)

Die Antimuscarinwirkung wird geprüft durch: Untersuchung der Verdrängung von ³H-Pirenzepin aus Hirnrindenhomogenat nach dem im folgenden angegebenen Verfahren:

Die Hirnrindenspreparate waren männliche CD-COBBB-Ratten von 220–250 g Körpergewicht. Der Homogenisierungsprozeß erfolgte in einem Potter-Evelhjem-Apparat in Gegenwart von Na⁺/Mg⁺⁺-HEPES-Puffer; pH 7,4 (100 mMol NaCl, 10 mMol MgCl₂, 20 mMol HEPES) durch Filtrieren der Suspension durch zwei Lagen Mull.

Bindungskurven für die untersuchten Verbindungen wurden indirekt abgeleitet aus Vergleichsversuchen gegen 0,5 nMol ³H-Pirenzepin, das die Muscarinrezeptoren der Hirnrinde markiert. 1 ml des Homogenats wurde 45 min bei 30°C in Gegenwart eines Marker-Liganden und unterschiedlichen Konzentrationen des kalten Liganden inkubiert. Bedingungen, unter denen das Gleichgewicht erreicht wurde, wie durch entsprechende Assoziationsversuche festgestellt wurde. Die Inkubation wurde durch Zentrifugieren (12000 UpM für 3 min) bei Raumtemperatur in einer Eppendorf-Mikrozentrifuge beendet. Das gebildete Pellet wurde zweimal mit 1,5 ml Salzwasser gewaschen, um die freie Radioaktivität zu entfernen, und einige Stunden abtropfen gelassen. Die Spitzen der Röhren, die das Pellet enthielten, wurden abgeschnitten und 200 µl Gewebe-Lösungsvermittler (Lumasolve, Lumac) zugegeben und über Nacht stehengelassen. Die Radioaktivität wurde dann nach Zugabe von 4 ml flüssigem Szintillationsgemisch (Dimilume/Toluen 1:10 Vol., Packard) gemessen.

Die Proben wurden dreifach oder vierfach durchgeführt, und die nichtspezifische Bindung wurde definiert als die Radioaktivität, die in dem Pellet gebunden oder eingefangen wurde, wenn das Inkubationsmedium 1 µMol Atropinsulfat enthielt. Die nichtspezifische Bindung betrug durchschnittlich unter 30%. Die K_D-Werte (Dissoziationskonstanten) wurden erhalten durch nichtlineare Regressionsanalyse auf Basis eines Modells einer Bindestelle mit dem TPOFIT-pharmakokinetischen Programmpaket (G. Heinzel, „Pharmacokinetics during drug development: data analysis and evaluation techniques“, Hrsg. G. Bolzer und J. M. van Rossum; S. 207, G. Fisher, New York, 1982) nach Korrektur für die Radioliganden-Besetzungsverschiebung nach der Gleichung

$$K_D = IC_{50}/1 + *C/*K_D,$$

worin *C und *K_D die Konzentration bzw. die Dissoziationskonstante des verwendeten Radioliganden bedeuten. Die folgende Tabelle I enthält die erhaltenen Ergebnisse.

Tabelle I

Antimuscarinwirkung. Dissoziationskonstanten (K_D) für die ^3H -Pirenzepin-Bindung

Verbindung	K_D (nM)
1	4,2
2	3
10	4,5
11	9
14	3,2
15	2,7
21	7,4
22	5
23	14

Krampf lösende Wirkung

Die krampf lösende Wirkung der Verbindungen wurde getestet an isoliertem Meerschweinchen-Ileum mit Bethanechol als Spasmogen nach der in Edinburgh Staff („Pharmacological Experiments on Isolated Preparations“, 2. Aufl., Churchill Livingstone, Edinburgh, 1974) beschriebenen Methode.

