



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 663 022 A5

⑤ Int. Cl. 4: C 07 D 403/04
A 61 K 31/495

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

// (C 07 D 403/04, 239:28, 241:04)

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑲ Gesuchsnummer: 991/85

⑦③ Inhaber:
Bristol-Myers Company, New York/NY (US)

⑳ Anmeldungsdatum: 05.03.1985

③① Priorität(en): 06.03.1984 US 586580
18.12.1984 US 683309

⑦② Erfinder:
Yevich, Joseph P., Newburgh/IN (US)
Lobeck, Walter G., jun., Evansville/IN (US)

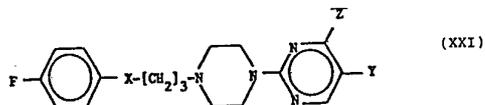
⑳④ Patent erteilt: 13.11.1987

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 13.11.1987

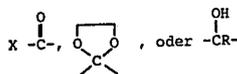
⑦④ Vertreter:
Bovard AG, Bern 25

⑤④ 1-Fluorphenylbutyl-4-(2-pyrimidinyl)piperazin-derivate mit antipsychotischer Aktivität.

⑤⑦ Die neuen Verbindungen der Formel



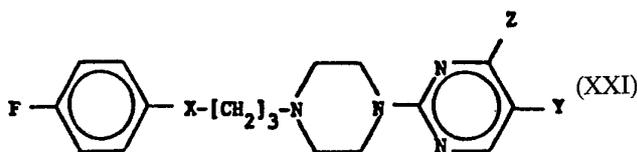
worin



ist und R C₁₋₄-Alkyl, Wasserstoff oder Fluorphenyl bedeuten; Y Halogen oder Wasserstoff ist mit der Massgabe, dass Y nur Halogen bedeutet, wenn X Carbonyl ist und Z Wasserstoff ist; und Z Niederalkoxy oder Wasserstoff ist, und ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze und/oder Hydrate davon, besitzen psychotrope Eigenschaften, insbesondere atypische antipsychotische Eigenschaften von guter Dauer. Auf Grund von vorklinischen Versuchen sind die Verbindungen als wirksame antipsychotische Mittel nützlich, denen jedoch die typischen Nebenwirkungen der Bewegungsstörungen von üblichen solchen Drogen fehlen.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindungen der Formel



worin X $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \end{array}$, oder $\text{CR}-$ ist und R C₁₋₄-Alkyl, Was-

serstoff oder Fluorphenyl bedeuten; Y Halogen oder Wasserstoff ist mit der Massgabe, dass Y nur Halogen bedeutet, wenn X Carbonyl ist und Z Wasserstoff ist; und Z Niederalkoxy oder Wasserstoff ist, und ihre pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze und/oder Hydrate davon.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin X $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$ ist und Y Halogen bedeutet.

3. 1-(4-Fluorphenyl)-4-[4-(5-fluor-2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butanon-hydrochlorid als Verbindung nach Anspruch 2.

4. Verbindung nach Anspruch 1, worin X $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \end{array}$ ist und

Y Halogen bedeutet.

5. 5-Fluor-2-[4-[3-[2-(4-fluorphenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl]-1-piperazinyl]pyrimidin-hydrochlorid als Verbindung nach Anspruch 4.

6. Verbindungen nach Anspruch 1, worin X -CHOH- ist und Y Halogen bedeutet.

7. 4-(5-Bromo-2-pyrimidinyl)- α -(4-fluorphenyl)-1-piperazinbutanol-hydrochlorid als Verbindung nach Anspruch 6.

8. 4-(5-Chlor-2-pyrimidinyl)- α -(4-fluorphenyl)-1-piperazinbutanol-hydrochlorid als Verbindung nach Anspruch 6.

9. 4-(5-Fluor-4-methoxy-2-pyrimidinyl)- α -(4-fluorphenyl)-1-piperazinbutanol-hydrochlorid als Verbindung nach Anspruch 6.

10. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 6, worin Y Fluor bedeutet.

11. 4-[4-[5-Fluor-2-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-1-(4-fluorphenyl)butanol oder das Hydrochlorid davon als Verbindungen nach Anspruch 10.

12. (-)- α -(4-Fluorphenyl)-4-(5-fluor-2-pyrimidinyl)-1-piperazinbutanol-hydrat als Verbindung nach Anspruch 10.

13. (+)- α -(4-Fluorphenyl)-4-(5-fluoro-2-pyrimidinyl)-1-piperazinbutanol-hydrat als Verbindungen nach Anspruch 10.

14. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 11 als Mittel gegen unerwünschte psychotische Zustände bei Mensch und Säugetier.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung in Einheitsdosisform, die für die systemische Verabreichung an Menschen oder Säugetiere geeignet ist, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen pharmazeutischen Träger und 1-500 mg einer Verbindung der Formel XXI nach einem der Ansprüche 1-13 enthält.

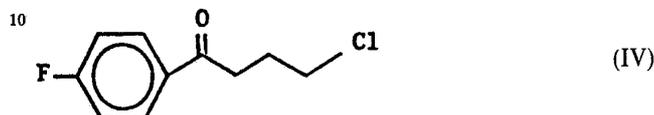
16. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel XXI 4-[4-[5-Fluor-2-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-1-(4-fluorphenyl)-butanol oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz ist.

2

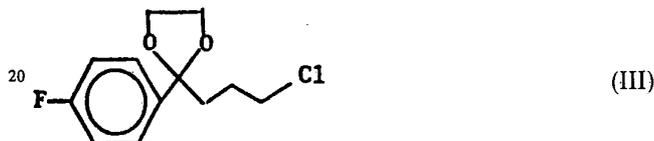
17. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel XXI, worin X $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \end{array}$ ist, Z Wasserstoff bedeutet und Y

die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt, dadurch gekennzeichnet, dass

a) γ -Chlor-p-fluorbutyrophenon der Formel

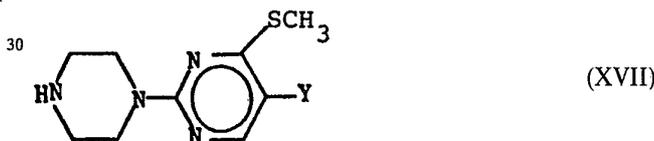


mit Ethylenglykol umgesetzt wird, wobei γ -Chlor-p-fluorbutyrophenon-ethylenketal der Formel

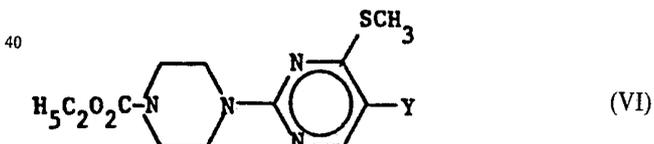


erhalten wird,

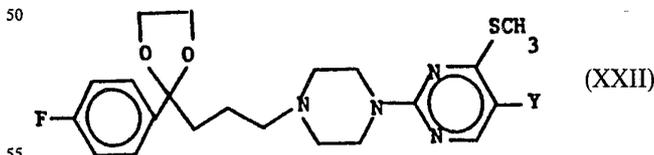
b) die im Schritt a) erhaltene Verbindung der Formel III mit 2-(1-Piperazinyl)-4-methylthio-5-Y-pyrimidin der Formel



umgesetzt wird, wobei die Verbindung der Formel XVII durch Abspaltung der Carboethoxygruppe aus 2-(1-Carboethoxypiperazin-4-yl)-4-methylthio-5-Y-pyrimidin der Formel



erhalten worden ist, wobei 2-[4-[3-[2-(4-Fluorphenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl]-1-piperazinyl]-4-methylthio-5-Y-pyrimidin der Formel



gebildet wird, und

c) die im Schritt b) erhaltene Verbindung der Formel XXII mit Raney Nickel behandelt wird.

18. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel XXI, worin X $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \end{array}$ ist und Z Alkoxy bedeutet und Y

wie im Anspruch 1 definiert ist, dadurch gekennzeichnet, dass

a) γ -Chlor-p-fluorbutyrophenon der Formel IV mit Ethylenglykol umgesetzt wird, wobei γ -Chlor-p-fluorbutyro-

phenon-ethylenketal der Formel III erhalten wird,

b) die gemäss Schritt a) erhaltene Verbindung der Formel III mit 2-(1-Piperazinyl)-4- methylthio-5-Y- pyrimidin der Formel XVII, gebildet durch Abspaltung der Carbethoxygruppe aus 2-(1-Carbethoxypiperazin-4- yl)-4- methylthio-5-Y- pyrimidin der Formel VI umgesetzt wird, wobei 2-[4-[3-[2-(4- Fluorphenyl)-1,3-dioxolan-2- yl]propyl]-1- piperazinyl]-4- methylthio]-5-Y- pyrimidin der Formel XXII erhalten wird und

c) die im Schritt b) erhaltene Verbindung mit einem niederen Alkoxid umgesetzt wird.

19. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel XXI, worin X -C(O)- ist, Y und Z die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 17 oder 18

eine Verbindung der Formel XXI herstellt, worin X 

ist und Z Wasserstoff bzw. Niederalkoxy bedeutet, und

d) die cyclische Ketalgruppe in einem sauren Medium hydrolysiert.

20. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel XXI, worin X -CH(OH)- ist und Y und Z die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 19 eine Verbindung der Formel XXI herstellt, worin X -C(O)- ist und Z Wasserstoff oder Niederalkoxy bedeutet, und die erhaltene Verbindung mit Natriumborhydrid umsetzt.

21. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel XXI, worin X -C(OH)(R)- ist, R C₁₋₄-Alkyl oder Fluorphenyl bedeutet und Y und Z die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 19 eine Verbindung der Formel XXI herstellt, worin X -C(O)- ist, und die erhaltene Verbindung mit einem entsprechenden Grignard-Reagens umsetzt.

22. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass 5-Fluor-2-[4-[3-[2-(4-fluorphenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]-propyl]-1-piperazinyl]-pyrimidin- hydrochlorid hergestellt wird.

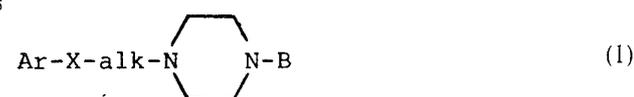
23. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass 1-(4-Fluorphenyl)-4-[4-(5-fluor-2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butanon, 1-(4-Fluorphenyl)- 4-[4-(5-chlor-2-pyrimidinyl)-1- piperazinyl]butanon, 1-(4-Fluorphenyl)-4-[4-(5-brom-2- pyrimidinyl)-1- piperazinyl]butanon, 1-(4-Fluorphenyl)- 4-[4-(5-iod-2- pyrimidinyl)-1- piperazinyl]butanon oder die Hydrochloride davon hergestellt werden.

24. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass 4-[4-[5-Fluor-2- pyrimidinyl]-1- piperazinyl]-1-(4-fluor-phenyl)butanol, 4-[4-[2-Pyrimidinyl]- 1-piperazidinyl]-1-(4-fluor- phenyl)butanol, 4-[4-[5-Brom-2- pyrimidinyl]-1- piperazinyl]-1- (4-fluor-phenyl)butanol, 4-[4-[5-Jod-2- primidinyl]-1- piperazinyl]-1- (4-fluor-phenyl)butanol, 4-(5-Fluor-4- methoxy-2- pyrimidinyl)-δ-(4- fluorphenyl)-1- piperazinbutanol oder ihre Hydrochloride oder (-)-α-(4-Fluorphenyl)-4- (5-fluor-2-pyrimidinyl)- 1-piperazinbutanol- hydrat hergestellt werden.

