



NORGE

(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **312995**

(13) **B1**

(51) Int Cl⁷ A 61 K 31/4545, C 07 D 213/64, 239/34,
A 61 P 9/00

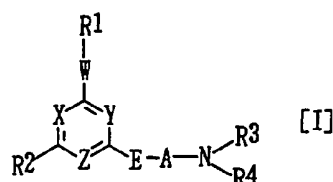
Patentstyret

(21) Søknadsnr	19971050	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1995.09.08, PCT/JP95/01792
(22) Inng. dag	1997.03.07	(85) Videreføringsdag	1997.03.07
(24) Løpedag	1995.09.08	(30) Prioritet	1994.09.09, JP, 216214/94
(41) Alm. tilgj.	1997.05.09		
(45) Meddelt dato	2002.07.29		
(71) Patenthaver	Nippon Shinyaku Co Ltd, 14, Kisshoin Nishinosho Monguchicho, Minami-ku, Kyoto-shi, Kyoto 601-8550, JP		
(72) Oppfinner	Shoichi Chokai, Kameoka-shi, Kyoto 621, JP Yojiro Ukai, Otsu-shi, Shiga 520-21, JP Tomiyoshi Aoki, Moriyama-shi, Shiga 524, JP Kyoichi Ideguchi, Otsu-shi, Shiga 520, JP		
(74) Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, 0306 Oslo		

(54) **Benevnelse** **Pyrimidin- eller pyridinderivater samt anvendelse av slike derivater for fremstilling av legemidler for behandling av cerebrovaskulær sykdom**

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

(57) **Sammendrag** En farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse med den følgende generelle formel [I] eller dets salt.



hvor R^1 representerer aryl eller en heteroaromatisk gruppe.

R^2 representerer hydrogen, alkyl, alkenyl, sykloalkyl, sykloalkylalkyl, hydroksyalkyl, haloalkyl, alkoksy, alkyltio, amino, monoalkylamino, dialkylamino eller fenyl. R^3 og R^4 representerer uavhengig av hverandre hydrogen eller alkyl, eller R^3 og R^4 representerer sammen med det tilstøtende N-atom en 5- til 7-leddet syklisk aminogruppe. A representerer C_{2-10} -alkylen. W representerer O, S eller $(CH)_n$ (hvor CH kan være substituert med alkyl; n er heltallet 0, 1 eller 2). X, Y og Z kan være like eller ulike, og hver representerer CH (som kan være substituert med alkyl) eller N. Det er imidlertid forutsatt at det tilfelle hvor X, Y og Z samtidig representerer CH er utelatt.

Forbindelsen ifølge oppfinnelsen har utmerket
inhiberende aktivitet av neuronal død og er anven-
delig som et terapeutisk medikament ved
cerebrovaskulære sykdommer.

Teknisk område

Foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelse av forbindelse med formel [I] for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for behandling av cerebrovaskulær sykdom som angitt i krav 1 og forbindelser med formel [I] som angitt i krav 6.

Oppfinnelsens bakgrunn

Cerebrovaskulær sykdom er en tilstand hvori blodkarene som fører blod til og i hjernen, er svekket ved f.eks. cerebralt infarkt, cerebral hemoragi, hodeskade eller subarachnoidal hemoragi. Når blodstrømmen til hjernen avbrytes eller reduseres ved en cerebrovaskulær sykdom og hjernen blir iskemisk, skades nervecellene. Selv om pasienten ikke dør, vil han/hun lide av sekvele av neuronal død forårsaket av skaden.

Terapeutiske midler for cerebrovaskulære sykdommer kan klassifiseres som midler som virker mot hjerneinfarkt, hemoragi etc. og de som forhindrer den neuronale død.

Det er nylig funnet at når hjernevevet først bringes i en iskemisk tilstand, sågar selv om iskemien er forbigående og fullstendig restitusjon av den regionale blodstrømmen gjeninnsetter den normale energimetabolisme og neurale aktivitet umiddelbart, vil det endelig utfall være død av nerveceller. Slike patologiske endringer av nerveceller, som karakteristisk inntreffer fortrinnsvis i hippocampus, manifesterer seg selv 3-4 dager etter iskemi og kalles derfor forsinket neuronal død. Selv om den cerebrale region ikke utsettes for reperfusjon, finnes det områder hvori blodstrømmen ikke er fullstendig avbrutt, men redusert. Det hevdes at nervecellene i slike områder også bukker under ved forlengelse av iskemi. En slik død av nervecellene kan

blokkeres, idet sekvelene av en cerebrovaskulær sykdom som følge av iskemi kan forhindres.

Det er kjent at den cerebrale metabolisme-forsterker, propentofyllin, er effektiv mot forsinket neuronal død, men den er delvis grunnet sine bivirkninger ikke en fullstendig tilfredsstillende medisin.

Med terapeutiske medikamenter innen dette felt for øye er det blitt foretatt mye forskning på inhibitorer av eksitatoriske aminosyrer. Dette er basert på en forestilling om å forhindre iskemisk død av neuroner ved inhibering av eksessiv eksitasjon av neuroner som følge av hjerneiskemi. Det er velkjent at glutaminsyrer eller glutamat er en slik eksitatorisk aminosyre. Mange glutamatantagonister som spesifikt ville blokkere reseptorer for denne aminosyre, og forbindelser som inhiberer frigivning av glutamat, er allerede kjent som inhibitorer av den eksitatoriske aminosyre. Glutamatreseptorene er klassifisert i N-metyl-D-aspartat (heretter referert til som NMDA)-reseptorer og andre reseptorer enn NMDA-reseptorene (heretter referert til som ikke-NMDA-reseptorer). For eksempel er MK-801 kjent som en NMDA-antagonist, mens f.eks. YM-90K er kjent som en ikke-NMDA-antagonist. 2,4-diamino-5-(2,3,5-triklorfenyl)-pyrimidin og 2,4-diamino-5-(2-klorfenyl)-pyrimidin er kjent [EP-A 459830; 6th SCI-RSC Medical Chemistry Symposium, Sept. 8-11, 1991] som glutamatfrisettings-inhibitorer.

I mellomtiden er det i WO 92/04333 vist at et fenylpyrimidinderivat har forbedret aktivitet på lære-og-huskeforstyrrelser og finner anvendelse innen demens. Mens ulike nervesystemer har blitt skadet i demens, er det kjent at forstyrrelsen på det cholinergiske nervesystem som spiller en viktig rolle ved læring-og-husking, er spesielt alvorlig. Fenylpyrimidin-derivatet vist i WO 92/04333 virker på det cholinergiske nervesystem og aktiverer de residuale nerveceller for å forbedre lære-og-huskedefektene. Denne

lære-og-huskeforbedrende virkning er ganske ulik inhibering av utbrudd av sekvelene av en cerebrovaskulær sykdom ved inhibering av neuronal død.

I tillegg til de ovenfor nevnte forbindelser er det blitt
5 rapportert en rekke pyrimidinderivater. For eksempel
omhandler japansk publikasjon S48-21949 at 4-metyl-2-fenyl-
6-[2-(4-fenylpiperazin-1-yl)etyloksy]pyrimidin blant annet
har en α -sympatikolytisk aktivitet (sedasjon, hypotensjon
og vasodilasjon). Ytterligere er det i CA 100: 209733u og
10 CA 106: 18488r rapportert at henholdsvis 4-[2-(N,N-
dimetylamino)etyloksy]-6-metyl(eller fenyl)-2-fenylpyri-
midin og 4-[2-(N,N-dimetylamino)etyltio]-6-metyl(eller
fenyl)-2-fenylpyrimidin har evnen til å forsterke
virkningen av fleomycin. Ytterligere er det i J. Med. Chem.
15 31(6), 1231-40 (1988) rapportert at 2-(2-dimetylamino)etyl-
tio-4-metyl(eller ikke-substituert)-6-fenyl(eller aromatisk
heterosyklisk)-pyrimidinderivater og 2-[2-(N,N-
dimetylamino)etoksy]-4-tienylpyrimidinderivater forsterker
virkningen av bleomycin.