Meerschweinchen (450–455 g, Dunkin Hartley) wurden durch Cervixdislokation geopfert und ein 2 cm langes Stück vom terminalen Ileum rasch ausgeschnitten. Das Gewebe wurde in einem 10-ml-Organbad befestigt, welches Tyrode-Lösung folgender Zusammensetzung enthielt (mMol): NaCl 137; KCl 2,8; CaCl_2 1,82; NaHCO_3 5,9; MgCl_2 1; NaH_2PO_4 0,42; Glucose 5,6. Die Temperatur betrug 37°C , die Ruhespannung 800 mg. Kontraktionen wurden hervorgerufen durch kumulative Zugabe von Bethanechol (0,3–30 μMol), wobei jede Konzentration in Kontakt belassen wurde, bis eine maximale Reaktion beobachtet wurde. Die Antagonisten wurden dem Bad zugesetzt 60 min vor der Wiederholung der Antagonist-Stimulierung. Die durch die Antagonisten induzierte Verschiebung der Bethanecholkonzentration-Reaktionskurve, das Dosisverhältnis (DR), wurde nach einem Computerprogramm berechnet (Tallarida, R. S., und Murray, R. B. „Manual of Pharmacologic Calculations with Computer Programs“, Springer Verlag, New York, 1981) nach Prüfung von Parallelismus.

K_B (die Dissoziationskonstante) wurde geschätzt durch lineare Regressionsanalyse als $K_B = \frac{[B]}{DR - 1}$, worin [B] die

Konzentration des untersuchten Antagonisten ist.

Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle II angegeben.

Tabelle II

Krampf lösende Wirkung. Dissoziationskonstanten (K_B) für Bethanechol-induzierte Kontraktionen im Meerschweinchen-Ileum

Verbindung	K_B (nM)
1	1
2	1,7
10	1,4
11	2
14	0,32
15	0,46
21	3,4
22	1,5
23	6,2

Gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung werden pharmazeutische Zubereitungen vorgelegt, die als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der Formel I enthalten, wie oben definiert, oder ein physiologisch verträgliches Salz derselben zusammen mit einem pharmazeutischen Träger oder Exzipienten. Zur pharmazeutischen Verabreichung können die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze zu herkömmlichen pharmazeutischen Präparaten in fester oder flüssiger Form verarbeitet werden. Die Zubereitungen können z. B. für orale, rektale oder parenterale Verabreichung geeignet sein. Bevorzugte Formen umfassen z. B. Kapseln, Tabletten, überzogene Tabletten, gefriergetrocknete Ampullen, Suppositorien und orale Tropfen.

Der Wirkstoff kann in für pharmazeutische Zubereitungen übliche Exzipienten oder Träger eingebettet werden, wie z. B. Talcum, Gummi arabicum, Lactose, Gelatine, Magnesiumstearat, Maisstärke, wäßrige oder nichtwäßrige Träger, Polyvinylpyrrolidon, Mannitol, halbsynthetische Fettsäureglyceride, Sorbitol, Propylenglycol, Citronensäure, Natriumcitrat.

Die Zubereitungen werden vorteilhaft in Dosisseinheiten formuliert, wobei jede Dosisseinheit eine Einzeldosis des Wirkstoffs abgibt. Jede Dosisseinheit kann zweckmäßig 5–500 mg, vorzugsweise 10–100 mg, Wirkstoff enthalten.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

Die folgenden Beispiele illustrieren einige der erfindungsgemäßen neuen Verbindungen; diese Beispiele sind in keiner Weise einschränkend für den Umfang der Erfindung selbst anzusehen.

Beispiel 1**1-(3-Phenyl-3-cyclohexyl-3-hydroxy-propyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrimidinhydrochlorid
(Verbindung 1)**

Ein Gemisch von 1-Phenyl-1-cyclohexyl-3-chlor-propan-1-ol (1,26 g) und 0,42 g 1,4,5,6-Tetrahydropyrimidin in 15 ml wasserfreiem Dimethylformamid (DMF) wird 30 h auf 75–80°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand durch Säulenchromatografie (Elutionsmittel Methanol, Essigsäure, wäßriges Ammoniak 100:2:3) gereinigt. Die aufgefundenen Fraktionen werden eingedampft, der Rückstand mit Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Eindampfen des Lösungsmittels liefert die gewünschte Verbindung als freie Base, die mit ethanolischem HCl behandelt wird, wobei 0,5 g 1-(3-Phenyl-3-cyclohexyl-3-hydroxy-propyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrimidinhydrochlorid erhalten werden. F. 203–205°C.