25. Verfahren nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, dass α,α-Bis-(4-fluorphenyl)-4-(5- fluor-2-pyrimidinyl)-1-piperazinbutanol, α,α-Bis-(4-fluorphenyl)-4-(2-pyrimidinyl)- 1-piperazinbutanol, 4-[4-(5-Fluor- 2-pyrimidinyl)- 1-piperazinyl]-2-(4-fluorphenyl)hexan-3-ol oder ihre Hydrochloride hergestellt werden.

azinderivate, worin ein Substituent Pyrimidin-2-yl ist, das vorzugsweise in seiner 5-Stellung durch Halogen substituiert ist, und der andere Substituent eine Alkylkette mit 4 C-Atomen ist, und endständig eine 4-Fluorphenylgruppe trägt. 5 Der terminale Kohlenstoff ist ebenfalls an ein Sauerstoffatom gebunden, welches entweder zu einer Carbonyl-, Carbinol- oder Ketal-Gruppe gehört. Zusätzlich kann das terminale C-Atom als Substituent eine Niederalkylgruppe oder einen zweiten 4-Fluorphenylring tragen. Die Verbindungen 10 zeigen medikamentöse und biologische Aktivitäten. Die Erfindung bezieht sich ebenfalls auf die Herstellung dieser Verbindungen.

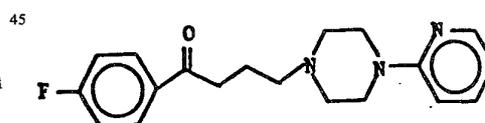
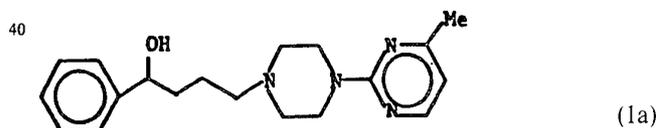
Zum Stand der Technik gehören die Verbindungen der Formel



worin Ar Phenyl, X Carbonyl oder Carbinol, alk eine Alkylkette und B einen Heterocyclus bedeuten. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können den antipsychotischen Butyrophenonverbindungen und Carbinolderivaten als verwandt klassiert werden. In diesem Zusammenhang 25 wird der Stand der Technik dargelegt im Kapitel 56 von «Burger's Medicinal Chemistry», 4th Edition, Part III, M.E. Wolff, Editor, John Wiley & Sons, New York (1981) S. 917-928.

Der nächstliegende Stand der Technik jedoch scheint in einer Serie von drei Patenten von Janssen enthalten zu sein, die sich auf 1-Butyl-4-heteroaryl-piperazin-Verbindungen beziehen, und die unter anderen Wirkungen beruhigende Eigenschaften für das Zentralnervensystem besitzen.

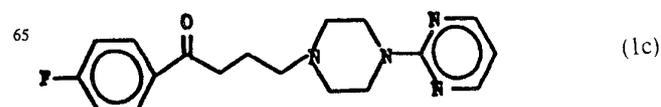
In der US-PS 2 979 508, erteilt am 11. April 1961, wird eine Reihe von Verbindungen beschrieben, in welchen Ar 35 substituiertes Phenyl ist, X Carbonyl oder Carbinol ist, Alk C₁₋₆-Alkylen und B 2-Pyrimidinyl oder 2-Pyridinyl darstellt. Die Verbindungen 1a und 1b wurden einzeln erwähnt.



50 (1b) ist ebenfalls als Azaperon bekannt und wird klinisch als antipsychotisches Mittel eingesetzt.

Es findet sich jedoch keine Offenbarung eines Halogensubstituenten am Pyrimidinring und eine Fluorphenylbutanolkette, gekoppelt mit einem Pyrimidinylpiperazinrest ist ebenfalls nicht erwähnt.

In der US-PS 2 985 657, erteilt am 23. Mai 1961, wird eine Reihe von Butyrophenonen beschrieben, worin Ar Halogenphenyl, X Carbonyl und Alk C₁₋₄-Alkylen bedeuten und B für Pyrimidinyl und Chlorpyridazinyl unter anderen Heterocyclen steht. Ausdrücklich erwähnt werden die folgenden zwei Verbindungen der Formeln 1c und 1d.

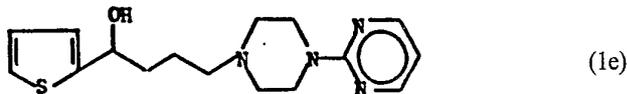


Die Erfindung bezieht sich auf 1,4-disubstituierte Piper-



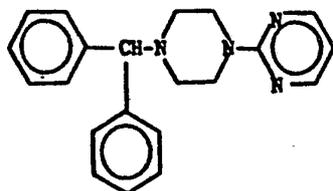
Die Verbindung der Formel 1c wird ebenfalls in der DE-Offenlegungsschrift 2 053 759 vom 27. Mai 1971 beschrieben. Wiederum werden keine halogenierten Pyrimidinylringe beschrieben oder beansprucht.

In der US-PS 2 973 360, erteilt am 28. Februar 1961, wird eine Reihe von Verbindungen offenbart, die eine beruhigende Wirkung auf das zentrale Nervensystem aufweisen, und in welchen Ar 2-Thienyl ist, X Carbonyl oder Carbinol bedeutet, Alk C₂-C₃-Alkylen darstellt und B 2-Pyrimidinyl oder 2-Pyridyl ist. Die am nächsten liegende Verbindung, die in diesem Patent als Beispiel belegt und beansprucht wird, weist die nachstehende Struktur 1e auf.

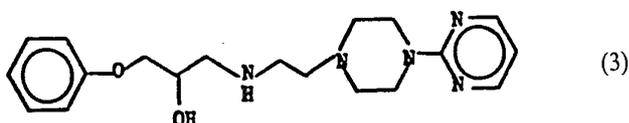


Die nachstehend zitierten Dokumente beschreiben Verbindungen, die trotz ihrer Verwandtschaft mit den neuen erfindungsgemässen Verbindungen von geringerer Wichtigkeit sind.

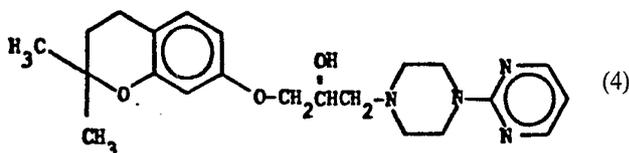
Regnier et al, US-PS 3 299 067, erteilt am 17. Januar 1967, offenbart Verbindungen, die einen Rest des Benzyltyps aufweisen, der an das 2-Pyrimidinylpiperazin gebunden ist. Ein spezifisches Beispiel dieser Reihe, welche als nützlich als periphere Vasodilatoren, analgetische und entzündungshemmende Mittel bezeichnet werden, zeigt die nachstehende Struktur (2).



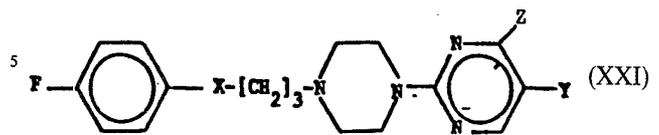
In der US-PS 3 808 210 von Regnier et al, erteilt im April 1974 bezieht sich auf eine Reihe von antihypertensiven Aryloxypropanolamin-Verbindungen, die einen Pyrimidinylpiperazinrest aufweisen, wie dies in der Formel (3) dargestellt ist. Diese Verbindungen sind jedoch keine Butyrophenone oder Derivate davon.



In der US-PS 4 316 899 von Markwell, erteilt am 23. Februar 1982, bezieht sich auf eine andere Reihe von antihypertensiven Aryloxypropanolamin-Verbindungen, die einen Pyrimidinylpiperazinrest aufweisen und beispielsweise durch die folgende Struktur (4) verkörpert werden.



Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen der Formel



worin X-C(=O)- (Carbonyl) oder CR (Carbinol) bedeutet, und R C₁₋₄-Alkyl, Wasserstoff oder Fluorphenyl bedeutet, Y Wasserstoff oder Halogen ist mit der Massgabe, dass Y nur Halogen bedeutet, wenn X Carbonyl und Z Wasserstoff ist; und Z Wasserstoff oder Niederalkoxy bedeutet, oder pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze und/oder Hydrate davon.

Hierin steht der Ausdruck Halogen für Chlor, Brom, Jod und vorzugsweise Fluor. Bevorzugte erfindungsgemässe Verbindungen sind diejenigen, worin X Carbinol bedeutet und R für Wasserstoff steht und Y die Bedeutung Fluor hat. In den besonders bevorzugten Verbindungen bedeutet X -C(OH)H- und Y Fluor.

In der vorliegenden Erfindung werden Stereoisomere wie auch optische Isomere umfasst, z.B. Mischungen von Enantiomeren sowohl als auch individuelle Enantiomere und Diastereomere, welche konsequenter Weise als Folge der strukturellen Asymetrie in den Carbinolverbindungen der vorliegenden Reihe auftreten. Die Auftrennung der einzelnen Isomeren kann durch Anwendung von verschiedenen Methoden durchgeführt werden, welche dem Fachmann wohlbekannt sind.

Für die medizinische Verwendung werden die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze bevorzugt, deren Anionen einen nicht merklichen Anteil an die Toxizität oder pharmakologische Aktivität des organischen Kations beiträgt. Die Säureadditionssalze werden entweder durch Umsetzung mit einer organischen Base der Struktur XXI mit einer organischen oder anorganischen Säure erhalten, vorzugsweise durch Kontakt in Lösung oder bei einer der Standardmethoden, die in der Literatur, die jedem Fachmann zugänglich ist, erläutert sind. Beispiele von nützlichen organischen Säuren sind Carbonsäure, wie Malein-, Essig-, Wein-, Propion-, Fumar-, Isethion-, Bernstein-, Embon-, Cyclohexylsulfamin- und Pivalinsäure; verwendbare anorganische Säuren sind Halogenwasserstoffsäuren, wie HCl, HBr, HI; Schwefelsäure, Phosphorsäure und dgl.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind nützliche pharmakologische Wirkstoffe mit psychotropen Eigenschaften. In dieser Hinsicht üben nicht-toxische Dosen eine selektive Wirkung auf das Zentralnervensystem aus und sind als neuroleptische (antipsychotische) Wirkstoffe von besonderem Interesse. Wie von anderen Antipsychotika bekannt, rufen die Verbindungen der Formel XXI gewisse Reaktionen hervor, wenn sie in vivo und in vitro pharmakologischen Testsystemen unterworfen werden, von welchen wohlbekannt ist, dass sie in Wechselwirkung mit der Erleichterung von Symptomen von akuten und chronischen Psychosen beim Menschen stehen. Die nachstehenden in vivo Testsysteme sind erläuternd für übliche Tests, welche verwendet werden, um psychotrope Wirkstoffe zu klassieren und von einem nicht spezifischen CNS (Zentralnervensystem) Depressivum zu unterscheiden und ihre Verantwortlichkeit für potentielle Nebenwirkungen, wie cataleptische Aktivität, zu bestimmen.

Tabelle 1

In vivo Tests, die zur Wertbestimmung der Verbindungen der Formeln XXI verwendet werden.

1. Bedingte Vermeidungsantwort (Conditioned Avoidance Response CAR): Messung der tranquilisierenden Aktivität, wie bestimmt durch ihre Verminderung der Vermeidungsantwort auf elektrischen Schock bei dressierten befestigten Ratten. Vgl. Albert, «Pharmacologist», 4, 152 (1962); Wu et al., «J. Med. Chem.», 12, 876–881 (1969).

2. Hemmung von Apomorphin-induzierter (APO) Stereotypie: Abschätzung der Blockierung der dopaminergen Aktivität in Ratten, gemessen durch Verminderung des Verhaltenssyndroms, verursacht durch den Dopamin-Antagonisten Apomorphin. Vgl. Janussen et al. «Arzneimittel. Forsch.», 17, 841 (1966).

3. Catalepsie: die drogeninduzierte Catalepsie in Ratten lässt potentielle extrapyramidale Symptome (EPS) beim Menschen voraussagen. Vgl. Costall et al., «Psychopharmacologia», 34, 223–241 (1974); Berkson, «J. Amer. Statist. Assoc.», 48, 565–599 (1953).