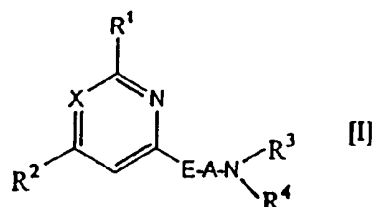
20 Beskrivelse av oppfinnelsen

Den foreliggende oppfinnelse har til hensikt å tilveie-
bringe en farmasøytisk sammensetning med inhiberende
virkning av neuronal død og en ny heterocyklisk forbindelse
som er en aktiv ingrediens i sammensetningen.

25 For å oppnå det ovenfor nevnte formål er en rekke forbin-
delser blitt syntetisert og undersøkt. Det er således
funnet at en forbindelse med den følgende generelle formel
[I] har en beskyttende virkning mot neuronal død, hvilken
virkning er ganske annerledes enn nevnte lære-og-
30 huskeforstyrrelses-forbedrende virkning, med lav toksiti-
tet, og den foreliggende oppfinnelse er blitt perfeksjo-
nert. Forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse
utviser en utmerket beskyttende virkning mot neuronal død,
spesielt i den akutte fase av en cerebrovaskulær

forstyrrelse, og er følgelig anvendelig til terapi ved cerebrovaskulære forstyrrelser og inhibering av utbrudd av dets sekvele.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører i ett aspekt anvendelse av en forbindelse med formel [I]



eller et salt derav, eller et solvat derav, hvori

R¹ er fenyl eventuelt substituert med et halogenatom;

R² er C₁-C₆-alkyl; eller

R¹ er C₁-C₆-alkyl og R² er fenyl eventuelt substituert med et halogenatom;

E er O;

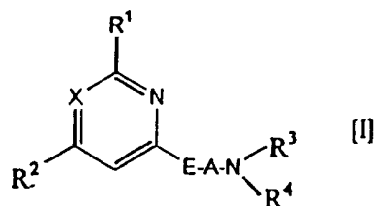
A er alkylen med 2-10 karbonatomer;

-NR³R⁴ er en piperidinogruppe;

X er CH eller N;

for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for behandling av cerebrovaskulær sykdom

Den foreliggende oppfinnelse vedrører i et annet aspekt en forbindelse med formel [I]



eller et salt derav, eller et solvat derav, hvori

R¹ er fenyl eventuelt substituert med et halogenatom;

R² er C₁-C₆-alkyl; eller

R^1 er C_1 - C_6 -alkyl og R^2 er fenyl eventuelt substituert med et halogenatom;

E er O;

A er alkylen med 4-10 karbonatomer;

5 - NR^3R^4 er en piperidinogruppe;

X er CH eller N.

Ett av trekkene ved den foreliggende oppfinnelse er at forbindelsen med formel [I] har hjerneneuronal død (død av nerveceller)-beskyttende aktivitet som er helt ulik en
10 lære-og-huskeforstyrrelses-forbedrende aktivitet av det kjente fenylpyrimidinderivat (WO 92/04333) som er strukturelt analogt med forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse eller den α -sympatikolytiske aktivitet av piperazinderivatet beskrevet i japansk publikasjon S48-21949.

15 De strukturelle karakteristikker av forbindelsen [I] av den foreliggende oppfinnelse er som følger: (1) forbindelsen er strukturelt fjernt fra de kjente terapeutiske midler for cerebrovaskulær sykdom som er basert enten på glutamatan-
20 inhibitorisk aktivitet, og (2) forbindelsen er ulik fenylpyrimidinderivatet beskrevet i WO 92/04333 i antall karbonatomer innbefattet i alkylenkjeden.

Slik den er anvendt i denne beskrivelsen betyr benevnelsen " C_1 - C_6 " en rettkjedet eller forgrenet alkylgruppe med 1-6
25 karbonatomer, f.eks. metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, n-heksyl eller isoheksyl. Spesielt foretrukket er en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer.

Alkenylet betyr f.eks. vinyl, allyl, 3-butenyl, 2-pentenyl
30 eller 4-heksenyl.

Halogen innbefatter klor, fluor, brom og jod.

Alkylenet representert ved A kan være rettkjedet eller forgrenet. Til anvendelse av forbindelse ved fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for cerebrovaskulær sykdom er A fortrinnsvis en alkylengruppe med 3-6 karbonatomer og
5 mer foretrukket en gruppe med 4-6 karbonatomer. Når det gjelder den kjemiske forbindelse, er A fortrinnsvis en alkylengruppe med 4-6 karbonatomer.

R¹ representerer fortrinnsvis halogensubstituert fenyl, spesielt fluorofenyl.

10 R² er fortrinnsvis alkyl. Spesielt foretrukket er metyl.

Forbindelsen som er spesielt foretrukket, i den betydning at den forsinkede neuronale død kan inhiberes uavhengig av om den administreres før påbegynnelse av hjerneiskemi eller etter påbegynnelse, er forbindelsen med formel [I] hvor

15 A representerer en alkylengruppe med 4-6 karbonatomer.

R² representerer halogensubstituert fenyl.

R¹ representerer C₁-C₆ alkyl;

Som spesielt foretrukne typer av ovenfor nevnte forbindelse kan følgende nevnes: 4-(4-fluorofenyl)-2-metyl-6-(4-

20 piperidinobutoksy)pyrimidin, 4-(4-fluorofenyl)-2-metyl-6-(1-metyl-4-piperidinobutoksy)-pyrimidin, 4-(4-fluorofenyl)-2-metyl-6-(5-piperidinopentyloksy)pyrimidin, 4-(4-fluorofenyl)-2-metyl-6-(6-piperidinoheksyloksy)pyrimidin, 2-(4-fluorofenyl)-4-metyl-6-(4-piperidinobutoksy)pyrimidin,
25 4-(4-fluorofenyl)-2-metyl-6-(3-piperidinopropoksy)pyridin og 4-(4-fluorofenyl)-2-metyl-6-(5-piperidino-pentyloksy)pyridin, innbefattende salter derav.

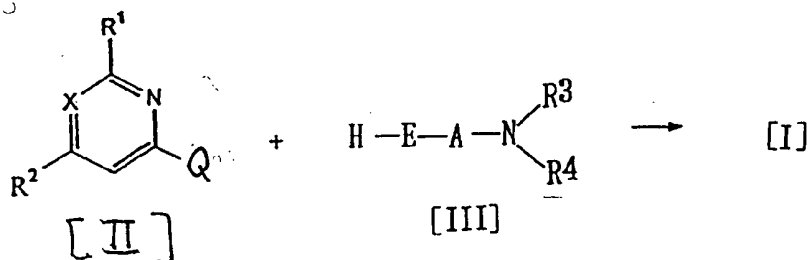
Solvatet av forbindelse [I] som faller innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse, innbefatter hydratet og
30 solvatet med etanol.

Det salt av forbindelse [I] som faller innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse, innbefatter salter med mineral-

syrrer såsom saltsyre, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre, hydrofluorsyre og hydrobromsyre, og salter med organiske syrrer såsom eddiksyre, vinsyre, melkesyre, sitronsyre, fumarsyre, maleinsyre, ravsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, benzensulfonsyre, toluensulfonsyre, naf-
talensulfonsyre og kamfersulfonsyre.

Forbindelsen med formel [I] ifølge den foreliggende oppfinnelse kan f.eks. fremstilles ved de følgende fremgangsmåter.

10 Fremgangsmåte A

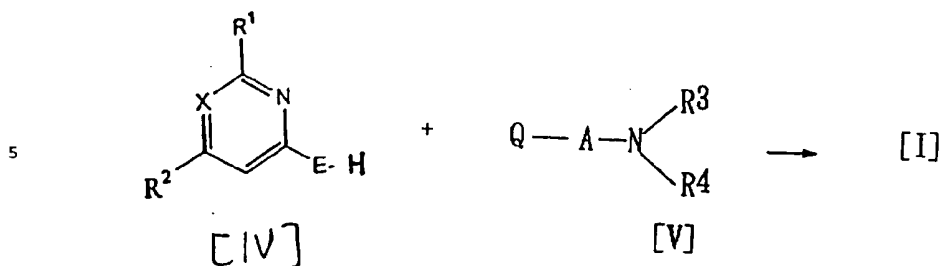


I reaksjonsskjemaet ovenfor er R¹-R⁴, A, E og X som definert ovenfor. Q representerer halogen, fortrinnsvis klor.