MS (C. I.): 301 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₁₉H₂₈N₂O · HCl Gefunden: C 67,51; H 8,62; N 8,38 %
Berechnet: C 67,74; H 8,68; N 8,32 %.

Nach diesem Verfahren wird auch die folgende Verbindung dargestellt.

**1-(3-Phenyl-3-cyclohexyl-3-hydroxy-propyl)-2-methyl-Δ²-imidazolinhydrochlorid
(Verbindung 2)**

F. 231–233°C.

MS (C. I.): 301 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₁₉H₂₈N₂O · HCl Gefunden: C 67,59; H 8,70; N 8,36 %
Berechnet: C 67,74; H 8,68; N 8,32 %.

Beispiel 2**2-(3-Phenyl-3-cyclohexyl-3-hydroxy-propyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrimidinhydrochlorid
(Verbindung 3)**

- Ein Gemisch von 3,8 g 1-Phenyl-1-cyclohexyl-3-chlor-propan-1-ol und 0,69 g Natriumcyanid in 11 ml Dimethylsulfoxid (DMSO) wird 3 h auf 140°C erhitzt. Das Gemisch wird auf Eis gegossen und das Wasser mit Ether extrahiert. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand mit Diisopropylether verrieben, wobei 2,7 g 1-Phenyl-1-cyclohexyl-3-cyan-propan-1-ol erhalten werden. F. 97–101°C.
- Zu einer eisgekühlten Lösung von 1,4 g 1-Phenyl-1-cyclohexyl-3-cyan-propan-1-ol in wasserfreiem THF wird tropfenweise 2,5 ml einer 10%igen Lösung (Gew./Vol.) von HCl in Ether zugegeben. Das Gemisch wird 48 h gerührt und gekühlt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand mit Diethylether/THF verrieben und liefert 0,8 g 2-Imino-5-phenyl-5-cyclohexyl-tetrahydrofuranhydrochlorid. F. 100–102°C.
- Eine Lösung von 0,31 g 2-Imino-5-phenyl-5-cyclohexyl-tetrahydrofuranhydrochlorid und 0,09 ml 1,3-Diamino-propan in 10 ml Chloroform wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert und aus Isopropylalkohol umkristallisiert, wobei 0,22 g 2-(3-Phenyl-3-cyclohexyl-3-hydroxy-propyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrimidinhydrochlorid erhalten werden. F. 251–252°C.

MS (C. I.): 301 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₁₉H₂₈N₂O · HCl Gefunden: C 67,70; H 8,74; N 8,32 %
Berechnet: C 67,74; H 8,68; N 8,32 %.

Nach dem oben beschriebenen Verfahren werden auch die folgenden Verbindungen dargestellt.

**2-(3-Phenyl-3-cyclohexyl-3-hydroxy-propyl)-Δ²-imidazolinhydrochlorid
(Verbindung 4)**

F. 197–198°C

MS (C. I.): 287 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₁₈H₂₆N₂O · HCl Gefunden: C 66,88; H 8,46; N 8,73 %
Berechnet: C 66,96; H 8,43; N 8,68 %.

**1-Methyl-2-(3-Phenyl-3-cyclohexyl-3-hydroxy-propyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrimidinhydrochlorid
(Verbindung 5)**

F. 168–170°C

MS (C. I.): 315 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₂₀H₃₀N₂O · HCl Gefunden: C 68,51; H 8,89; N 8,01 %
Berechnet: C 68,45; H 8,90; N 7,98 %.

**2-(3-Phenyl-3-cyclohexyl-3-hydroxy-propyl)-4(5)-methyl-Δ²-imidazolinhydrochlorid
(Verbindung 6)**

F. 93–96°C (Zers.).

MS (C. I.): 301 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₁₉H₂₈N₂O · HCl Gefunden: C 67,80; H 8,69; N 8,30 %
Berechnet: C 67,74; H 8,68; N 8,32 %.