4. Catalepsie-Umkehr: Messung der Fähigkeit einer Droge die neuroleptisch induzierte Catalepsie bei der Ratte umzukehren.

5. Hemmung der Norepinephrin-Lethalität: Die medikamentöse Hemmung der Letalität von noradrenergischen Norepinephrin-Drogen zeigt die α_1 -adrenerische Blockierung an.

6. Der Sidmann-Vermeidungstest: Der Test sagt die antipsychotische Aktivität voraus, wenn das Vermeidungsverhalten des Tieres ausgelöst, ohne Beeinträchtigung seines Fluchtverhaltens. Vgl. Hill und Tedeschi «An Introduction to Psychopharmacology», Reck and Moore (Herausgeber), Raven Press, New York, 1971, S. 276.

Butyrophenone, wie Haloperidol, und die meisten Derivate davon, die wirksam für die Behandlung von Schizophrenie sind, sind ebenfalls wirkungsvolle dopaminergische Antagonisten. Die therapeutische Nützlichkeit dieser Verbindungen wird jedoch gefährdet durch ernsthafte Nebenwirkungen, insbesondere Bewegungsstörungen. Die Kurzzeitverwendung von Butyrophenonen zeigt häufig Parkinsonismus ähnliche extrapyramidale Nebenwirkungen (EPS), während ihre chronische Verabreichung ernsthafte und häufig irreversible Syndrome von tardiver Dyskinasie bewirken kann. Während im allgemeinen die erfindungsgemässen Verbindungen bei Dosierungsgraden weit unter denjenigen, die eine Katalepsie induzieren, eine signifikante antipsychotische Aktivität aufweisen, zeigen gewisse repräsentative Glieder dieser Reihe ebenfalls Katalepsie verminderte Wirkungen, welche eine Voraussage, dass die Verbindungen frei von EPS-Belastungen sind, zulassen.

Weitere Angaben über die psychotrope Aktivität und Spezifität der erfindungsgemässen Verbindungen können der bekannten Rezeptor-Bindungsmethodologie des Zentralnervensystems entnommen werden. Es wurden gewisse Verbindungen (im allgemeinen als Liganden bezeichnet) gefunden, welche sich vorzugsweise an spezifische hochaktive Zentren im Gehirngewebe binden, die für psychotrope Aktivität oder für potentielle Nebenwirkungen verantwortlich sind. Die Hemmung der Bindung von radiomarkierten Liganden zu solchen spezifischen hochaffinen Zentren wird als Mass für die Beeinträchtigung entsprechender Zentralnervensystemfunktionen oder die Verursachung von Nebenwirkungen in vivo betrachtet. Dieses Prinzip wird in den nachstehenden beispielsweise Versuchen verwendet.

Tabelle 2

In vitro Radiorezeptor-Bindungsversuche für die Wertbestimmung von Verbindungen der Formel XXI

Rezeptor-Bindungs-test	Referenzen
5 Dopamin	Burt et al., «Molec. Pharmacol.», 12, 800 (1976); «Science», 196, 326 (1977); Creese et al., «Science», 192, 481 (1976).
10 Cholinergisch	Yamamura et al., «Proc. Natn. Acad. Sci.», USA, 71, 1725 (1974).
Alpha-Rezeptor	Crews et al., «Science» 202, 322 (1978); Rosenblatt et al., «Brain Res.», 160, 186 (1979); U'Prichard et al., «Science», 199, 197 (1978); U'Prichard et al., «Molec. Pharmacol.», 13, 454 (1977).
15 Serotonin Typ 2	Peroutka und Snyder, «Molec. Pharmacol.», 16, 687 (1979).
20	

Gemäss dem pharmakologischen Profil, das durch alle der vorgenannten Tests erstellt wurde, weisen die erfindungsgemässen Verbindungen ein vielversprechendes antipsychotisches Potential auf, indem sie verhältnismässig wirksam sind in normierten Tests für die bedingte Vermeidungsantwort, im Sidman-Vermeidungstest und im Test für die Hemmung der apomorphen Stereotypie und orale ED₅₀ Werte von ≤ 100 mg/kg Körpergewicht in allen diesen drei Tests aufweisen. Aktivität in all diesen Tests wird als vielversprechend für das antipsychotische Potential beim Menschen betrachtet. Betreffend Nebenwirkungen sind die erfindungsgemässen Verbindungen unwirksam bei der Erzeugung von Katalepsie oder α -Blockierung auf Grund der oralen ED₅₀ Werte, die > 100 mg/kg sind. Es ist noch bedeutsamer, dass die bevorzugten erfindungsgemässen Verbindungen die Fähigkeit aufweisen, die Katalepsie umzukehren, mit ED₅₀ Werten von ≤ 20 mg/kg, wenn sie oral verabreicht werden. Überraschenderweise zeigen die bevorzugten erfindungsgemässen Verbindungen eine sehr kleine Aktivität bei der Hemmung von [³H]Spiperon-Bindung auf Grund der IC₅₀ Werte von > 1000 nm. Dieser Mangel an Wirksamkeit bei der dopaminergischen Bindung dieser Verbindungen im striatalen Gewebe, gekoppelt mit einer bedeutsamen Wirksamkeit beim bedingten Vermeidungstest und bei der Hemmung der apomorphen Stereotypie lässt schliessen, dass die vorliegenden erfindungsgemässen Verbindungen untypische antipsychotische Mittel darstellen.

Die besonders bevorzugte Verbindung der vorliegenden Erfindung (X = -CHOH-, Y = F und Z = H, bezeichnet als MJ 14 802) ist im wesentlichen inaktiv bei den serotonergischen, α -adrenerischen, cholinergischen, GABA und Opiat-Bindungscentren. Die Dauer der Wirkung von MJ 14 802 bei der Hemmung von CAR und Apomorphin-Stereotypie betrug > 7 bzw. 4 h, wie ermittelt wurde. Im Gegensatz dazu wurde die CAR-Aktivität des Fluoranalogen von MJ 14 802 (Y = H) nach 3 h eingebüsst.

Tabelle 3 zeigt einen Vergleich der biologischen Profile von MJ 14 802 mit denjenigen der Normreferenzdrogen Thioridazin und Clozapin. Auf Basis der Testdaten der bedingten Vermeidungsantwort und der Hemmung der Apomorphin-Stereotypie wird erwartet, dass die vorliegenden Verbindungen in gleicher Weise wie der Referenzwirkstoff Clozapin als antipsychotische Wirkstoffe eingesetzt werden können.

Tabelle 3
Vergleich der biologischen Daten für Thioridazin, Clozapin und MJ 14 802

Test	Thioridazin	Clozapin	MJ 14 802
CAR	126,0	24,0	26,4
ED ₅₀ , mg/kg, p.o.			
Hemmung der APO-Stereotypie	280,0	49,2	33,0
ED ₅₀ , mg/kg, p.o.			
Hemmung der NE Lethalität	2,2	3,5	> 100
ED ₅₀ , mg/kg, p.o.			
Catalepsie	45,2	> 200	> 100
ED ₅₀ , mg/kg, p.o.			
Catalepsie Umkehr	I	I	16,9
ED ₅₀ , mg/kg, p.o.			
DA Bindung (gegen [³ H]Spip.)	67	569	6400
IC ₅₀ , nm			
α ₁ Bindung (gegen [³ H]WB4101)	65	62	520
IC ₅₀ , nm			
Muscarinische cholinergische Bindung, IC ₅₀ , nm	106	91	> 1000

I = Inaktiv

Wie ersichtlich scheint MJ 14 802 ein wirksames atypisches Antipsychotikum zu sein. In dieser Hinsicht weist es in den in vivo Tests eine Wirksamkeit und Wirkungsdauer auf, die eine antipsychotische Wirksamkeit voraussagt. Einmalige Aspekte dieser Verbindungen umfassen ihre sehr schwache Dopamin-Rezeptorbindung und die Tatsache, dass sie nicht nur keine Catalepsie umfassen, sondern ebenfalls die neuroleptisch induzierte Catalepsie umkehrt. Überdies fehlen MJ 14 802 anticholinergische und α₁-adrenergische Aktivitäten; eine oder beide dieser Aktivitäten tragen zu Nebenwirkungen bei, die allen vermarkteten und experimentellen antipsychotischen Drogen eigen sind.

Zusammenfassend zur vorhergehenden Diskussion weisen die erfindungsgemässen Verbindungen psychotrope Eigenschaften auf, die sie besonders für ihre Verwendung als Neuroleptika (antipsychotische Drogen) geeignet machen. Demzufolge sind die erfindungsgemässen Verbindungen geeignet für die Verbesserung eines psychotischen Zustandes bei Mensch und Säugetier, indem die Verbindungen der Formel XXI oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon verabreicht wird. Die Verabreichung und die Dosierungsformen der Verbindungen der Formel XXI entsprechen denjenigen für die Referenz-Verbindung Clozapin, vgl. «The Merck Index», 10. Aufl. (1983) S. 344 und die darin angeführten Referenzen. Auf Basis von Tierversuchen trägt die wirksame orale Dosis voraussichtlich 2–50 mg/kg und die wirksame parenterale Dosis kann als tiefer erwartet werden, im Bereich von 0,05–1 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem die Dosierung und die Dosierungsdiät in jedem Fall vorsichtig eingestellt werden muss, unter Verwendung der Untersuchungsergebnisse und unter Berücksichtigung des Alters, Gewichts und Bedingung des Recipienten, des Weges der Verabreichung und der Natur und der Ernsthaftigkeit der Krankheit, beträgt die tägliche Dosis im allgemeinen 0,05–10 mg/kg, vorzugsweise 0,1–2 mg/kg, wenn parenteral verabreicht und 1–50 mg/kg, vorzugsweise 2–30 mg/kg bei oraler Verabreichung. Unter gewissen Umständen kann ein genügender therapeutischer Effekt erzielt werden bei Verabreichung von tieferen Dosen, während unter anderen Umständen höhere Dosen erforderlich sind.

Der Ausdruck «systemische Verabreichung» bezieht sich in der vorliegenden Beschreibung auf orale, rectale und parenterale (d.h. intramuskuläre, intravenöse und subkutane) Wege. Die erfindungsgemässe Verbindung wird vorzugsweise oral verabreicht, was eine höhere Quantität Wirkstoff er-