Forbindelsen [I] ifølge foreliggende oppfinnelse kan syntetiseres ved å reagere halid [II] med forbindelse [III] i nærvær av en base i et løsningsmiddel som er inert i reaksjonen. De reaksjonsløsningsmidler som kan anvendes, innbefatter aprotiske polare løsningsmidler såsom N,N-dimetylformamid (DMF), aromatiske hydrokarboner såsom benzen, toluen og xylen, hydrokarboner såsom n-heksan, n-heptan og sykloheksan, og etere såsom tetrahydrofuran, dimetoksyetan, dietyleter, dioksan og dietylenglykoldi-
metyleter, innbefattende blandinger av slike løsningsmidler. Basen som kan anvendes, innbefatter natriumhydrid, natriumamid, kalium-tert-butoksid, butyllitium osv. Denne reaksjon utføres normalt ved 0-140°C og fortrinnsvis ved 10-110°C. Avhengig av type reaktanter, løsningsmidler og
baser er en reaksjonstid på 2-24 t normalt passende. De

foretrukne andeler av forbindelse [III] og basen er normalt 1-1,2 mol pr. mol av forbindelse [II].

Fremgangsmåte B

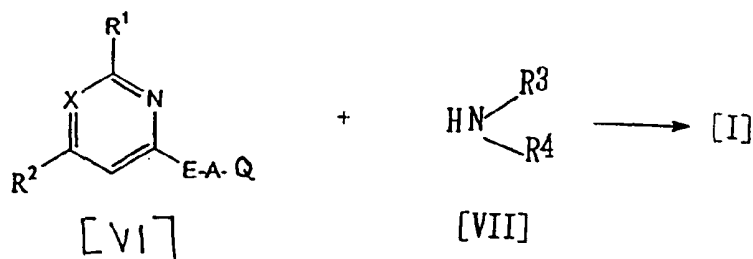


I det ovenfor viste reaksjonsskjema er $\text{R}^1\text{-R}^4$, A, E, X og Q som definert ovenfor.

Forbindelsen med formel [I] kan syntetiseres ved å reagere
 10 forbindelse [IV] med halid [V] i nærvær av en base i et
 løsningsmiddel som er inert i reaksjonen ved 0-80°C. Reak-
 sjonsløsningsmidlet som kan anvendes, innbefatter aprotiske
 polare løsningsmidler såsom acetonitril, dimetylsulfoksid
 og N,N-dimetylformamid (DMF), alkoholer såsom metanol, eta-
 15 nol og isopropylalkohol, etere såsom tetrahydrofuran, dime-
 toksyetan, dietyleter og dioksan, glymer såsom "metylcello-
 solve" og etylenglykoldimetyleter, halogenerte hydrokarbon-
 er såsom metylenklorid og kloroform, aromatiske hydrokarbo-
 ner såsom benzen, toluen og xylen, og blandinger av slike
 20 løsningsmidler. Basen som kan anvendes, innbefatter natri-
 umhydrid, kaliumkarbonat, natriumhydroksid, kaliumhydrok-
 sid, sølvkarbonat ol. Avhengig av typer av reaktanter, base
 og løsningsmiddel varierer reaksjonstiden normalt i området
 2-10 t. De foretrukne andeler av halid [V] og nevnte base
 25 er normalt 1-1,2 mol pr. mol av forbindelse [IV].

Fremgangsmåte C

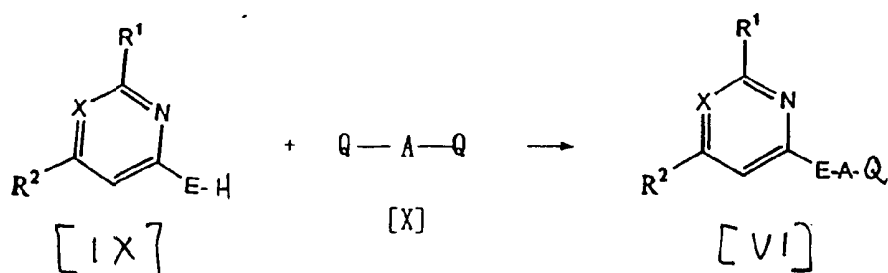
I det ovenfor viste reaksjonsskjema er $\text{R}^1\text{-R}^4$, A, E, X og Q som definert ovenfor.



Forbindelse [I] kan syntetiseres ved å reagere halid [VI] med amin [VII] i nærvær av en base i et løsningsmiddel som er inert i reaksjonen. Reaksjonsløsningsmiddelet som kan anvendes, innbefatter aprotiske polare løsningsmidler såsom acetonitril, dimetylsulfoksid, N,N-dimetylformamid (DMF) og aceton, etere såsom tetrahydrofuran, dimetoksyetan, dietyl-eter og dioksan, aromatiske hydrokarboner såsom benzen, toluen, xylen osv. og blandinger av slike løsningsmidler. Basen som kan anvendes, innbefatter alkale metallsalter såsom kaliumkarbonat, natriumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat, natriumhydroksid og kaliumhydroksid. I stedet for en slik base kan aminet [VII] anvendes i overskudd. Denne reaksjon utføres ved 10-100°C. Avhengig av typer av anvendte reaktanter, base og løsningsmiddel er reaksjonstiden normalt i området 2-20 t. Den foretrukne andel av forbindelse [VII] er normalt 1-3 mol pr. mol av forbindelse [VI]. Den foretrukne andel av basen er normalt 1-1,2 mol pr. mol av forbindelse [VI].

Utgangsforbindelsene [II] og [IV] kan fremstilles ved den kjente metode [WO 92/04333] som det blir beskrevet heretter, som referanse-eksempler.

Utgangsforbindelsen [VI] kan fremstilles i henhold til det følgende reaksjonsskjema.



I ovenfor viste skjema er R^1-R^2 , A, E, X og Q som definert ovenfor.

Forbindelse [VI] kan syntetiseres ved å reagere forbindelse [IX] med halid [X] i nærvær av en base i et løsningsmiddel inert til reaksjonen. Reaksjonsløsningsmiddelet som kan anvendes, innbefatter aprotiske polare løsningsmidler såsom acetonitril, dimetylsulfoksid og N,N-dimetylformamid (DMF), etere såsom tetrahydrofuran, dimetoksyetan, dietyleter og dioksan, aromatiske hydrokarboner såsom benzen, toluen og xylen, og blandinger av slike løsningsmidler. Basen som kan anvendes, innbefatter sølvkarbonat, kaliumkarbonat, natriumkarbonat, natriumhydrid, natriumhydroksid og kaliumhydroksid. Reaksjonen utføres ved 20-160°C, fortrinnsvis 70-120°C. Avhengig av typer av reaktanter, base og løsningsmiddel som er anvendt, kan en passende reaksjonstid være 5-60 t. Den foretrukne andel av halid [X] er normalt 1-4 mol pr. mol av forbindelse [IX]. Den foretrukne andel av basen er 0,5-1,2 mol pr. mol av forbindelse [IX].

Selv om noen typer av forbindelsen ifølge oppfinnelsen inneholder asymmetrisk karbon, faller de respektive optiske isomere såvel som racemiske blandinger også innenfor rammen av oppfinnelsen. Følgelig kan den racemiske forbindelse syntetisert ved enhver av de ovenfor nevnte fremgangsmåter fraksjoneres til de optiske isomere ved konvensjonell optisk resulusjonsteknikk som nyttiggjør seg dets basisitet, dvs. med en kiral syre (f.eks. vinsyre, dibenzoylvinsyre, mandelsyre, 10-kamfersulfonsyre), eller slike optiske isomere kan henholdsvis syntetiseres ved anvendelse av en optisk aktiv forbindelse som er forhåndspreparert som et utgangsmateriale.

Forbindelsen [I] ifølge den foreliggende oppfinnelse kan omdannes til saltene nevnt ovenfor på en velkjent måte. For eksempel kan hydrokloride av forbindelse [I] erholdes ved

oppløsning av forbindelse [I] i en alkoholholdig løsning av hydrogenklorid.