**2-(3-Phenyl-3-cyclohexyl-3-hydroxy-propyl)-1H-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-diazepinhydrochlorid
(Verbindung 7)**

F. 202–204°C.

Beispiel 3**1,4,5,6-Tetrahydropyrimidin-5-ylmandelat-hydrochlorid
(Verbindung 8)**

Zu einer Lösung von 2,74 g α -(Tetrahydropyran-2-yloxy)phenylelessigsäure und 1,88 g N,N'-Carbonyl-diimidazol in 8,5 ml DMF werden 1,54 g 5-Hydroxy-1H-hexahydropyrimidin-2-thion und 1,77 g 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) zugegeben. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann in Wasser gegossen. Die wäßrige Phase wird mit Essigester extrahiert. Eindampfen des Lösungsmittels und Verreiben des Rückstandes mit Diisopropylether liefert 2 g des gewünschten α -(Tetrahydropyran-2-yl)phenylelessigsäure-2-thioxohexahydropyrimidin-5-ylesters. F. 52–60°C.

- b) Eine Lösung von 2 g α -(Tetrahydropyran-2-yl)phenylelessigsäure-2-thioxohexahydropyrimidin-5-ylester in 5 ml 10%igem wäßrigen HCl und 3 ml Ethanol wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Ethanol abgedampft und die wäßrige Lösung mit Methylenchlorid extrahiert. Danach wird das organische Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Elutionsmittel Methylenchlorid/Methanol 95:5). Nach Eindampfen des Lösungsmittels erhält man Mandelsäure-2-thioxohexahydropyrimidin-5-ylester, F. 178°C.

Nach dem beschriebenen Verfahren werden auch die folgenden Zwischenprodukte erhalten:

Diphenylelessigsäure-2-thioxohexahydropyrimidin-5-ylester, F. 152°C.

α -Cyclohexyl-phenylglycolsäure-2-thioxohexahydropyrimidin-5-ylester, F. 157–158°C.

α -Cyclopentyl-phenylglycolsäure-2-thioxohexahydropyrimidin-5-ylester, F. 75–85°C.

- c) Ein Gemisch von 0,15 g Mandelsäure-2-thioxohexahydropyrimidin-5-ylester und 1 g Raney-Nickel in 10 ml Methylenchlorid wird 90 min bei Raumtemperatur gerührt. Der Katalysator wird abfiltriert, ethanolisches HCl zugesetzt und das Lösungsmittel abgetrennt, wonach 0,1 g Mandelsäure-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-ylester-hydrochlorid erhalten werden. F. 85–90°C (Zers.).

MS (C. I.): 235 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₁₂H₁₄N₂O₃ · HCl Gefunden: C 53,19; H 5,60; N 10,38 %

Berechnet: C 53,24; H 5,59; N 10,35 %.

Nach dem oben beschriebenen Verfahren werden auch die folgenden Verbindungen erhalten:

Diphenylelessigsäure-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-ylester-hydrochlorid (Verbindung 9)

F. 105–110°C

MS (C. I.): 295 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₁₈H₁₈N₂O₂ · HCl Gefunden: C 65,42; H 5,80; N 8,42 %

Berechnet: C 65,35; H 5,79; N 8,47 %.

α -Cyclohexyl-phenylglycolsäure-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-ylester-hydrochlorid (Verbindung 10)

F. 162–164°C.

MS (C. I.): 317 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₁₈H₂₄N₂O₃ · HCl Gefunden: C 61,30; H 7,14; N 7,99 %

Berechnet: C 61,26; H 7,14; N 7,94 %.

α -Cyclopentyl-phenylglycolsäure-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-ylester-hydrochlorid (Verbindung 11)

F. 75–80°C.

MS (C. I.): 303 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₁₇H₂₂N₂O₃ · HCl Gefunden: C 59,96; H 6,85; N 8,03 %

Berechnet: C 60,26; H 6,84; N 8,26 %.

Bei Behandlung dieser Verbindung mit Dimethylsulfat in Ethanol erhält man

α -Cyclopentyl-phenylglycolsäure-1-methyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-ylester-hydrochlorid (Verbindung 12)

F. 60°C

MS (C. I.): 317 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₁₈H₂₄N₂O₃ · HCl Gefunden: C 61,13; H 7,09; N 8,00 %

Berechnet: C 61,26; H 7,14; N 7,94 %.