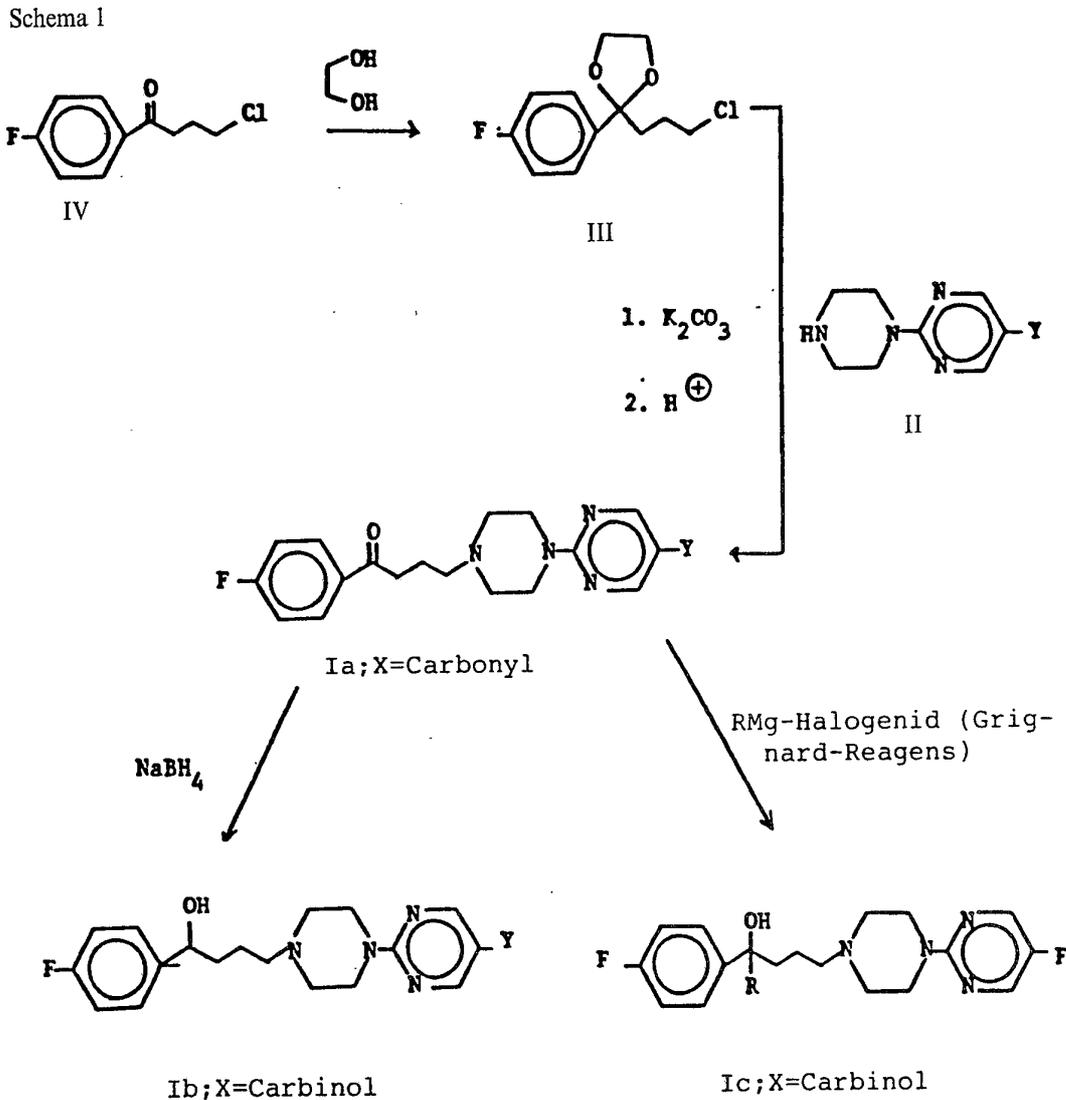
fordert, um die gleiche Wirkung einer kleineren Menge parenteral verabreichten Wirkstoffes zu erzielen. In Übereinstimmung mit einer guten klinischen Praxis werden die erfindungsgemässen Verbindungen vorzugsweise in einem Konzentrationsgrad eingesetzt, welcher wirksame neuroleptische (antipsychotische) Wirkungen erzielt, jedoch frei von schädlichen oder unerwünschten Nebenwirkungen ist.

Therapeutisch werden die erfindungsgemässen Verbindungen als pharmazeutische Zusammensetzungen eingesetzt, die eine wirksame antipsychotische Menge einer Verbindung der Formel XXI oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthalten. Pharmazeutische Zusammensetzungen für die Erzielung solcher Behandlungen enthalten kleinere oder grössere Anteile, d.h. 95–0,5% mindestens einer erfindungsgemässen Verbindung in Kombination mit einem pharmazeutischen Träger, wobei dieser Träger einen oder mehrere feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungsadjuvantien enthält, die nicht-toxisch, inert und pharmazeutisch annehmbar sind. Solche pharmazeutische Zusammensetzungen liegen vorzugsweise in Einheitsdosisform vor, d.h. in physikalisch getrennten Einheiten die eine vorbestimmte Menge Wirkstoff enthalten, die einen Bruchteil oder ein mehrfaches der Dosis darstellt, wie sie für die Erzeugung der gewünschten therapeutischen Reaktion bestimmt worden ist. Die Dosierungseinheiten können einerseits 1, 2, 3, 4 oder mehrere Einheitsdosen oder andererseits 1/2, 1/3 oder 1/4 einer Einheitsdosis enthalten. Eine Einheitsdosis enthält vorzugsweise einen Anteil, der genügt, um den gewünschten therapeutischen Effekt nach der Verabreichung in einer Anwendung oder bei mehreren Dosierungseinheiten gemäss der vorbestimmten Dosierung zu erzielen, üblicherweise eine ganze, halbe, drittel oder viertel Tagesdosis, für die 1-, 2-, 3- oder 4-malige tägliche Verabreichung. Es können ebenfalls andere therapeutische Mittel vorhanden sein. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die 1–500 mg Wirkstoff pro Einheitsdosis enthalten, werden bevorzugt und üblicherweise als Tabletten, Pillen, Kapseln, Pulver, wässrige oder ölige Suspensionen, Sirupe, Elixiere und wässrige Lösungen zubereitet. Bevorzugte orale Zusammensetzungen liegen in Form von Tabletten oder Kapseln vor und können übliche Hilfsstoffe enthalten, wie Bindemittel (z.B. Sirupe, Acacia, Gelatine, Sorbit, Tragacanth oder Polyvinylpyrrolidon), Füllstoffe (z.B. Lactose, Zucker, Maisstärke, Kalziumphosphat, Sorbit oder Glycin), Schmiermittel (z.B.

Magnesiumstearat, Talk, Polyethylenglykol oder Siliciumdioxid), Sprengmittel (z.B. Stärke) und Netzmittel (z.B. Natriumlaurylsulfat). Lösungen oder Suspensionen von Verbindungen der Formel XXI mit konventionellen pharmazeutischen Trägern werden für parenterale Zusammensetzungen verwendet, wie eine wässrige Lösung für die intravenöse Injektion oder eine ölige Suspension für die intramuskuläre Injektion. Solche Zusammensetzungen mit der gewünschten Klarheit, Stabilität und Verträglichkeit für den parenteralen Verbrauch werden erhalten durch Auflösen von 0,1–10 Gew.-% der aktiven Verbindung in Wasser oder einem Vehi-

kulum, das aus einem mehrwertigen aliphatischen Alkohol, wie Glycerin, Propylenglykol und Polyethylenglykolen oder Mischungen davon, besteht. Die Polyethylenglykole bestehen aus Mischungen von nicht-flüchtigen, üblicherweise flüssigen, Polyethylenglykolen, die sowohl in Wasser und organischen Lösungsmitteln löslich sind und welche Molekulargewichte von 200–1500 aufweisen.

Verfahren für die Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen der Formel XXI, worin Z Wasserstoff bedeutet, werden durch das nachstehende Schema 1 dargestellt.



Wie im Schema 1 dargestellt, wird ein 5-Y-substituiertes 1-Pyrimidin-2-yl-piperazin (II) alkyliert mit γ -Chlorketal (III), hergestellt aus handelsüblichem Keton IV in Gegenwart von K_2CO_3 , wobei nach anschließender saurer Aufarbeitung das Ketonprodukt Ia erhalten wird (X = Carbonyl). Die Behandlung von Ia mit $NaBH_4$ in Ehtanol ergibt sekundäre Carbinole Ib (X = Carbinol) in 50–70%iger Ausbeute. Die Umsetzung von Ia mit Grignard-Reagens ergibt entsprechende tertiäre Carbinole Ic. Im vorstehenden Schema sind R und Y wie vorher definiert.

Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel Ia schliesst Reaktionsbedingungen ein, die üblicherweise verwendet werden zur Herstellung von tertiären Aminen durch Alkylierung von sekundären Aminen. Demzufolge werden die Verbindungen der Formel Ia erhalten durch

Umsetzung von zweckmässigen Zwischenprodukten II und III in einem inerten Reaktionsmedium bei Temperaturen von 50–200 °C in Gegenwart einer geeigneten Base als Säurebindungsmittel. Zweckmässige, anorganische und organische Bindemittel für Säuren umfassen tertiäre Amine, Alkali- und Erdalkalimetallcarbonate, Bicarbonate oder Hydride mit Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat sind besonders bevorzugt. In der vorliegenden Beschreibung bezieht sich der Ausdruck «inertes Reaktionsmedium» auf jedes protische oder aprotische Lösungs- oder Verdünnungsmittel, welches die Reaktion nicht in merklicher Weise beeinflusst. In dieser Hinsicht ist Acetonitril ein besonders bevorzugtes Lösungsmittel, durchgeführt unter Rückflusstemperatur. Befriedigende Ausbeuten der Erfindungen werden erhalten in Reaktionszeiten im Bereich von 2–24 h. Die Verbindungen der

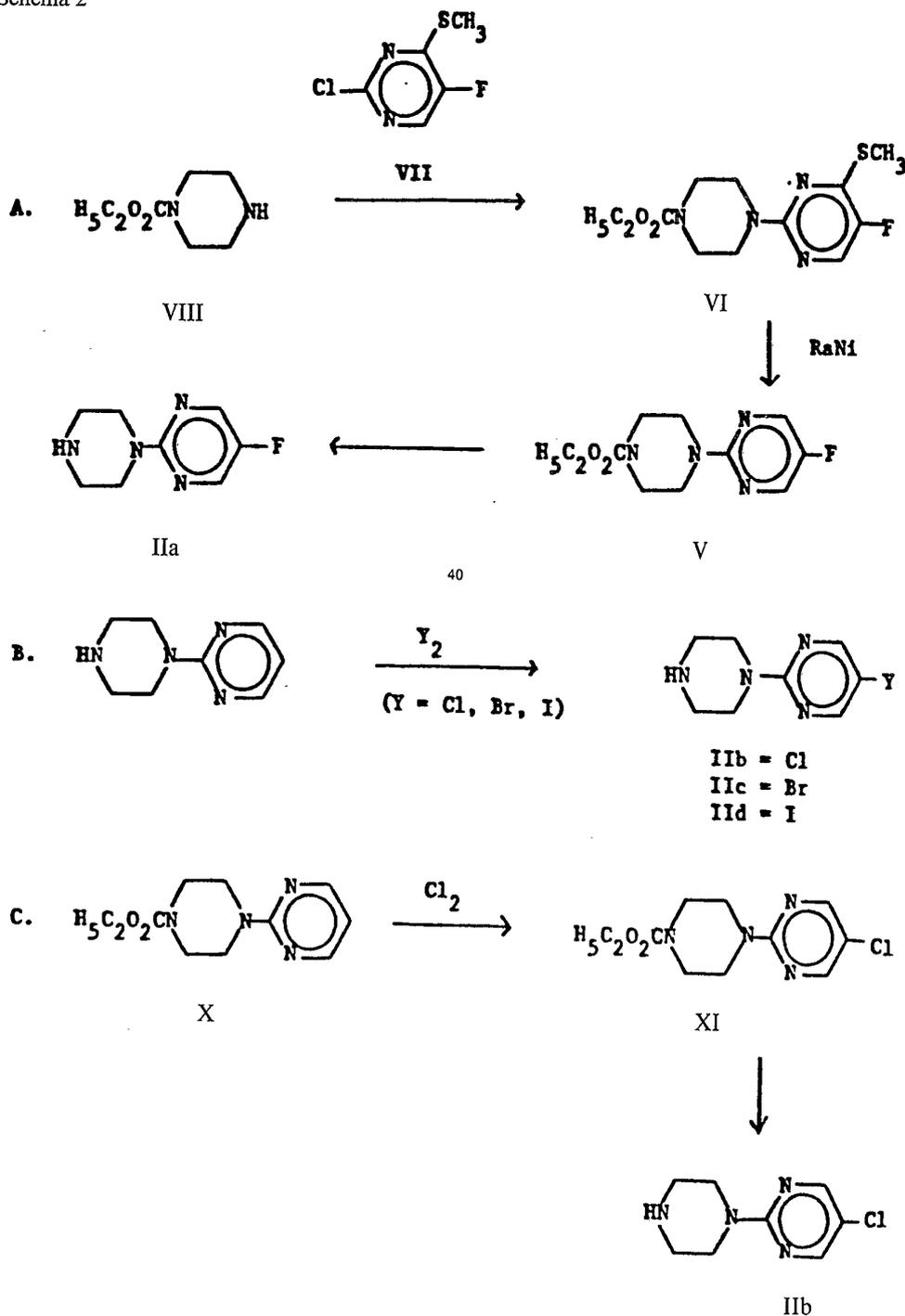
Formel Ia können durch Umkristallisationstechniken erhalten werden, ausgeführt in üblichen Lösungsmedien, wie Acetonitril, Isopropanol, Methanol, Ethanol und/oder durch andere übliche Methoden, wie Chromatographie, unter Verwendung von Silicagelsäulen mit Mischungen von Chloroform und Alkanolen, Dimethanol und Ethanol als Elutionsmittel. Es ist für den Fachmann der synthetischen Chemie üblich, dass das Zwischenprodukt III eine Ketalfunktion am Kohlenstoffatom aufweist, das mit dem para-Fluorphenylrest verbunden ist. Die Ketalfunktion dient in diesem Fall als Schutzgruppe für die ursprüngliche Carbonylgruppe. Im Anschluss an den Alkylierungsschritt kann mit einer milden Säurebehandlung, vorzugsweise durch HCl die Ketalgruppe glatt abgespalten werden, wobei die Carbonylfunktion erhalten wird.