Solvatet (innbefattende hydratet) av forbindelse [I] eller saltet ifølge oppfinnelsen er også innbefattet i rammen for foreliggende oppfinnelse. Solvatet kan generelt produseres ved omkrystallisering av forbindelsen fra det korresponderende løsningsmiddel eller et passende, blandet løsningsmiddel inneholdende det korresponderende løsningsmiddel. For eksempel kan hydratet av forbindelse [I] ifølge foreliggende oppfinnelse erholdes ved omkrystallisering av forbindelse [I] fra en vandig alkohol.

Forbindelse [I] ifølge den foreliggende oppfinnelse kan vise krystallpolymorfisme. Polymorfene er i slike tilfeller også innbefattet i rammen for foreliggende oppfinnelse.

Når målforbindelsen [I] erholdt på denne måte kan isoleres og renses i form av den frie base eller et syreaddisjonssalt ved hjelp av i og for seg kjente metoder såsom konsentrasjon, pH-justering, faseoverføring, løsningsmiddelekstraksjon, krystallisering, fraksjonell destillasjon og kromatografi.

Forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse er anvendelig ved fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for behandling av cerebrovaskulær sykdom eller for å inhibere igangsetting av sekvele av cerebrovaskulær sykdom.

For anvendelse som en medisin kan forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse administreres til et dyr, innbefattende et menneske, enten i sin foreliggende form eller i form av en farmasøytisk sammensetning inneholdende f.eks. 0,01-99,5%, fortrinnsvis 0,5-90%, av forbindelsen i en farmasøytisk akseptabel ikke-toksisk, inert bærer.

Ett eller flere faste, semifaste eller flytende fortynningsmidler, fyllere og andre formuleringshjelpstoffer kan anvendes som bærere. Den farmasøytiske sammensetning administreres fortrinnsvis i form av enhetsdoser. Den farmasøytiske sammensetning kan administreres oralt, parenteralt (f.eks. intravenøst), lokalt (f.eks. transdermalt) eller rektalt. Naturligvis må passende doseringsform velges for de respektive administrasjonsruter. Spesielt foretrukket er intravenøs eller oral administrasjon.

- 10 Dosen som anvendes i terapeutisk medikament for cerebrovaskulær sykdom, fastsettes fortrinnsvis med referanse til pasientens alder, kroppsvekt og andre faktorer, administrasjonsrute, natur og grad av sykdom, etc. Normalt vil imidlertid daglig oral dose for voksne mennesker ligge i området 0,1 mg til 1 g per pasient og fortrinnsvis 1-300 mg per pasient. I tilfelle av intravenøs administrasjon er den normale daglige dose 0,01-100 mg per pasient og fortrinnsvis 0,1-30 mg per pasient. Lave doseringsnivå kan være tilstrekkelig i noen tilfeller, mens høye doser kan være påkrevd i andre tilfeller. Den ovenfor nevnte dosering kan fortrinnsvis administreres i 2-4 oppdelte doser.

Oral administrasjon kan utføres ved hjelp av faste eller flytende enhetsdoseringer i form av f.eks. bulkpulvere, pulvere, tabletter, dragéer, kapsler, granuler, suspensjoner, oppløsninger, sirup, dråper, sublingvale tabletter etc.

Bulkpulvere kan fremstilles ved å finfordele den aktive substans til en fint oppdelt form. Pulvere kan fremstilles ved å finfordele den aktive substans til en fint oppdelt form og blande den med en lignende finfordelt farmasøytisk bærer, f.eks. et spiselig karbohydrat såsom stivelse eller mannitol. Dersom det er nødvendig, kan en korrigent, et konserveringsmiddel, en dispersant, et fargemiddel, en parfyme, etc. også settes til.

Kapsler kan fremstilles ved å fylle nevnte finoppdelte bulkpulvere eller pulvere, eller granuler som beskrevet under for tabletter, i kapselskjell såsom gelatinkapselskjell. Forut for fyllingen kan en lubrikant eller et
5 fluidiserende middel såsom kolloidal kisel, talk, magnesiumstearat, kalsiumstearat eller fast polyetylenglykol blandes med pulverne. Forbedret effektivitet av medikamentet etter svelging kan forventes når en desintegrator eller et oppløsende middel såsom karboksymetylcellulose,
10 kalsiumkarboksymetylcellulose, hydroksypropylcellulose med lav substitusjonsgrad, natriumkroskarmellose, natriumkarboksymetylstivelse, kalsiumkarbonat eller natriumkarbonat settes til.

Myke kapsler kan tilveiebringes ved å suspendere nevnte
15 fint oppdelte pulvere i vegetabilsk olje, polyetylenglykol, glyserol eller en surfaktant, og pakke suspensjonen inn i gelatinsjikt. Tabletter kan fremstilles ved å sette en eksipiens til nevnte pulvere, granulere eller "slugge" blandingen, sette til en desintegrator og/eller lubrikant,
20 og komprimere hele sammensetningen. En pulverblanding kan fremstilles ved å blande finoppdelte pulvere med fortynningsmiddelet eller en base. Dersom det er nødvendig, kan et bindemiddel (f.eks. natriumkarboksymetylcellulose, metylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, gelatin, polyvinylpyrrolidon, polyvinylalkohol, etc.), et oppløsningshemnende middel (f.eks. parafin), et reabsorberende middel (f.eks. kvaternære salter) og en adsorbent (f.eks. bentonitt, kaolin, dikalsiumfosfat, etc.) settes til. Pulverblanding
25 blandingen kan prosesseres til granuler ved å fukte den med et bindemiddel, såsom en sirup, en stivelsespasta, arabisk gummi, en oppløsning av cellulose eller en oppløsning av en høypolymer, røre for blanding, tørking og pulverisering av dette. I stedet for å granulere slike pulvere er det mulig å komprimere pulverne med en tablettmaskin og knuse de resulterende kuler av rå form for å fremstille granuler. De
35 resulterende granuler kan beskyttes mot interadhesjon ved

tilsats av en lubrikant såsom stearinsyre, et salt av stearinsyre, talk eller mineralolje. Blandingen smurt på denne måte komprimeres deretter. De resulterende ubedekte tabletter kan bedekkes med en filmbedekningssammensetning eller en sukkerbedekkende sammensetning.

Forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan blandes med en fritt-flytende inert bærer, og blandingen kan komprimeres direkte uten å gripe til den ovenfor nevnte granulerings- eller "slugging"-prosess. Et transparent eller translucent beskyttende overtrekk bestående av f.eks. et hermetisk skjellakkovertrekk, et sukker- eller polymerovertrekk eller et polerende voksovertrekk kan også påføres. Andre orale sammensetninger såsom en oppløsning, en sirup og en eliksir kan også tilveiebringes i enhetsdoseform, hver inneholdende en forhåndsbestemt mengde av medikamentsubstansen. Sirup kan fremstilles ved oppløsning av forbindelsen i passende smakstilsatte vandige medium, mens eliksirer kan fremstilles ved anvendelse av ikke-toksiske alkoholiske løsningsmidler. Suspensjoner kan formuleres ved å dispergere forbindelsen i ikke-toksiske løsningsmidler. Hvor det er nødvendig, kan oppløsningsmidler og emulgatorer (f.eks. etoksyliert isostearylalkohol, polyoksyetylensorbitolester, etc.), konserveringsmidler og smakstilsetningsstoffer (f.eks. peppermynteolje, sakkarin, etc.) også settes til.

Dersom det er nødvendig kan enhetsdoseformuleringen for oral administrasjon være mikroinnkapslet. Denne formulering kan være bedekt eller begravd i en polymer, voks eller annen matriks for å tilveiebringe en forlenget virkning eller langvarig frigivingsdoseringsform.

Parenteral administrasjon kan utføres ved anvendelse av flytende enhetsdoseformer for subkutan, intramuskulær eller intravenøs injisering, f.eks. oppløsninger og suspensjoner. Slike enhetsdoseformer kan fremstilles ved å suspendere eller oppløse en forhåndsbestemt mengde av forbindelsen

ifølge foreliggende oppfinnelse i et injiserbar ikke-toksisk flytende løsningsmiddel, for eksempel et vandig løsningsmiddel eller et oljert løsningsmiddel, og sterilisere den resulterende suspensjon eller oppløsning. For å isotonisere en injeksjon kan et ikke-toksisk salt eller en saltoppløsning settes til. Ytterligere kan stabilisatorer, konserveringsmidler, emulgatorer, etc. også settes til.