Beispiel 4**1-Cyclohexyl-cyclohexancarbonsäure-2-methyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-ylester hydrochlorid
(Verbindung 13)**

- a) Zu einem eiskühlten Gemisch von 0,9 g 2-Methyl-5-hydroxypyrimidin und 0,24 g 80%igem Natriumhydrid in 15 ml Dimethylacetamid wird eine Lösung von 1,68 g 1-Cyclohexyl-cyclohexan-carbonylchlorid in 10 ml Dimethylacetamid zugegeben. Dann wird das Gemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Essigester aufgenommen, die Lösung mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels und Säulenchromatographie (Cyclohexan/Essigester 9:1) erhält man 1,2 g 1-Cyclohexyl-cyclohexancarbonsäure-2-methyl-pyrimidin-5-ylester. F. 52–55°C.

Nach dem oben beschriebenen Verfahren wird auch die folgende Verbindung dargestellt: α -Cyclopentyl-phenylglycolsäure-2-methyl-pyrimidin-5-ylester, F. 132–138°C.

- b) Ein Gemisch von 1-Cyclohexyl-cyclohexancarbonsäure-2-methyl-pyrimidin-5-ylester und 0,12 g 10% Palladium auf Kohle in 10 ml Ethanol wird bei Raumtemperatur hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffabsorption wird der Katalysator abfiltriert

und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Methylenchlorid/Methanol/Wasser 80:20:2) gereinigt und liefert 0,43 g 1-Cyclohexyl-cyclohexancarbonsäure-2-methyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-ylester-hydrochlorid. F. 212–214°C.
MS (C. I.): 307 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₁₈ H ₃₃ N ₂ O ₂ · HCl	Gefunden:	C 62,89; H 9,09; N 8,19 %
	Berechnet:	C 63,04; H 9,11; N 8,17 %

Nach dem oben beschriebenen Verfahren wird auch die folgende Verbindung dargestellt:

α-Cyclopentyl-phenylglycolsäure-2-methyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-ylester-hydrochlorid (Verbindung 14)
F. > 200°C.

MS (C. I.): 317 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₃ · HCl	Gefunden:	C 60,89; H 7,13; N 7,88 %
	Berechnet:	C 61,26; H 7,14; N 7,94 %

Beispiel 5

1-Cyclohexyl-cyclohexancarbonsäure-2-amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-ylester-formiat (Verbindung 15)

a) Zu einer Lösung von 2,1 g 1-Cyclohexyl-cyclohexancarbonylchlorid in 30 ml Acetonitril werden portionsweise 1,28 g 5-Hydroxy-2-nitroimino-hexahydropyrimidin zugegeben. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann werden 10 ml DMF zugegeben und das Gemisch 24 h auf 50°C erhitzt. Die Reaktion wird dann mit Wasser unterbrochen. Der erhaltene Niederschlag wird abgetrennt, getrocknet und mit Diethylether verrieben, wobei 0,93 g 1-Cyclohexyl-cyclohexancarbonsäure-2-nitroimino-hexahydropyrimidin-5-ylester erhalten werden.
F. 218–220°C.

Nach dem oben beschriebenen Verfahren werden auch die folgenden Zwischenprodukte erhalten:

Diphenylelessigsäure-2-nitroimino-hexahydropyrimidin-5-ylester,

F. 196–197°C.

α-Cyclohexyl-phenylglycolsäure-2-nitroimino-hexahydropyrimidin-5-ylester, F. 205–207°C.

b) Zu einem Gemisch von 0,4 g Diphenylelessigsäure-2-nitroimino-hexahydropyrimidin-5-ylester und 0,16 g Methyljodid in 4 ml DMF werden 0,06 g 80%iges Natriumhydrid zugegeben. Das Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mit Methylenchlorid/Wasser aufgenommen. Die organische Phase wird eingedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Elutionsmittel Methylenchlorid/Methanol 98:2) gereinigt, wobei Diphenylelessigsäure-1-methyl-2-nitroimino-hexahydropyrimidin-5-ylester erhalten wird, F. 187°C.

c) Eine Lösung von 0,45 g 1-Cyclohexyl-cyclohexancarbonsäure-2-nitroimino-hexahydropyrimidin-5-ylester in 20 ml Ameisensäure wird rasch in einen Kolben mit 0,4 g 10% Palladium auf Kohle getropft. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mit Diethylether verrieben, wobei 0,35 g 1-Cyclohexyl-cyclohexancarbonsäure-2-amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-ylester-formiat erhalten werden, F. 160–165°C (Zers.).