Die Reduktion von Ia wird durchgeführt unter Verwen-

dung einer alkoholischen Aufschlämmung von Natriumborhydrid, wobei als Alkohol vorzugsweise Ethanol eingesetzt wird, wobei das sekundäre Carbinolprodukt Ib erhalten wird. Das tertiäre Carbinolprodukt Ic wird üblicherweise aus dem Carbonylprodukt Ia erhalten, indem mit einem entsprechenden Grignard-Reagens umgesetzt wird, das in üblicher Weise durch Umsetzung von Alkyl- oder Arylhalogenid mit Magnesium in trockenem Ether, vorzugsweise Tetrahydrofuran, erhalten wird. Alternativ kann die gleiche chemische Umwandlung erreicht werden durch andere zweckmäßige organometallische Reagentien. Weitere Methoden und Modifikationen dieser Methoden sind dem Fachmann bekannt.

Die in 5-Stellung halogenierten Pyrimidinylpiperazin-
15 Zwischenprodukte können durch verschiedene Verfahren hergestellt werden, wie im Schema 2 dargestellt.

Schema 2



Das 5-Fluorderivat (IIa) wird aus dem Zwischenprodukt 2-Chlor-5-fluor-4-methylthiopyrimidin (VII) durch Behandlung mit N-Carboethoxypiperazin (VIII) erhalten und anschliessend wird mit Raney Nickel desulfuriert, wobei die Verbindung der Formel V erhalten wird und eine anschliessende säurekatalysierte Abspaltung der Carboethoxy-Gruppe ergibt die Verbindung der Formel IIa. Die Zwischenprodukte der Formel II, worin Y Chlor, Brom oder Jod ist, können durch direkte Halogenierung von 1-Pyrimidin-2-ylpiperazin erhalten werden, wie im Verfahren B, obwohl im Falle von Y = Chlor bessere Ausbeuten erhalten werden, wenn N-Carboethoxy-1-pyrimidin-2-ylpiperazin der Formel X chloriert und anschliessend die Carboethoxygruppe der Verbindung der Formel XI abgespalten wird, unter Bildung des gewünschten 5-Chlor-pyrimidinylpiperazins der Formel IIb.

Gewisse Zwischenprodukte, die in den diskutierten synthetischen Verfahren verwendet werden, sind im Handel erhältlich, z.B. die Verbindungen der Formeln IV, VIII und IX und demzufolge sind weder Beispiele noch eine Beschreibung ihrer Herstellung erforderlich.

Die erfindungsgemässen Verbindungen und die Verfahren zu ihrer Herstellung werden durch die nachstehenden Beispiele erläutert.

Die Charakteristika der magnetischen Kernresonanz (NMR) beziehen sich auf die chemischen Verschiebungen (δ), die ausgedrückt sind in «Parts per million» (ppm) gegen Tetramethylsilan (TMS) als Referenznorm. Der entsprechende Bereich, der für die verschiedenen Verschiebungen in den Protonen-NMR-Spektraldaten geschildert wird, entspricht der Anzahl Wasserstoffatomen einer besonderen, funktionellen Gruppe im Molekül. Die Natur der Verschiebungen betreffend die Multiplizität wird angegeben als breites Singlett (bs), Singlett (s), Multiplett (m), Doublett (d), Doublett von Doubletten (dd), oder Quartett (q). Die verwendeten Abkürzungen sind DMSO- d_6 (Deuterodimethylsulfoxid), $CDCl_3$ (Deuterchloroform) und sind im übrigen konventionell. Die Beschreibung der Infrarot-Spektren, die nur die Absorptionsswellenzahl umfassen (cm^{-1}) haben einen Identifikationswert für die funktionellen Gruppen. Für die IR-Bestimmungen wurde Kaliumbromid (KBr) als Verdünnungsmittel verwendet. Die Elementaranalysedaten werden als Gew.-% geschildert.

Synthese von Zwischenprodukten

Herstellung 1

γ -Chlor-p-fluorbutyrophenon-ethylenketal (III)

Eine Lösung von γ -Chlor-p-fluorbutyrophenon (50 g, 0,25 mol, im Handel erhältlich), Ethylenglykol (50 ml), p-Toluolsulfonsäure (0,1 g) in 300 ml Benzol wird während 18 h unter Rückfluss erwärmt, wobei das Reaktionswasser mittels eines Dean Stark Wasserabscheiders entfernt wird. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur wird die Reaktionsmischung mit verdünntem Natriumbicarbonat gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und das Benzol durch Eienung im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende Öl wird destilliert, wobei 57,7 g (93%) des Produkts erhalten werden, Siedepunkt 106–112 °C/13,33 Pa (0,01 Torr).

Herstellung 2

5-Fluor-2-(1-piperazinyl)pyrimidin (IIa)

(1) Ethyl-4-(5-fluor-4-methylthio-2-pyrimidinyl)-1-piperazin-carboxylat (VI): Eine Mischung von 2-Chlor-5-fluor-4-methylthiopyrimidin (VII, 28,3 g, 0,16 mol), N-Carboethoxypiperazin (VIII, 25,26 g, 0,16 mol), wasserfreies K_2CO_3 (66,0 g) und einem katalytischen Anteil KI in Acetonitril (400 ml) wurde gerührt und unter Rückfluss während 18 h erwärmt. Die heisse Reaktionsmischung wurde filtriert, im

Vakuum konzentriert und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert, wobei 29,8 g (62%) des Produktes erhalten wurden.

(2) Ethyl-4-(5-fluor-2-pyrimidinyl)-1-piperazin-carboxylat (V): Eine Mischung von Ethyl-4-(5-fluor-4-methylthio-2-pyrimidinyl)-1-piperazin-carboxylat (VI, 29,8 g 0,1 mol) wurde gerührt und unter Rückfluss während 48 h erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wurde zweimal aus Ethanol umkristallisiert, wobei 11,2 g (45%) des Produktes erhalten wurden, Schmelzpunkt 104–107 °C.

Eine Lösung dieses Zwischenproduktes (V, 11,2 g, 0,04 mol) in 6N HCl (100 ml) wurde gerührt und über Nacht unter Rückfluss erwärmt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde durch Zugabe von 50% NaOH alkalisch gemacht, mit Ether extrahiert und der Extrakt getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeeengt, wobei 7,23 g (100%) des Produktes als viskoses Öl erhalten wurden, wobei dieses Öl durch ethanolsche HCl in Ethanol behandelt werden kann, wobei das Hydrochlorid erhalten wird, Schmelzpunkt 250–252 °C.

Analyse berecht für $C_8H_{11}FN_4 \cdot HCl$:

berechnet:	C, 43,95;	H, 5,54;	N, 25,63
gefunden:	C, 44,23;	H, 5,57;	N, 25,38.

Das vorstehende Herstellungsverfahren dient der Erläuterung des Verfahrens A im Schema 2.

Herstellung 3

5-Brom-2-(1-piperazinyl)pyrimidin (IIc)

Diese Herstellung dient der Erläuterung des Verfahrens B von Schema 2. In einer eisgekühlten Lösung von 1-(2-Pyrimidinyl)piperazin (16,4 g, 0,1 mol) in 1N HCl (100 ml) wurde tropfenweise Brom (15,98 g, 0,1 mol) zugegeben. Nach Rühren bei 0 °C während 0,5 h wurde die Mischung solange auf 100 °C erwärmt, bis die rote Farbe verschwunden war. Die Mischung wurde filtriert, gekühlt mit 50% NaOH alkalisch gemacht und mit Ether extrahiert. Die getrockneten Etherextrakte ($MgSO_4$) wurden im Vakuum eingeeengt, wobei 14,5 g (62%) des Produktes erhalten wurden, Schmelzpunkt 73–75 °C.

Bei einer zweckmässigen Modifikation dieses Verfahrens kann das 5-Chlorzwischenprodukt IIb und das 5-Jodzwischenprodukt II d hergestellt werden.

Herstellung 4

5-Chlor-2-(1-piperazinyl)pyrimidin (IIb)

Diese Herstellung dient zur Erläuterung des Verfahrens C von Schema 2. Chlorgas wurde in eine Lösung von Ethyl-4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazin-carboxylat (31,4 g, 0,133 mol) in 1N HCl (150 ml) während 15 min. eingeleitet. Die Reaktionsmischung wurde in Eis gekühlt und das feste Produkt wurde durch Filtration gesammelt und getrocknet, wobei 19,3 g (54%) 5-Chlor-N-carboethoxyzwischenprodukt mit einem Schmelzpunkt von 80–83 °C erhalten wurden. Dieses Zwischenprodukt wurde unter sauren Bedingungen hydrolysiert, in gleicher Weise wie für das 5-fluor-analoge in der Herstellung 2 beschrieben. Von 19,3 g (0,07 mol) N-Carboethoxyzwischenprodukt wurden 10,7 g (77%) IIb erhalten.

Herstellung 5

5-Jod-2-(1-piperazinyl)pyrimidin (II d)

Die Herstellung dieses Reaktionszwischenproduktes kann durch Änderung der Herstellungsverfahren bewerkstelligt werden, wie sie für die Synthese von einigen 2-Amino-5-jodpyrimidinen in J.P. English, et al. «JACS», 68, 1039 (1946) beschrieben sind.

Eine unter Rückfluss stehende Mischung von 1-(2-Pyri-

midinyl)-piperazin (5,0 g, 0,03 mol) und Quecksilberacetat (19,2 g, 0,06 mol) in 90 ml Eiseisig wird mit Jod (9,4 g, 0,037 mol) behandelt. Nach 15 min. wird dann die Reaktionsmischung zu einer Lösung von Kaliumjodid (21 g) und Natriumsulfit (4,5 g) in 125 ml Wasser zugegeben. Die erhaltene Mischung wird filtriert und das Filtrat mit einer 50%igen Lösung von NaOH neutralisiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Methylenchloridextrakt wird sukzessive mit Kaliumjodidlösung und Natriumsulfitlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum zum gewünschten Produkt eingeeengt.

Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel XXI

Beispiel 1

1-(4-Fluorphenyl)-4-[4-(5-fluor-2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-butanon-hydrochlorid (Ia)

Eine Mischung von 5-Fluor-2-(1-piperazinyl)pyrimidin (IIa, 7,3 g, 0,04 mol), γ -Chlor-p-fluorbutyrophenon-ethylenketal (IV, 14,5 g, 0,06 mol), wasserfreiem K₂CO₃ (24,8 g) und eine katalytische Menge KI in Acetonitril (100 ml) wurde gerührt und unter Rückfluss während 36 h erwärmt. Die heisse Mischung wurde filtriert, im Vakuum eingeeengt, und der Rückstand wurde mit 20 ml 3N HCl und 100 ml Ethanol behandelt. Nach Abkühlen mit Eis wurde das Produkt durch Filtration gesammelt und getrocknet, wobei 7,6 g (50%) des Produktes als weisser Feststoff erhalten wurde, Schmelzpunkt 234–236 °C.