Rektal administrasjon kan utføres ved anvendelse av suppositorier fremstilt ved oppløsning eller suspensjon av forbindelsen i et lavtsmeltende vannløselig eller vannuløselig fast bæreremateriale såsom polyetylenglykol, kakao-smør, semisyntetisk olje (f.eks. Witepsol®), en høyere ester (myristylpalmitat) eller en blanding derav.

Toksititeten av forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse er ekstremt lav, noe som vil bli beskrevet heretter.

Beste utførelsesform for oppfinnelsen

De følgende referanse-eksempler og eksempler på fremstilling av forbindelsen ifølge oppfinnelsen og testeksempler for anvendelse av noen representative typer av forbindelsen ifølge oppfinnelsen har til hensikt å illustrere den foreliggende oppfinnelse i ytterligere detalj.

Referanseeksempel 1

4-(4-fluorofenyl)-6-hydroksy-2-metylpyrimidin

(Trinn 1) 1,3 l tørr tetrahydrofuran (THF) ble tilsatt 162 g 60% natriumhydrid (NaH) og 342 g dietylkarbonat. Denne blanding ble tilsatt en oppløsning av 200 g p-fluoroacetofenon i 440 ml tørr THF dråpevis i løpet av 1 t under tilbakeløp, etterfulgt av 6 t tilbakeløp. Denne reaksjonsblandingen ble avkjølt, helt på isvann, nøytralisert med konsentrert saltsyre og ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjikt ble vasket med vann, tørket over vannfri magnesiumsulfat (MgSO₄) og konsentrert. Resten ble destil-

lert under redusert trykk for å tilveiebringe 291 g etyl 3-(4-fluorofenyl)-3-oksopropionat i form av en blekgul olje. kp. 145-150°C (5 mmHg)

(Trinn 2) En blanding av 145 g etyl 3-(4-fluorofenyl)-3-oksopropionat, 97,8 g acetamidinhydroklorid, 191 g pulverisert natriumkarbonat og 1,16 l etanol ble rørt ved 60-70°C i 16 t. Reaksjonsblandingen ble filtrert for å fjerne uløselige stoffer, og filtratet ble konsentrert. Resten ble tilsatt vann, og den resulterende løsning ble nøytralisert med eddiksyre. Krystallene som ble skilt ut, ble oppsamlet ved filtrering, vasket med vann og tørket for å tilveiebringe 88,7 g av tittelforbindelsen i form av hvite krystaller.
smp. 290-292°C (dekomp.)

På samme måte som tidligere ble de følgende forbindelser syntetisert:

4-(2-klorfenyl)-6-hydroksy-2-metylpyrimidin

4-(2,4-diklorfenyl)-6-hydroksy-2-metylpyrimidin

smp. 271-274°C

2,5-dimetyl-4-(4-fluorofenyl)-6-hydroksypyrimidin

smp. 242-243°C

4-(4-fluorofenyl)-6-hydroksy-5-metylpyrimidin

smp. 228-229°C

Referanseeksempel 2

4-klor-6-(4-fluorofenyl)-2-metylpyrimidin

21 g 4-(4-fluorofenyl)-6-hydroksy-2-metylpyrimidin ble tilsatt 63 ml fosforholdig oksyklorid, og blandingen ble tilbakestrømmet i 1 t. Denne reaksjonsblanding ble avkjølt, helt på isvann og nøytralisert med 28% vandig ammoniakk, og krystallene som ble skilt ut, ble oppsamlet ved filtrering. Krystallene ble vasket med vann og tørket for å tilveiebringe 21 g av tittelforbindelsen.
smp. 95-98°C

På samme måte som ovenfor ble de følgende forbindelser syntetisert:

4-klor-6-(2-klorfenyl)-2-metylpyrimidin

smp. 88-90°C

5 4-klor-6-(2,4-diklorfenyl)-2-metylpyrimidin

smp. 104-105°C

4-klor-2,5-dimetyl-6-(4-fluorfenyl)pyrimidin

smp. 110-113°C

4-klor-6-(2-fluorfenyl)-5-metylpyrimidin

10 smp. 88-90°C

Referanseeksempel 3

4-(4-klorbutoksy)-2-(4-fluorofenyl)-6-metylpyrimidin

En blanding av 2,5 g 2-(4-fluorofenyl)-4-hydroksy-6-metylpyridin, 3,16 g 1-bromo-4-klorbutan, 1,7 g sølvkarbonat
15 og 100 ml toluen ble tilbakestrømmet i 40 t. Denne reaksjonsblanding ble filtrert for å fjerne uløselige stoffer, og filtratet ble konsentrert. Resten ble rensset med silikagelkolonnekromatografi for å tilveiebringe 1,45 g av tittelforbindelsen i form av hvite krystaller.

20 smp. 59-61°C

Referanseeksempel 4

4-(4-fluorofenyl)-2-hydroksy-6-metylpyrimidin

En blanding av 5 g 4-fluorobenzoylaceton, 1,66 g urea, 25 ml etanol og 3,8 ml konsentrert saltsyre ble tilbake-
25 strømmet i 20 t. Denne reaksjonsblanding ble avkjølt, helt på isvann, gjort basisk med vandig løsning av kaliumkarbonat og nøytralisert med eddiksyre. Krystallene som skilte seg ut ble oppsamlet ved filtrering, vasket med isopropyl-eter og tørket for å tilveiebringe 2,65 g blekgule kry-
30 taller.

smp. 265-268°C.

Referanseeksempel 5

4,6-bis(4-fluorofenoksy)-2-metylpyrimidin

448 mg 4-fluorofenol ble oppløst i en løsningsmiddelblan-

ding av 13 ml THF og 2,7 ml DMF, og mens oppløsningen ble
rørt ved romtemperatur, ble 160 mg 60% NaH satt til i små
porsjoner. Blandingen ble ytterligere rørt ved den samme
temperatur i 30 min. Deretter ble 326 mg 4,6-diklor-2-
5 metylpyrimidin satt til, blandingen ble ytterligere rørt
ved romtemperatur i 12 t. Denne reaksjonsblanding ble helt
på isvann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjikt
ble vasket med vann, tørket over MgSO_4 og konsentrert under
redusert trykk. Resten, 700 mg, ble renset ved kiselgelko-
10 lonnekromatografi (Wakogel™ C-200, n-heksanetylacetat =
9:1) og omkrystallisert fra n-heksan for å tilveiebringe
461 mg hvite krystaller.
smp. 93-97°C

På samme måte som ovenfor ble den følgende forbindelse
15 syntetisert:
4,6-bis(4-fluorofenyltio)-2-metylpyrimidin
smp. 134-136°C

Referanseeksempel 6

4-(4,5-epoksy-pentyl-oksy)-6-(4-fluorofenyl)-2-metylpyrimidin
20 (Trinn 1) En blanding av 2 g 4-(4-fluorofenyl)-6-hydroksy-
2-metylpyrimidin erholdt i Referanseeksempel 1, 2,8 g 5-
bromo-1-penten, 1,5 g sølvkarbonat og 80 ml toluen ble
tilbakestrømmet i 22 t. Denne reaksjonsblanding ble fil-
trert for å fjerne uløselige stoffer, og filtratet ble
25 konsentrert. Resten ble renset ved kiselgelkolonnekroma-
tografi for å tilveiebringe 370 mg 4-(4-fluorofenyl)-2-
metyl-6-(4-pentenyl)pyrimidin i form av hvite krystaller.
smp. 44,5-45,5°C
(Trinn 2) 350 mg 4-(4-fluorofenyl)-2-metyl-6-(4-pentenyl)-
30 pyrimidin ble oppløst i 5 ml metylenklorid. 217 mg 70% m-
klorperbenzoesyre ble under omrøring satt til denne
oppløsning på et isvannbad. Denne blandingen ble deretter
rørt ved romtemperatur i 18 t. Reaksjonsblandingen erholdt
på dette viset ble konsentrert, og n-heksan og etylacetat
35 ble satt til resten. Blandingen ble vasket med en vandig

løsning av natriumhydrogenkarbonat fire ganger og ytterligere med vann, tørket over MgSO_4 og konsentrert. Resten ble renset ved kiselgelkolonnekromatografi for å tilveiebringe 160 mg av tittelforbindelsen i form av hvite krystaller.