MS (C. I.): 340 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₁₇ H ₂₉ N ₃ O ₂ · HCOOH	Gefunden:	C 58,43; H 8,45; N 11,40 %
	Berechnet:	C 58,51; H 8,46; N 11,37 %

Nach dem oben beschriebenen Verfahren werden auch die folgenden Verbindungen erhalten:

Diphenylelessigsäure-2-amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-ylester-hydrochlorid (Verbindung 16)

F. 222–225°C.

MS (C. I.): 310 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₂ · HCl	Gefunden:	C 62,49; H 5,82; N 12,12 %
	Berechnet:	C 62,52; H 5,83; N 12,15 %

Diphenylelessigsäure-1-methyl-2-amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-ylester-hydrochlorid (Verbindung 17)

F. 240°C.

MS (C. I.): 324 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₂ · HCl	Gefunden:	C 63,38; H 6,17; N 11,71 %
	Berechnet:	C 63,42; H 6,16; N 11,68 %

α-Cyclohexyl-phenylglycolsäure-2-amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-5-ylester-formiat (Verbindung 18)

F. 88–90°C.

MS (C. I.): 332 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₃ · HCOOH	Gefunden:	C 60,37; H 7,19; N 11,12 %
	Berechnet:	C 60,45; H 7,21; N 11,13 %

Beispiel 6

α-Cyclohexyl-phenylglycolsäure-2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylamino)ethylester-hydrochlorid (Verbindung 19)

a) Zu einem Gemisch von 1 g α-Cyclohexyl-phenylglycolsäure und 0,69 g N,N'-Carbonyl-diimidazol in 10 ml DMF werden 0,6 g 2-(2-Hydroxy-ethylamino)pyridin und 0,65 g DBU zugegeben. Das Gemisch wird nach der in Beispiel 3a beschriebenen Methode behandelt, wobei α-Cyclohexyl-phenylglycolsäure-2-(pyrimidin-2-ylamino)ethylester erhalten wird, welcher durch Erhitzen mit ethanolischem HCl in 1,5 g des Hydrochlorids umgewandelt wird. F. 167–168°C.

- b) Ein Gemisch von 1,4g α -Cyclohexyl-phenylglycolsäure-2-(pyrimidin-2-ylamino)ethylester-hydrochlorid und 0,15g 10% Palladium auf Kohle in 150ml H_2O wird bei Normaldruck hydriert. Nach Beendigung der Absorption wird der Katalysator abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Essigester verrieben, wobei 0,85g α -Cyclohexyl-phenylglycolsäure-2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylamino)ethylester-hydrochlorid erhalten werden. F. 95°C.
MS (C. I.): 360 m/e $[M + H]^+$

Analyse:

$C_{20}H_{29}N_3O_3 \cdot HCl$ Gefunden: C 60,73; H 7,61; N 10,59 %
Berechnet: C 60,67; H 7,64; N 10,61 %.

Beispiel 7

1-Cyclohexyl-cyclohexancarbonsäure-2-(Δ^2 -Imidazolin-2-ylamino)-ethylester-hydroiodid (Verbindung 20)

Eine Lösung von 2,5g 1-Cyclohexyl-cyclohexancarbonsäure-2-aminoethylester und 2,4g 2-Methylthio- Δ^2 -imidazolin-hydroiodid in 50ml Methanol und 30ml Wasser wird 8h auf 80°C erhitzt. Dann wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingedampft. Aus dem Rückstand werden nach Verreiben mit Cyclohexan 2,3g der Titelverbindung erhalten. F. 134–136°C.

MS (C. I.): 322 m/e $[M + H]^+$

Analyse:

$C_{18}H_{31}N_3O_2 \cdot HCl$ Gefunden: C 48,38; H 7,25; N 41,97 %
Berechnet: C 48,42; H 7,22; N 42,03 %.