Analyse berechnet für C₁₈H₂₀F₂N₄O·HCl:

berechnet: C, 56,48; H, 5,53; N, 14,64
 gefunden: C, 56,27; H, 5,52; N, 14,27.

NMR (DMSO-d₆): 2,10(2,m); 3,20(6,m); 3,54(4,m); 4,58(2,m); 7,34(2,m); 8,08(2,m); 8,55(2,s); 11,60(1,bs).

IR(KBr): 960, 1235, 1245, 1365, 1510, 1560, 1600, 1680, 2250 und 2920 cm⁻¹.

Beispiel 2

4-[4-[5-Fluor-2-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-1-(4-fluorphenyl) butanol-hydrochlorid (Ib, MJ 14 802-1)

Eine Mischung der Verbindung Ia, hergestellt wie vorstehend in Beispiel 1 beschrieben (7,6 g, 0,02 mol) und Natriumborhydrid (2,3 g, 0,06 mol) in Ethanol (650 ml) wurde über Nacht gerührt. Die Mischung wurde mit ethanolischer HCl behandelt, bei Zimmertemperatur während 1,5 h gerührt, und dann unter Rückfluss erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde zu 1N NaOH und Methylenchlorid gegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum konzentriert. Dieser Rückstand wurde in Ethanol aufgelöst (mit ethanolischer HCl behandelt und gekühlt). Das Hydrochlorid wurde durch Filtration gesammelt und getrocknet, wobei 6,2 g (81%) des Produktes erhalten wurden, Schmelzpunkt 236–238 °C.

Analyse berechnet für C₁₈H₂₂F₂N₄O·HCl:

berechnet: C, 56,18; H, 6,03; N, 14,56
 gefunden: C, 55,98; H, 6,06; N, 14,23.

Tabelle 4
 Weitere erfindungsgemässe Verbindungen



NMR (DMSO-d₆): 1,71(2,m); 3,10(4,m); 3,47(4,m); 4,59(3,m); 5,30(1,bs); 7,11(2,m); 7,40(2,m); 8,53(2,s); 11,50(1,bs).

IR (KBr): 955, 1220, 1235, 1370, 1440, 1455, 1480, 1510, 1560, 1605, 2600 und 2920 cm⁻¹.

Beispiel 3

α , α -Bis(4-fluorphenyl)-4-(5-fluor-2-pyrimidinyl)-1-piperazinbutanol-hydrochlorid (Ic)

Zum Grignard-Reagens, in üblicher Weise aus 4-Bromfluorbenzol (6,3 g, 0,03 mol) und Magnesiumschnitzel (0,73 g, 0,03 mol) in trockenem Tetrahydrofuran (40 ml) hergestellt, wurde eine Lösung der Verbindung Ia, erhalten gemäss vorstehender Herstellung 5 (7,87 g, 0,023 mol) in Tetrahydrofuran (40 ml) gegeben. Die Mischung wurde gerührt und unter Rückfluss während 18 h erwärmt, gekühlt und mit NaCl-Lösung behandelt. Die dekantierte Tetrahydrofuranlösung wurde im Vakuum eingeeengt, wobei das Lösungsmittel entfernt wurde, und der ölige Rückstand wurde einer Flash-Chromatographie auf Silikagel unterworfen unter Verwendung von Hexan/Ethylacetat, 3:7 als Elutionsmittel. (Flash-Chromatographie: W.C. Still et al, «J. Org. Chem.», 43, 2923–2925 (1978)). Die Fraktionen, die eine einzige Komponente enthielten (Rf. 0,43 in Hexan/Ethylacetat 3:7) wurden vereinigt und im Vakuum eingeeengt, wobei 5,2 g eines viskosen Öls erhalten wurden. Eine Ethanol-lösung des letzteren wurde mit ethanolischer HCl behandelt, anschliessend wurde das Ethanol im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde in 100 ml Benzol azeotrop destilliert. Die Einengung der resultierenden Lösung unter Atmosphärendruck auf das halbe Volumen ergab die Ausscheidung eines Feststoffes. Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und getrocknet, wobei 1,9 g (17%) des tertiären Carbinolproduktes erhalten wurden, Schmelzpunkt 153–155 °C.

Analyse berechnet für C₂₄H₂₅F₃N₄O·HCl:

berechnet: C, 60,19; H, 5,47; N, 11,70
 gefunden: C, 60,30; H, 5,36; N, 11,78.

NMR (DMSO-d₆): 1,66(2,m); 2,34(2,m); 3,08(4,m); 3,42(4,m); 4,50(2,m); 5,82(1,bs); 7,07(4,m); 7,46(4,m); 8,50(2,s); 11,30(1,bs).

IR (KBr): 835, 950, 1220, 1235, 1365, 1450, 1490, 1510, 1560, 1605, 2590 und 2930 cm⁻¹.

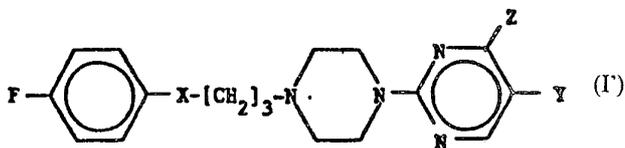
Unter Verwendung von zweckmässigen Ausgangsprodukten können zusätzliche Beispiele von erfindungsgemässen Verbindungen synthetisiert werden, unter im wesentlichen gleichen Verfahrensbedingungen wie vorstehend beschrieben. Einige zusätzliche erfindungsgemässe Verbindungen, die synthetisiert werden können, sind in Tabelle 4 dargestellt. Solche Verbindungen, worin X Carbonyl bedeutet, werden unter Verwendung des Verfahrens gemäss Beispiel 1 hergestellt. Erfindungsgemässe Verbindungen, worin X = CHOH bedeutet, können hergestellt werden unter Verwendung des Verfahrens, das in Beispiel 2 angegeben wird und diejenigen, worin X = CROH bedeutet, können gemäss Beispiel 3 erhalten werden.

Tabelle 4 (Fortsetzung)
Weitere erfindungsgemässe Verbindungen

Beispiel	X	Y	F.	C	Ausbeute % ^a	Formel ^b
4	C=O	Cl	115-117	45	45	C ₁₈ H ₂₀ ClFN ₄ O
5	C=O	Br	129-131	33	33	C ₁₈ H ₂₀ BrFN ₄ O
6	C=O	I	-	-	-	C ₁₈ H ₂₀ FIN ₄ O
7	CHOH	H	204-206	56	56	C ₁₈ H ₂₃ FN ₄ O·HCl
8	CHOH	Cl	230-232	50	50	C ₁₈ H ₂₂ ClFN ₄ O·H ₂ O
9	CHOH	Br	235-237	54	54	C ₁₈ H ₂₂ BrFN ₄ O·HCl
10	CHOH	I	-	-	-	C ₁₈ H ₂₂ FIN ₄ O
11	C ₂ H ₅ COH	F	208-210	24	24	C ₂₀ H ₂₁ F ₂ N ₄ O·HCl
12	p-F-C ₆ H ₄ COH	H	219-221	42	42	C ₂₄ H ₂₆ F ₂ N ₄ O·HCl
13	CH ₃ COH	F	192-194	25	25	C ₁₉ H ₂₄ F ₂ N ₄ O·HCl

- a. Alle Verbindungen wurden aus Ethanol umkristallisiert.
b. C-, H- und N-Analysen waren alle innerhalb von $\pm 0,4\%$ der berechneten Werte von Verbindungen mit Schmelzpunkten.

Die unter die Definition der vorliegenden Erfindung fallenden Verbindungen der Formel



worin X $\begin{matrix} \diagup \\ \text{O} \\ \diagdown \end{matrix}$ oder -CHOH- ist, Y Halogen oder Wasser-

stoff bedeutet und Z die Bedeutung Alkyl oder Wasserstoff aufweist, sind ebenfalls antipsychotisch aktiv. Z.B. sind sie aktiv im Versuch der bedingten Vermeidungsantwort (Conditioned Avoidance Response CAR) in nicht Katalepsie erzeugenden Dosen unter 100 mg/kg und zeigen ebenfalls sehr

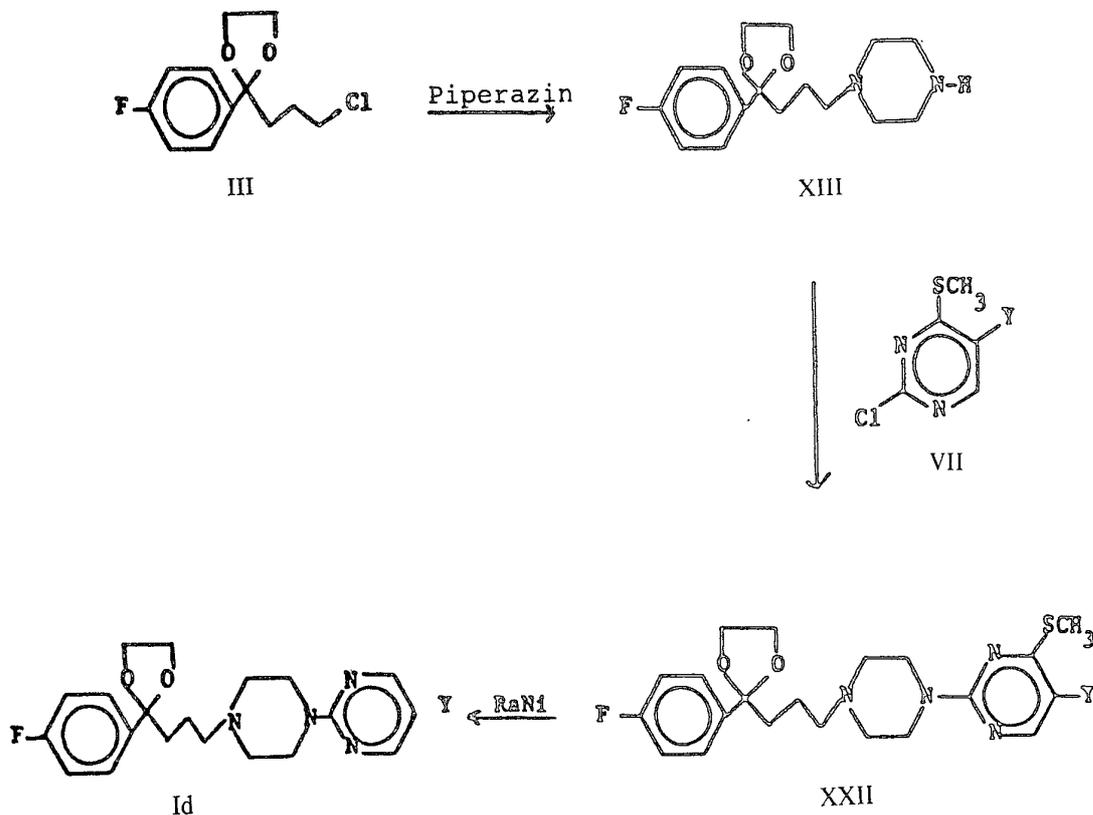
20 kleine Aktivität bei der Hemmung von [³H]Spiperonbindung auf Grund ihrer IC₅₀-Werte von > 1000 nm. Die Aktivität dieser Verbindungen entspricht den anderen, ebenfalls unter Formel XXI fallenden Verbindungen. Die Verbindungen der Formel I' werden in den Beispielen 14 und 15 erläutert.

Die bevorzugten Sulfate der erfindungsgemässen Verbindungen sind Hydrate, d.h. Verbindungen, die mit Wasser Komplexe bilden.