smp. 63,0-64,0°C

Referanseeksempel 7

2-klor-4-metyl-6-fenyl-1,3,5-triazin

(Trinn 1) 50 g 2,4,6-triklor-1,3,5-triazin ble tilsatt 300 ml tørr tetrahydrofuran, og mens blandingen ble rørt ved romtemperatur ble 150 ml 2M fenylmagnesiumbromidtetrahydrofuran satt til dråpevis i løpet av 30 min. Etter fullføring av den dråpevis tilsatsen ble blandingen rørt ved romtemperatur i 1 t og deretter konsentrert. Resten ble tilsatt isvann, og den resulterende løsning ble ekstrahert med eter. Ekstraktet ble vasket med vann, tørket over MgSO_4 og konsentrert. Den resulterende krystallavling ble omkrystallisert fra isopropylalkohol for å tilveiebringe 21,1 g 2,4-diklor-6-fenyl-1,3,5-triazin i form av blekgule krystaller.

(Trinn 2) 17 g 2,4-diklor-6-fenyl-1,3,5-triazin ble oppløst i 85 ml tørr tetrahydrofuran. Denne oppløsningen ble satt på isvannbad og tilsatt 135 ml 1M metylmagnesiumbromidtetrahydrofuran dråpevis i løpet av 30 min. Etter fullføring av dråpevis tilsats ble blandingen rørt ved romtemperatur i 2 t. Denne reaksjonsblanding ble helt på isvann og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann, tørket over MgSO_4 og konsentrert. Resten ble renset ved kiselgelkolonnekromatografi for å tilveiebringe 3,6 g av tittelforbindelsen i form av hvite krystaller.

Referanseeksempel 8

2-Benzyloksi-4-hydroksy-6-metylpyrimidin

(Trinn 1) 23 g 4-benzyloksibenzonitril ble suspendert i 200 ml metanol, og hydrogenkloridgass ble boblet gjennom suspensjonen på et isvannbad i om lag 1 i. Deretter ble

blandingen rørt ved den samme temperatur i 2 t og deretter ved romtemperatur i 1, 5 t. Denne reaksjonsblanding ble tilsatt eter, og krystallene som ble separert ut, ble oppsamlet ved filtrering for å tilveiebringe 28 g hvite krystaller. Disse krystallene ble suspendert i 200 ml metanol og ammoniakk-gass ble boblet gjennom suspensjonen i om lag 1 t på et isvannbad. Blandingen ble deretter rørt ved romtemperatur i 15 t. Denne reaksjonsblanding ble konsentrert, og etylacetat ble satt til resten. Krystallene som separerte ut, ble oppsamlet ved filtrering og tørket for å tilveiebringe 21,6 g 4-benzyloksybenzamidinhydroklorid i form av hvite krystaller.

(Trinn 2) En blanding av 12 g 4-benzyloksybenzamidinhydroklorid, 6,3 g etylacetoacetat, 13,9 g kaliumkarbonat og 144 ml etanol ble tilbakestrømmet i 24 t. Denne reaksjonsblanding ble filtrert for å fjerne uløselige stoffer, og filtratet ble konsentrert. Resten ble tilsatt vann, og den resulterende løsning ble nøytralisert med eddiksyre. Krystallene som separerte ut, ble oppsamlet ved filtrering, skylt med vann og tørket for å tilveiebringe 12,0 g av tittelforbindelsen i form av hvite krystaller.

Eksempel 1

4-(4-Fluorfenyl)-2-metyl-6-(5-piperidin-pentyloksy)pyrimidin-hydroklorid

En løsningsmiddelblanding av 155 ml tørr THF og 33ml tørr DMF ble tilsatt 3,59 g 60 % natriumhydrid (NaH), og mens blandingen ble rørt ved romtemperatur, ble 7,06 g 5-piperidino-1-pantanol satt til. Blandingen ble ytterligere rørt i 10 min. Deretter ble 10 g 4-klor-6-(4-fluorfenyl)-2-metylpyrimidin satt til, og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 20 t. Denne reaksjonsblanding ble helt på isvann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjikt ble vasket med vann og tørket over MgSO₄ og konsentrert. Resten ble rensert ved kiselgelkolonnekromatografi (Wakogel™ C-200, kloroform inneholdende 1 % metanol) for å gi en blekgul olje. Denne ble olje ble oppløst i metanol,

og oppløsningen ble justert til pH 5 med 1 N HCl og konsentrert. Resten ble tilsatt eter, og krystallene som separerte ut, ble oppsamlet ved filtrering. Denne krystallavling ble omkrystallisert fra acetonitril for å tilveiebringe hvite krystaller av type I eller II.

Krystaller av type I

smp.: 184-186°C

Elementanalyse for $C_{21}H_{28}FN_3O \cdot HCl$

Beregnet (%): C, 64,03; H, 7,42; N, 10,67

Funnet (%): C, 63,82; H, 7,39; N, 10,70

Krystaller av type II

smp.: 182-184°C

Elementanalyse for $C_{21}H_{28}FN_3O \cdot HCl$

Beregnet (%): C, 64,03; H, 7,42; N, 10,67

Funnet (%): C, 63,80; H, 7,38; N, 10,74

På samme måte som i Eksempel 1 ble de følgende forbindelser syntetisert:

Eksempel 2

4-(4-Fluorfenyl)-2-metyl-6-(4-piperidinbutoksy)pyrimidin-
hydroklorid

smp.: 174-176°C

Elementanalyse for $C_{20}H_{26}FN_3O \cdot HCl$

Beregnet (%): C, 63,23; H, 7,16; N, 11,06

Funnet (%): C, 62,83; H, 7,23; N, 11,01

Eksempel 3

4-(4-Fluorfenyl)-2-metyl-6-(6-
piperidinheksyloksy)pyrimidin-hydroklorid

smp.: 190,5-192°C

Elementanalyse for $C_{22}H_{30}FN_3O \cdot HCl$

Beregnet (%): C, 64,77; H, 7,66; N, 10,30

Funnet (%): C, 64,49; H, 7,66; N, 10,48

Eksempel 4

2-(4-Fluorfenyl)-4-metyl-6-(4-piperidinbutoksy)pyrimidin-
5 hydroklorid

smp.: 168-172°C

Elementanalyse for $C_{20}H_{26}FN_3O \cdot HCl$

Beregnet (%): C, 63,23; H, 6,90; N, 11,06

Funnet (%): C, 63,10; H, 7,11; N, 10,80

10 Eksempel 5

2-(4-Fluorfenyl)-4-metyl-6-(5-
piperidinpentyloksy)pyrimidin-hydroklorid

smp.: 184-185°C

Elementanalyse for $C_{21}H_{28}FN_3O \cdot HCl$

15 Beregnet (%): C, 64,03; H, 7,42; N, 10,67

Funnet (%): C, 63,80; H, 7,52; N, 10,60

Eksempel 6

4-(2-Klorfenyl)-2-metyl-6-(4-piperidinbutoksy)pyrimidin-
hydroklorid

20 smp.: 147-149°C

Elementanalyse for $C_{20}H_{26}ClN_3O \cdot HCl$

Beregnet (%): C, 60,01; H, 6,87; N, 10,60

Funnet (%): C, 60,43; H, 7,05; N, 10,80

Eksempel 8

25 4-(4-Fluorfenyl)-2-metyl-6-[4-(4-fenylpiperidin)-
butoksy]pyrimidin-hydroklorid