Beispiel 8

1-(4-Phenyl-4-cyclohexyl-4-hydroxy-butyl)-2-methyl- Δ^2 -imidazolin-hydrochlorid (Verbindung 21)

- a) Zu einer gerührten eisgekühlten Lösung von 60mMol Cyclohexylmagnesiumchlorid in 23,2ml trockenem Ether werden tropfenweise 5,5g 4-Chlor-butyrophenon in 17ml Ether zugegeben. Das Gemisch wird 2h bei 0°C gerührt. Dann wird vorsichtig eine wäßrige Lösung von Natriumchlorid zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Hexan/Ether 98:2) gereinigt, wobei 5g 1-Phenyl-1-cyclohexyl-4-chlor-butan-1-ol als Öl erhalten werden.

MS (C. I.): 267 m/e $[M + H]^+$

Nach dem oben beschriebenen Verfahren werden auch die folgenden Zwischenprodukte dargestellt:

2-(4-Thiomethyl-phenyl)-1-cyclohexyl-4-chlor-butan-2-ol

1-(4-Thiomethyl-phenyl)-1-cyclohexyl-4-chlor-butan-1-ol

2,2-Diphenyl-4-chlor-butanamid

1-Chlor-3-phenyl-heptan-3-ol.

- b) Ein Gemisch von 1-Phenyl-1-cyclohexyl-4-chlor-butan-1-ol und 2-Methyl- Δ^2 -imidazolin in DMF wird nach der in Beispiel 1 beschriebenen Methode behandelt, wobei 1-(4-Phenyl-4-cyclohexyl-4-hydroxy-butyl)-2-methyl- Δ^2 -imidazolin-hydrochlorid erhalten wird. F. 185–188°C.

MS (C. I.): 315 m/e $[M + H]^+$

Analyse:

$C_{20}H_{30}N_2O \cdot HCl$ Gefunden: C 68,40; H 8,88; N 8,01 %
Berechnet: C 68,45; H 8,90; N 7,98 %.

Nach dem oben beschriebenen Verfahren wird auch die folgende Verbindung erhalten:

1-(4-Phenyl-4-cyclohexyl-4-hydroxy-butyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-hydrochlorid (Verbindung 22)

F. 227–229°C.

MS (C. I.): 315 m/e $[M + H]^+$

Analyse:

$C_{20}H_{30}N_2O \cdot HCl$ Gefunden: C 68,37; H 8,87; N 8,02 %
Berechnet: C 68,45; H 8,90; N 7,98 %.

Beispiel 9

1-(3-Phenyl-3-cyclohexyl-3-hydroxy-propyl)- Δ^2 -imidazolin-hydrochlorid (Verbindung 23)

- a) Zu einem Gemisch von 3,66g N-Trityl-ethylendiamin und 9,2g Natriumcarbonat in 20ml Butan-1-ol wird eine Lösung von 3g 1-Cyclohexyl-3-chlor-propan-1-ol in 10ml Butan-1-ol zugegeben. Das Gemisch wird über Nacht unter Rückfluß gekocht, danach abgekühlt, mit Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die Lösung wird getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 99:1:0,1) gereinigt und liefert 3,8g 1-Phenyl-1-cyclohexyl-3-(2-tritylamino-ethylamino)propan-1-ol. F. 198°C.

Nach dem oben beschriebenen Verfahren werden auch die folgenden Zwischenprodukte erhalten:

1-Phenyl-1-cyclohexyl-3-(3-tritylamino-propylamino)propan-1-ol, F. 95–100°C. 1-Phenyl-1-cyclohexyl-3-(4-tritylamino-butylamino)propan-1-ol, MS (C. I.): 559 m/e $[M + H]^+$

1-Phenyl-1-cyclohexyl-4-(4-tritylamino-butylamino)butan-1-ol.

- b) Eine Lösung von 1-Phenyl-1-cyclohexyl-3-(2-tritylamino-ethylamino)propan-1-ol in Methanol/Essigsäure 10:1 wird über 10% Palladium auf Kohle bei Atmosphärendruck hydriert. Nach Beendigung der Absorption wird der Katalysator abfiltriert, ethanolisches HCl zugesetzt und das Lösungsmittel abgedampft. Verreiben mit Ether liefert 1-Phenyl-1-cyclohexyl-3-(2-aminoethylamino)propan-1-ol-hydrochlorid. F. 134–147°C.