Die Verbindungen der Formel I' werden gemäss den vorher angegebenen Verfahren oder durch die Verfahren gemäss den Schemen 1 und 2, jedoch mit naheliegenden Änderungen, hergestellt. Die Herstellung von Verbindungen der Formel I' (1d) worin X $\begin{matrix} \diagup \\ \text{O} \\ \diagdown \end{matrix}$ ist, wird im nachstehenden Schema 3 dargestellt.

35

Schema 3

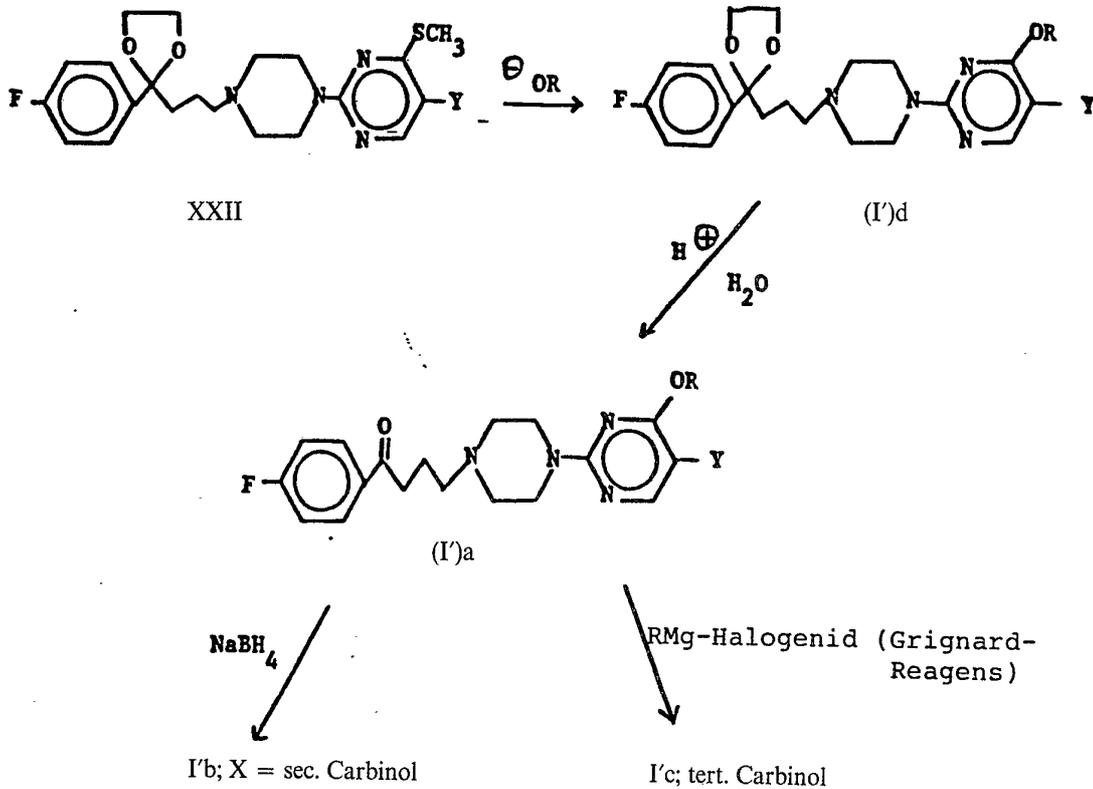


In diesem Verfahren wird das γ -Chlorketal (III, hergestellt aus dem im Handel erhältlichen Keton IV) mit Piperazin in Gegenwart von Kaliumcarbonat umgesetzt, wobei die Verbindung der Formel XXII erhalten wird, welche dann in die Verbindung der Formel XXII übergeführt wird, über eine aromatische nucleophile Verdrängungsreaktion am Py-

rimidin-Zwischenprodukt der Formel VII. Die Desulfurizierung durch das Raney-Nickel-Standard-Verfahren ergibt das Ketal der Formel I'.

Die Verbindungen der Formel I', worin Z Alkoxy ist, können gemäss Schema 4 erhalten werden.

Schema 4

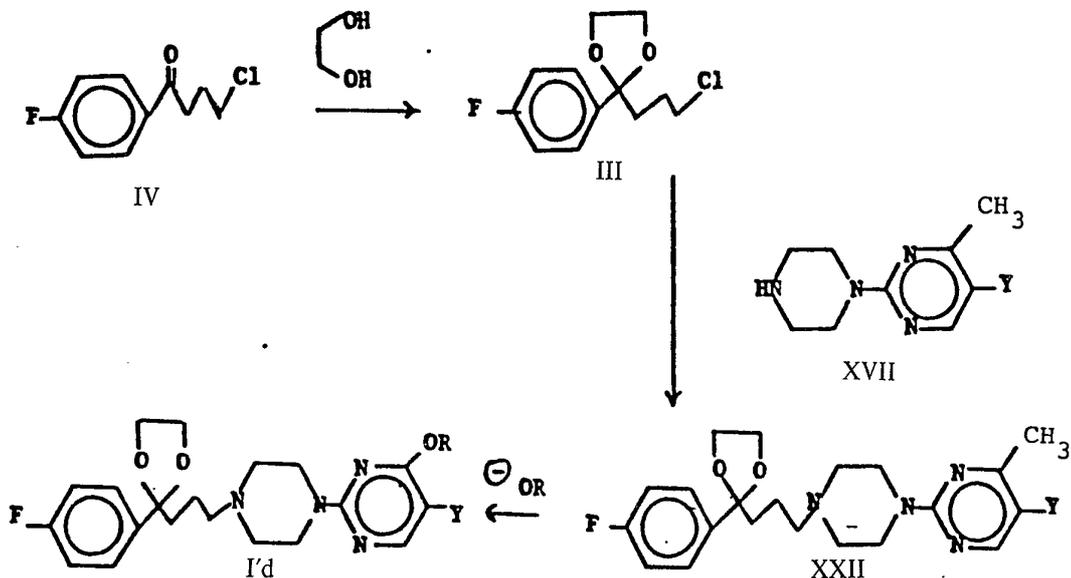


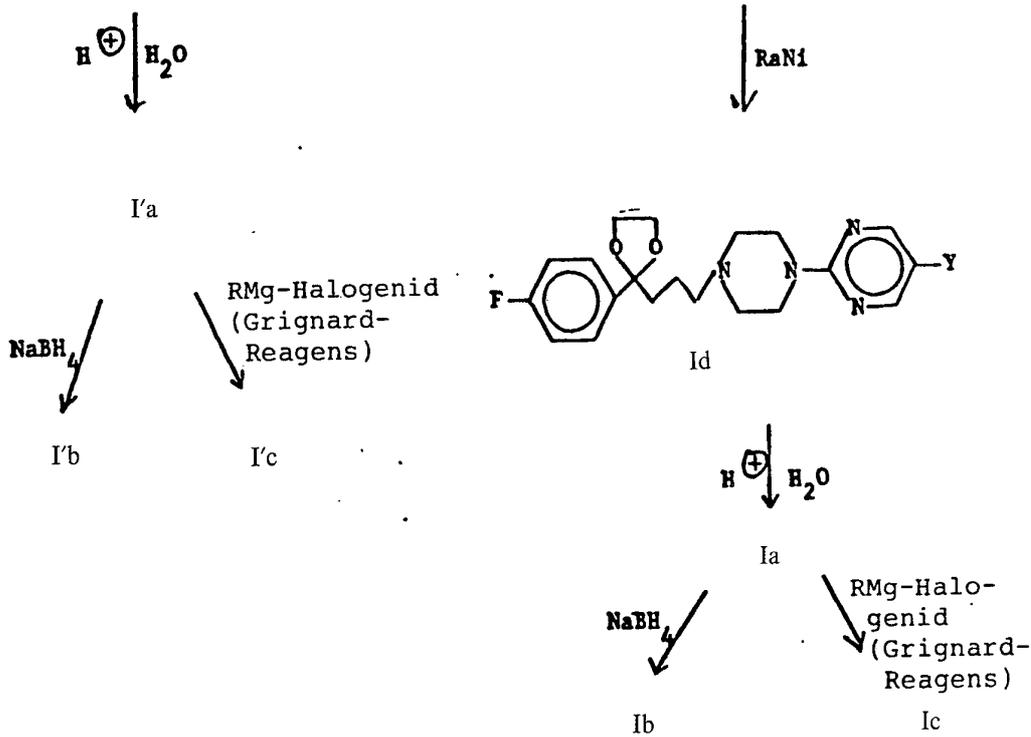
Das Verfahren gemäss Schema 4 ist vorwiegend eine Modifikation von Schema 1. Ausgehend vom Ketal-thiomethyl-Zwischenprodukt der Formel XXII werden ausgewählte Alkoxygruppen verwendet, um den Methylthioest zu verdrängen, wobei das gewünschte Produkt der Formel I'd Z=OR erhalten wird. Diese Verbindung kann in jede andere gewünschte Verbindung der Formel I'a-c umgewandelt wer-

den, wobei die Struktur von X durch die geschilderten Reaktionen variiert werden kann. In den Schemen 3 und 4 werden die Reste R, X, Y und Z wie vorstehend definiert.

Die Herstellung jeder Verbindung der Formel XXI kann mittels nachstehendem, einheitlichem Verfahren durchgeführt werden.

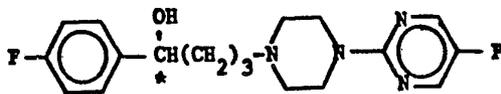
Synthese der Verbindungen der Formel XXI





Im vorstehenden Schema sind R und Y wie vorstehend definiert.

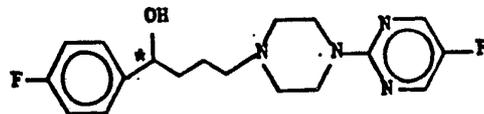
Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Stereoisomeren der bevorzugten Verbindung der Formel XXII. Diese Verbindung, auch als BMY 14 802 bezeichnet



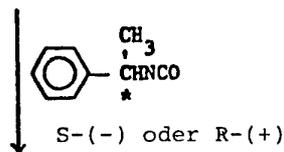
BMY 14802

weist, wie durch das Sternchen angegeben, ein chirales Zentrum auf und demzufolge existiert es als (-)- und (+)-Enantiomere.

Schema 5



BMY 14802 - Racemat



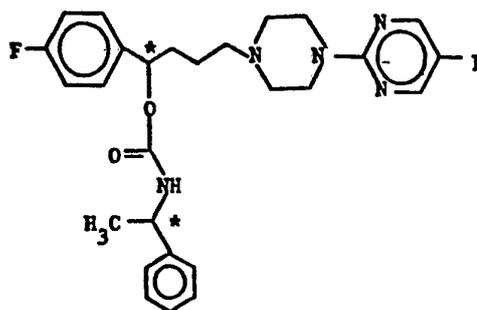
30

Zur Aufspaltung der racemischen Verbindung BMY 14 802 in ihre Enantiomere wurde die racemische freie Base entweder mit S-(-)- oder R-(+)- α -Methylbenzylisocyanat behandelt, wobei Mischungen von Diastereomeren-Carbamaten erhalten wurden. Die reinen kristallinen Diastereomeren, die durch Umsetzung mit S-(-)- und R-(+)-Isocyanaten erhalten wurden, wurden mit Trichlorsilan gespalten, wobei die (-)- und (+)-Enantiomere von BMY 14 802 erhalten wurden. Diese Isocyanat-Aufspaltungsmittel sind im Handel erhältlich und die Verwendung von solchen Reagentien bei der Racematspaltung von Alkoholen und Aminen ist in der Literatur beschrieben worden. Die Aufspaltung der vorliegenden Enantiomeren wurde unter Verwendung des Verfahrens durchgeführt, wie es im Schema 5 dargestellt ist.