smp.: 169-171°C

Elementanalyse for $C_{26}H_{30}FN_3O \cdot HCl$

Beregnet (%): C, 68,48; H, 6,85; N, 9,21

Funnet (%): C, 68,20; H, 7,01; N, 9,27

Eksempel 16

4-(4-Fluorfenyl)-2-metyl-6-(3-piperidinpropoksy)pyridin-
5 hydroklorid

smp.: 135°C

Elementanalyse for $C_{20}H_{25}FN_2O \cdot HCl$

Beregnet (%): C, 65,83; H, 7,18; N, 7,68

Funnet (%): C, 65,40; H, 7,24; N, 7,44

10 Eksempel 17

4-(4-Fluorfenyl)-2-metyl-6-(4-piperidinbutoksy)pyridin-
hydroklorid

smp.: 148,5-150,5°C

Elementanalyse for $C_{21}H_{27}FN_2O \cdot HCl$

15 Beregnet (%): C, 66,57; H, 7,45; N, 7,39

Funnet (%): C, 66,54; H, 7,57; N, 7,41

Eksempel 18

4-(4-Fluorfenyl)-2-metyl-6-(5-piperidinpentyloksy)-pyridin-
hydroklorid

20 smp.: 138-140°C

Elementanalyse for $C_{22}H_{29}FN_2O \cdot HCl$

Beregnet (%): C, 67,25; H, 7,70; N, 7,13

Funnet (%): C, 67,00; H, 7,68; N, 6,95

Eksempel 21

25 4-(4-Fluorfenyl)-2-metyl-6-(1-metyl-4-piperidinbutoksy)-
pyrimidin-hydroklorid

smp.: 146°C

Elementanalyse for $C_{21}H_{28}FN_3O \cdot HCl$

Beregnet (%): C, 64,03; H, 7,42; N, 10,67

Funnet (%): C, 63,90; H, 7,44; N, 10,42

Produksjonseksempler for forbindelsen med formel [I] er
presentert nedenfor. Der hvor fremgangsmåten ikke er spe-
sielt beskrevet, har man fulgt fremgangsmåten i Eksempel 1.

Referanseeksempel 9

4-(4-Fluorfenyl)-2-metyl-6-(2-piperidinetoksy)pyrimidin-
hydroklorid

smp.: 198-199°C

10 Elementanalyse for $C_{18}H_{22}FN_3O \cdot HCl$

Beregnet (%): C, 61,45; H, 6,59; N, 11,94

Funnet (%): C, 61,23; H, 6,78; N, 11,74

Referanseeksempel 10

4-(4-Fluorfenyl)-2-metyl-6-(3-piperidinpropoksy)pyrimidin-
hydroklorid

15 smp.: 195,5-197°C

Elementanalyse for $C_{19}H_{24}FN_3O \cdot HCl$

Beregnet (%): C, 62,37; H, 6,89; N, 11,48

Funnet (%): C, 62,00; H, 7,03; N, 11,13

20 Referanseeksempel 11

2-(4-Fluorfenyl)-4-metyl-6-(2-piperidinetoksy)pyrimidin-
hydroklorid

smp.: 216-218°C

Elementanalyse for $C_{18}H_{22}FN_3O \cdot HCl$

25 Beregnet (%): C, 61,45; H, 6,56; N, 11,94

Funnet (%): C, 61,10; H, 6,78; N, 11,63

Referanseeksempel 12

2-(4-Fluorfenyl)-4-metyl-6-(3-piperidinpropoksy)-pyrimidin-
hydroklorid

smp.: 205-206,5°C

Elementanalyse for $C_{19}H_{24}FN_3O \cdot HCl$

Beregnet (%): C, 62,37; H, 6,89; N, 11,48

Funnet (%): C, 62,01; H, 6,99; N, 11,47

5 Referanseeksempel 13

2-(4-klorfenyl)-4-metyl-6-(3-piperidinpropoksy)pyrimidin-hydroklorid

smp.: 212-214°C

Elementanalyse for $C_{19}H_{24}ClN_3O \cdot HCl$

10 Beregnet (%): C, 59,69; H, 6,59; N, 10,99

Funnet (%): C, 59,23; H, 6,53; N, 10,80

Referanseeksempel 14

4-(4-Fluorfenyl)-2-metyl-6-[2-(4-fenylpiperidin)etoksy]-pyrimidin-hydroklorid

15 smp.: 184-186°C

Elementanalyse for $C_{24}H_{26}FN_3O \cdot HCl$

Beregnet (%): C, 67,36; H, 6,36; N, 9,82

Funnet (%): C, 67,10; H, 6,73; N, 9,78

Referanseeksempel 15

20 4-(4-Fluorfenyl)-2-metyl-6-[3-(4-fenylpiperidin)-propoksy]pyrimidin-hydroklorid

smp.: 169-171°C

Elementanalyse for $C_{25}H_{28}FN_3O \cdot HCl$

Beregnet (%): C, 68,09; H, 6,40; N, 9,53

25 Funnet (%): C, 67,80; H, 6,60; N, 9,31

Referanseeksempel 16

2-(4-Fluorfenyl)-4-metyl-6-[2-(4-fenylpiperidin)etoksy]-pyrimidin-hydroklorid

smp.: 211-212°C

Elementanalyse for $C_{24}H_{26}FN_3O \cdot HCl$

Berechnet (%): C, 67,36; H, 6,36; N, 9,82

Funnet (%): C, 67,01; H, 6,49; N, 9,61

Referanseeksempel 17

5 2-(4-Fluorfenyl)-4-metyl-6-[3-(4-fenylpiperidin)-
propoksy]pyrimidin-hydroklorid

smp.: 195-198°C

Elementanalyse for $C_{25}H_{28}FN_3O \cdot HCl$

Berechnet (%): C, 67,94; H, 6,61; N, 9,51

10 Funnet (%): C, 67,82; H, 6,50; N, 9,49

Referanseeksempel 18

2-(4-Klorfenyl)-4-metyl-6-[2-(4-fenylpiperidin)etoksy]-
pyrimidin-hydroklorid

smp.: 208,5-210°C

15 Elementanalyse for $C_{24}H_{26}ClN_3O \cdot HCl$

Berechnet (%): C, 64,86; H, 6,12; N, 9,46

Funnet (%): C, 64,62; H, 6,10; N, 9,42

Referanseeksempel 19

20 2-(4-Fluorfenyl)-4-[3-[4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6,-tetra-
hydropyridin-1-yl]propoksy]-6-metylpyrimidin-hydroklorid

smp.: 197,5-199,5°C

Elementanalyse for $C_{25}H_{25}F_2N_3O \cdot HCl$

Berechnet (%): C, 65,57; H, 5,72; N, 9,18

Funnet (%): C, 65,30; H, 5,68; N, 9,12

25 Referanseeksempel 20

2-(4-Fluorfenyl)-4-metyl-6-[3-(4-fenyl-1,2,3,6,-
tetrahydropyridin-1-yl]propoksy]pyrimidin-hydroklorid

smp.: 197-199°C

Elementanalyse for $C_{25}H_{26}FN_3O \cdot HCl$

Beregnet (%): C, 68,25; H, 6,19; N, 9,55

Funnet (%): C, 68,08; H, 6,24; N, 9,31

Referanseeksempel 21

2-(4-Fluorfenyl)-4-[3-[4-(4-fluorfenyl)piperidin]-
5 propoksy]-6-metylpirimidin-hydroklorid

smp.: 195-198°C

Elementanalyse for $C_{25}H_{27}F_2N_3O \cdot HCl$

Beregnet (%): C, 65,28; H, 6,14; N, 9,14

Funnet (%): C, 64,90; H, 6,23; N, 8,90

10 Referanseeksempel 22

2-(4-Fluorfenyl)-4-metyl-6-[3-[4-(pyridin-4-yl)-piperidin]-
propoksy]pyrimidin-hydroklorid