Nach dem oben beschriebenen Verfahren werden die folgenden Zwischenprodukte ebenfalls erhalten:

1-Phenyl-1-cyclohexyl-3-(3-amino-propylamino)propan-1-ol-hydrochlorid. MS (C. I.): 291 m/e [M + H]⁺

1-Phenyl-1-cyclohexyl-3-(4-amino-butylamino)propan-1-ol-hydrochlorid

1-Phenyl-1-cyclohexyl-4-(4-amino-butylamino)butan-1-ol-hydrochlorid.

c) Ein Gemisch von 0,35 g der freien Base 1-Phenyl-1-cyclohexyl-3-(2-amino-ethylamino)propan-1-ol und 0,13 g

Formamidinacetat in Ethanol wird 2,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Behandlung mit ethanolischem HCl, Abdampfen des Lösungsmittels und Verreiben mit Essigester erhält man 0,2 g 1-(3-Phenyl-3-cyclohexyl-3-hydroxy-propyl)-Δ²-imidazolin.

F. 177 bis 179°C.

MS (C. I.): 287 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₁₈H₂₆N₂O · HCl Gefunden: C 66,66; H 8,40; N 8,71 %

Berechnet: C 66,96; H 8,43; N 8,68 %.

Nach dem oben beschriebenen Verfahren wird auch die folgende Verbindung erhalten:

2-Methyl-1-(3-phenyl-3-cyclohexyl-3-hydroxy-propyl)-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-hydrochlorid (Verbindung 24)

F. 203–205°C

MS (C. I.): 315 m/e [M + H]⁺

Analyse:

C₂₀H₃₀N₂O · HCl Gefunden: C 68,38; H 8,89; N 7,95 %

Berechnet: C 68,45; H 8,90; N 7,98 %.

Die folgenden, nicht einschränkenden Beispiele erfindungsgemäßer pharmazeutischer Zubereitungen werden angegeben:

Beispiel 10

Tabletten

- Wirkstoff 20 mg
- Lactose 247 mg
- Maisstärke 30 mg
- Magnesiumstearat 3 mg

Herstellungsmethode: Wirkstoff, Lactose und Maisstärke werden gemischt und mit Wasser homogen befeuchtet. Nach Sieben der feuchten Masse und Trocknen in einem Plattentrockner wird das Gemisch erneut gesiebt und Magnesiumstearat zugesetzt. Dann wird das Gemisch zu Tabletten von je 300 mg verpreßt. Jede Tablette enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel 11

Kapseln

- Wirkstoff 20 mg
- Lactose 178 mg
- Magnesiumstearat 2 mg

Herstellungsmethode: Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen gemischt und das Gemisch gesiebt und in einer geeigneten Vorrichtung homogen gemischt. Das entstehende Gemisch wird in Hartgelatine kapseln gefüllt (200 mg je Kapsel). Jede Kapsel enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel 12

Gefriergetrocknete Phiolen

- Wirkstoff 10 mg
- Mannitol 50 mg

Herstellungsmethode: Wirkstoff und Mannitol werden in der nötigen Menge Wasser zur Injektion gelöst. Die entstehende Lösung wird filtriert und unter sterilen Bedingungen in Phiolen gefüllt. Die Phiolen werden gefriergetrocknet und mit einem geeigneten Verschluß versehen.

Beispiel 13

Suppositorien

- Wirkstoff 50 mg
- halbsynthetische Fettsäureglyceride 750 mg

Herstellungsmethode: Die halbsynthetischen Fettsäureglyceride werden geschmolzen und der Wirkstoff unter homogenem Rühren zugesetzt. Nach dem Abkühlen auf eine angemessene Temperatur wird die Masse in Suppositorienformen zu je 800 mg gegossen. Jedes Suppositorium enthält 50 mg Wirkstoff.

Beispiel 14

Tropfen zum Einnehmen

- Wirkstoff 10 mg
- Sorbitol 350 mg
- Propylenglycol 200 mg
- Zitronensäure 1 mg
- Natriumcitrat 3 mg
- demineralisiertes Wasser ad 1 ml

Herstellungsmethode: Wirkstoff, Zitronensäure und Natriumcitrat werden in einem Gemisch der nötigen Menge Wasser und Propylenglycol gelöst. Dann wird das Sorbitol zugegeben und die fertige Lösung filtriert. Die Lösung enthält 1 % Wirkstoff und wird durch eine Tropfvorrichtung abgegeben.