35

40

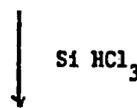
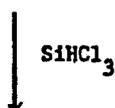
45



Mischung von diastereomeren Carbamaten

Reines Diastereomeres aus S(-)-Isocyanat

15 Reines Diastereomeres aus -(+)-Isocyanat



(-)-Enantiomeres von BMY 14 802

(+) -Enantiomeres von BMY 14 802

Idealerweise sollten zwei Diastereomere erhalten werden durch Reaktion von racemischen BMY 14 802, ungeachtet des verwendeten Isocyanates. In jedem Fall jedoch wenn ein kristallines Diastereomer durch Filtration erhalten worden war und kein weiteres kristallines Material aus dem Filtrat erhalten werden konnte. Versuche zur Trennung und Isolierung des zweiten Diastereomeren aus dem Filtrat unter Verwendung von Chromatographie war nicht erfolgreich. In der Praxis ergab die Behandlung von racemischem Carbinol mit dem S(-)-Isocyanat nur ein Diastereomeres in kristalliner Form, welches mit Trichlorsilan isoliert und gespalten wurde, um das reine (-)-Enantiomere von BMY 14 802 zu erhalten. In ähnlicher Weise ergab das R-(+)-Isocyanat das reine kristalline Diastereomer, welches gespalten werden konnte unter Bildung des (+)-Enantiomeres von BMY 14 802.

Abschätzung der biologischen Aktivität der Enantiomere ergab, dass das (-)-Enantiomere wirksamer war als das racemische Material bei der Hemmung der apomorphinen Stereotypie bei Ratten, jedoch weniger wirksam in der Umkehr der neuroleptisch induzierten Katalepsie war. Die Umkehr war richtig für das (+)-Enantiomere von BMY 14 802. Dies führte zum Schluss, dass bezüglich des pharmakologischen Profils als potentielles antipsychotisches Mittel kein signifikanter Vorteil für eines der Enantiomere vorlag im Vergleich zur racemischen Mischung.

Beispiel 14

5-Fluor-2-[4-[3-[2-(4-fluorphenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]-propyl]-1-piperazinyl]-pyrimidin-hydrochlorid (I')

Eine Mischung des γ -Chlorketals (III, 27,49 g, 0,112 mol), Piperazin (48,24 g, 0,56 mol), Kaliumcarbonat (46,43 g, 0,33 mol) und ein katalytischer Anteil von Kaliumjodid in 358 ml Acetonitril wurde während 18 h unter Rückfluss erwärmt. Die heisse Reaktionsmischung wurde filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt zu einem Rest, welcher zwischen Wasser (200 ml) und Ether verteilt wurde. Die wässrige Phase wurde weiter mit Ether extrahiert, die Etherextrakte wurden vereinigt und getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt, wobei 28,5 g 1-[3-[2-(4-Fluorphenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]piperazin (XIII) erhalten wurden.

Das Piperazin-Zwischenprodukt (XIII, 7,8 g, 0,026 mol), 2-Chlor-5-fluor-4-methylthio-2-pyrimidin (4,73 g, 0,026 mol), pulverisiertes Kaliumcarbonat (11,05 g) und ein katalytischer Anteil Kaliumjodid in 80 ml Acetonitril wurde während 18 h unter Rückfluss erwärmt. Die heisse Reak-

tionsmischung wurde filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt, was 11,1 g eines Restes ergab, welcher einer Flash-Chromatographie unterworfen wurde (3% Methanol/Methylenchlorid). Zweckmäßige Fraktionen wurden vereinigt, mit 10 ml Ethanol verdünnt, gekühlt und mit ethanolischer HCl behandelt, wobei 1,5 g 5-Fluor-2-[4-[3-[2-(4-fluorphenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl]-1-piperazinyl]-4-(methylthio)pyrimidin-hydrochlorid (XXII) erhalten wurden, Schmelzpunkt 233–235 °C.

Analyse berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}\cdot\text{HCl}$
 berechnet: C, 53,33; H, 5,75; N, 11,85
 gefunden: C, 53,53; H, 5,81; N, 12,03.

5-Fluor-2-[4-[3-[2-(4-Fluorphenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]-propyl]-1-piperazinyl]-4-(methylthio)-pyrimidin (XXII, 7,45 g, 0,017 mol), Triethylamin (3,05 g, 0,034 mol), 2 Teelöffel Raney Nickel in Wasser wurden in Ethanol (125 ml) gemischt und während 18 h unter Rückfluss erwärmt. Die heisse Reaktionsmischung wurde filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum auf $\frac{1}{5}$ Volumen eingeeengt. Das rohe kristalline Produkt wurde durch Filtration erhalten und seine Umkristallisation in 20–25 ml Ethanol ergab 1,6 g eines Feststoffes mit einem Schmelzpunkt von 220–222 °C. Dieser Feststoff wurde in das Hydrochlorid in Ethanol umgewandelt unter Verwendung von ethanolischer HCl. Filtrierung und Trocknung ergaben 1,6 g eines Produktes mit einem Schmelzpunkt von 242–244 °C.

Analyse für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2\cdot\text{HCl}$
 berechnet: C, 56,27; H, 5,90; N, 13,12
 gefunden: C, 56,12; H, 6,06; N, 21,90.

Beispiel 15

4-(5-Fluor-4-methoxy-2-pyrimidinyl)- δ -(4-fluorphenyl)-1-piperazinbutanol-hydrochlorid

Vorgehend wie in den Verfahren, die in den Beispielen 1–3 beschrieben sind, jedoch unter Verwendung von 2-Chlor-5-fluor-4-methylthiopyrimidin als Ausgangsmaterial, kann das Carbinol-Zwischenprodukt 4-[5-fluor-4-(methylthio)-2-pyrimidinyl]-4-[4-fluorphenyl]-1-piperazinbutanol synthetisiert werden. Ein Anteil von 3,77 g (0,01 mol) dieses Zwischenproduktes wurde mit KOH (7,54 g) in Methanol (75 ml) kombiniert und während 18 h unter Rückfluss erwärmt. Das Methanol wurde im Vakuum entfernt und der Extrakt im Wasser aufgelöst. Die wässrige Lösung wurde mit Ethylether extrahiert, die Etherextrakte kombiniert, getrocknet und im Vakuum auf 2,2 g eines Rückstandes eingeeengt, welcher einer Flash-Chromatographie (Eth-

ylacetat) unterworfen wurde. Die geeigneten Fraktionen wurden vereinigt, wobei 1,6 g eines öligen Produktes erhalten wurde, welches in das Hydrochlorid umgewandelt wurde unter Verwendung von ethanolischer HCl, was 1,5 g der Verbindung der Formel I'd ergab, Schmelzpunkt 235–237 °C.

Analyse für $C_{19}H_{24}F_2N_4O_2 \cdot HCl$
 berechnet: C, 55,01; H, 6,07; N, 13,50
 gefunden: C, 55,02; H, 6,22; N, 13,28.

Beispiel 16

Isolierung von (-)- α -(4-Fluorphenyl)-4-(5-fluor-2-pyrimidinyl)-1-piperazinbutanol-hydrat

Eine Mischung von α -(4-Fluorphenyl)-4-(5-fluor-2-pyrimidinyl)-1-piperazinbutanol (BMY 14 802, 9,47 g, 0,027 mol) in 400 ml Benzol wurde gerührt und unter Rückfluss während 4 h erwärmt, wobei ein Dean Stark-Aufsatz für die azeotrope Entfernung des Hydratwassers vorhanden war. Nach Abkühlung auf Zimmertemperatur wurde S(-)- α -Methylbenzylisocyanat zugegeben und die Mischung wurde unter N_2 während 18–20 h gerührt. Nach Stehen während 60 h bei Zimmertemperatur wurde die Mischung im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand wurde einer Flash-Chromatographie auf Silicagel unterworfen, wobei Ethylacetat als Elutionsmittel eingesetzt wurde. Die Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum ergab 13,07 g eines Öles, welches in 5–7 ml Ethanol aufgelöst und abgekühlt wurde. Das resultierende kristalline Präzipitat wurde durch Filtration gesammelt und im Vakuum bei 70 °C getrocknet, wobei 5,13 g eines Carbamatderivates mit einem Schmelzpunkt von 117–119 °C erhalten wurden. Das Protonen-NMR-Spektrum zeigte, dass dieses Material ein einzelnes Diastereomeres darstellte.

Das vorstehend erhaltene Carbamat (4,75 g, 0,0096 mol) und Triethylamin (1,17 g, 0,0116 mol) in 60 ml Benzol wurde unter einer N_2 -Atmosphäre gerührt. Trichlorsilan (1,44 g, 0,0106 mol) in 30 ml Benzol wurde tropfenweise während 20 min. zugegeben. Die Mischung wurde bei Zimmertemperatur während 20 h gerührt und während 1 h unter Rückfluss erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde zweimal mit 100 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung extrahiert. Die wässrigen Extrakte wurden basisch gemacht mit Natriumcarbonat und dann mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknung ($MgSO_4$) wurde der Methylenchloridextrakt im Vakuum eingedunstet und der Rückstand wurde einer Flash-Chro-

matographie auf Silicagel unterworfen unter Verwendung von Methylenchlorid/Methanol 19:1 als Elutionsmittel. Die Fraktionen, die die Komponente mit einem Rf-Wert von 0,44 (Methylenchlorid/Methanol, 19:1) aufwiesen, wurden vereinigert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, wobei 2,04 g eines Feststoffes erhalten wurden, welcher aus Ethanol umkristallisiert 1,3 g des (-)-Enantiomeren von BMY 14 802 ergab, Schmelzpunkt 123–125 °C $[\alpha]_D^{25} = -15,2$

(Konzentration 0,5 Gew.-% in Methanol). Die Ausbeute des (-)-Enantiomeren auf Basis des racemischen Materials betrug 27,3%.

Analyse berechnet für $C_{18}H_{22}F_2N_4O \cdot 0,25H_2O$
 (MG = 352,9)

berechnet: C, 61,26; H, 6,43; N, 15,88; H_2O , 1,28
 gefunden: C, 61,29; H, 6,46; N, 15,85; H_2O , 1,33.

Beispiel 17

Isolierung von (+)- α -(4-Fluorphenyl)-4-(5-fluor-2-pyrimidinyl)-1-piperazinbutanol-hydrat

Das folgende Verfahren war identisch mit demjenigen, das vorstehend in Beispiel 16 beschrieben wurde. Aus der racemischen freien Base BMY 14 802 (9,47 g, 0,027 mol) und R-(+)- α -Methylbenzylisocyanat (4,0 g, 0,027 mol) in 400 ml Benzol wurden nach Chromatographie und Umkristallisation 5,3 g Carbamat mit einem Schmelzpunkt von 117–119 °C erhalten. Das Protonen-NMR-Spektrum bestätigte, dass dieses Material ein einzelnes Diastereomer war.

Fortfahrend wie im Verfahren gemäss Beispiel 16 oben, wurde das Carbamat (5,29 g, 0,0107 mol) mit Trichlorsilan (1,59 g, 0,0117 mol) in Gegenwart von Triethylamin (1,29 g, 0,0127 mol) in Benzol (90 ml) behandelt. Nach Chromatographie und Umkristallisation wurden 2,2 g des (+)-Enantiomeren von BMY 14 802 erhalten, Schmelzpunkt

123–125 °C, $[\alpha]_D^{25} = +15,4$ (Konzentration von 0,5

Gew.-% in Methanol). Die Ausbeute, basierend auf dem racemischen Material betrug 44,5%.

Analyse berechnet für $C_{18}H_{22}F_2N_4O \cdot 0,25H_2O$
 (MG = 352,9)

berechnet: C, 61,26; H, 6,43; N, 15,88; H_2O , 1,28
 gefunden: C, 61,27; H, 6,50; N, 16,14; H_2O , 1,31.