smp.: 186-187°C

Elementanalyse for $C_{24}H_{27}FN_4O \cdot HCl$

15 Beregnet (%): C, 65,08; H, 6,37; N, 12,65

Funnet (%): C, 64,80; H, 6,46; N, 12,35

Referanseeksempel 23

4-(4-Fluorfenyl)-2-metyl-6-[3-(4-fenylpiperazin)-
propoksy]pyrimidin-maleat

20 smp.: 158-159°C

Elementanalyse for $C_{24}H_{27}FN_4O \cdot C_4H_4O_4$

Beregnet (%): C, 64,36; H, 5,98; N, 10,72

Funnet (%): C, 64,02; H, 5,93; N, 10,60

Referanseeksempel 24

25 2-(4-Fluorfenyl)-4-metyl-6-[3-(4-fenylpiperazin)-
propoksy]pyrimidin-maleat

smp.: 174-175°C

Elementanalyse for $C_{24}H_{27}FN_4O \cdot C_4H_4O_4$

Beregnet (%): C, 64,36; H, 5,98; N, 10,72

Funnet (%): C, 64,62; H, 6,01; N, 10,79

Referanseeksempel 25

2-(4-Hydroksyfenyl)-4-metyl-6-(3-piperidinpropoksy)pyrimidin-hydroklorid

258 mg 60 % natriumhydrid (NaH) ble satt til en løsningsmiddelblanding av 13 ml tørr THF og 1,5 ml tørr DMF. Mens denne blanding ble rørt ved romtemperatur, ble 461 mg 3-piperidin-1-propanol satt til, etterfulgt av 10 min omrøring. Denne reaksjonsblanding ble tilsatt 1g 2-(4-benzyloksyfenyl)-4-klor-6-metylpyrimidin erholdt i referanseeksempel 8, og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 48 t. Denne reaksjonsblanding ble helt på isvann og ekstrahert med etylacetat. Det organiske sjikt ble vasket med vann, tørket over MgSO_4 og konsentrert. Resten ble renset ved kiselgelkolonnekromatografi (WakogelTM C-200; kloroform) for å tilveiebringe 1,08 g av en blekgul olje. Denne olje ble oppløst i metanol og underkastet katalytisk reduksjon i nærvær av 5 % palladium-på-karbon (Pd/C) ved atmosfærisk temperatur og trykk. Den resulterende reaksjonslanding ble filtrert, og filtratet ble konsentrert. Resten ble oppløst i metanol, og løsningen ble pH-justert til pH 5 med 1 N HCl og konsentrert. Resten ble tilsatt eter, og krystallene som ble dannet, ble oppsamlet. Denne krystallavling ble omkrystallisert fra metanol for å tilveiebringe 572 mg av tittelforbindelsen i form av hvite krystaller.

smp.: 248-249°C

Elementanalyse for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\cdot\text{HCl}$

Beregnet (%): C, 62,71; H, 7,20; N, 11,55

Funnet (%): C, 62,36; H, 7,22; N, 11,76

På samme måte ble de følgende forbindelser syntetisert:

Referanseeksempel 26

4-(4-Hydroksyfenyl)-2-metyl-6-(2-piperidinetoksy)pyrimidin-

hydroklorid

smp.: 301°C

Elementanalyse for $C_{18}H_{23}N_3O_2 \cdot HCl$

Beregnet (%): C, 61,80; H, 6,91; N, 12,01

5 Funnet (%): C, 61,50; H, 6,83; N, 11,87

Referanseeksempel 27

4-(4-Hydroksyfenyl)-2-metyl-6-(3-piperidinpropoksy)-
pyrimidin-hydroklorid

smp.: 234-235°C

10 Elementanalyse for $C_{19}H_{25}N_3O_2 \cdot HCl$

Beregnet (%): C, 62,71; H, 7,20; N, 11,55

Funnet (%): C, 62,45; H, 7,24; N, 11,51

Referanseeksempel 28

15 4-(4-Hydroksyfenyl)-2-metyl-6-[2-(4-fenylpiperidin)-
etoksy]pyrimidin-hydroklorid

smp.: 185°C (dekomp.)

Elementanalyse for $C_{24}H_{27}N_3O_2 \cdot HCl$

Beregnet (%): C, 67,67; H, 6,63; N, 9,86

Funnet (%): C, 67,30; H, 6,58; N, 9,72

20 Referanseeksempel 29

2-(4-Hydroksyfenyl)-4-metyl-6-[3-(4-fenylpiperidin)-
propoksy]pyrimidin-hydroklorid

smp.: 229-230,5°C

Elementanalyse for $C_{25}H_{29}N_3O_2 \cdot HCl$

25 Beregnet (%): C, 68,25; H, 6,87; N, 9,55

Funnet (%): C, 67,91; H, 7,01; N, 9,64

Referanseeksempel 30

4-(4-Hydroksyfenyl)-2-metyl-6-[3-(4-fenylpiperazin)-

propoksy]pyrimidin-maleat

smp.: 210°C

Elementanalyse for $C_{24}H_{28}N_4O_2 \cdot C_4H_4O_4$

Beregnet (%): C, 64,60; H, 6,20; N, 10,76

5 Funnet (%): C, 64,20; H, 6,47; N, 10,36

Referanseeksempel 31

2-(4-Hydroksyfenyl)-4-metyl-6-[3-(4-fenylpiperazin)-
propoksy]pyrimidin-hydroklorid

smp.: 253-254°C

10 Elementanalyse for $C_{24}H_{28}N_4O_2 \cdot HCl$

Beregnet (%): C, 65,37; H, 6,63; N, 12,71

Funnet (%): C, 64,98; H, 6,73; N, 12,33

Referanseeksempel 32

15 4-(4-Fluorfenyl)-2-metyl-6-[2-[4-(2-metoksyfenyl)-
piperazin]etoksy]pyrimidin-hydroklorid

smp.: 193,0-194,5°C

Elementanalyse for $C_{24}H_{27}FN_4O_2 \cdot HCl$

Beregnet (%): C, 62,81; H, 6,15; N, 12,21

Funnet (%): C, 62,68; H, 6,18; N, 12,34

20 Referanseeksempel 33

4-(4-Fluorfenyl)-2-metyl-6-[2-(4-fenylpiperazin)-
etoksy]pyrimidin-hydroklorid

smp.: 201-204°C

Elementanalyse for $C_{23}H_{25}FN_4O \cdot HCl$

25 Beregnet (%): C, 64,40; H, 6,11; N, 13,06

Funnet (%): C, 64,21; H, 6,10; N, 13,26

Formuleringseksempel 1

I henhold til den følgende oppskrift kan en injeksjon, 1 ml, fremstilles på rutinemessig måte.

Oppskrift

5	Forbindelse ifølge oppfinnelsen (Eksempel 1)	1 mg
	Natriumklorid	9 mg
	Vann for injisering	q.s.

Formuleringseksempel 2

10 I henhold til den følgende oppskrift kan en injeksjon, 1 ml, fremstilles på rutinemessig måte.

Oppskrift

	Forbindelse ifølge oppfinnelsen (Eksempel 2)	1 mg
	Glukose	48 mg
15	Natriumdihydrogenfosfat	1,25 mg
	Natriummonohydrogenfosfat	0,18 mg
	Vann for injisering	q.s.

Formuleringseksempel 3

20 I henhold til den følgende oppskrift kan en injeksjon, 1 ml, fremstilles på rutinemessig måte.

Oppskrift

	Forbindelse ifølge oppfinnelsen (Eksempel 4)	1 mg
	Sorbitol	48 mg
	Benzyl alkohol	20 mg
25	Natriumdihydrogenfosfat	2,5 mg
	Natriummonohydrogenfosfat	0,36 mg
	Vann for injisering	q.s.

Formuleringseksempel 4

30 I henhold til den følgende oppskrift kan en tablett, 120 mg, fremstilles på rutinemessig måte.

Oppskrift

Forbindelse ifølge oppfinnelsen (Eksempel 3)	3 mg
Laktose	58 mg
Maisstivelse	30 mg
5 Krystallinsk cellulose	20 mg
Hydroksypropylcellulose	7 mg
Magnesiumstearat	2 mg

Forsøkseksempel 1

Inhiberende aktivitet av forsinket neuronal død (DND) i10 ørkenrotter

Den forsinkede neuronale død-beskyttende effekt av forbindelse ifølge oppfinnelsen ble bekreftet ved eksperiment hvor det ble anvendt ørkenrotter. Denne test er det mest anvendte for alle relevante *in vivo*-evalueringsprotokoller, og det er rapportert at ethvert medikament som viser stor DND-inhiberende aktivitet i dette testsystem kan forventes å være klinisk effektivt i mennesker (GENDAI-IRYO, 24, 129-133 (1992), Neurology 1987, 37, 1281-1287).

Eksperimentelt

20 Hann-ørkenrotter med en vekt på 60-80 g ble anestetisert med pentobarbitalnatrium 35 mg/kg i.p. og lagt i rygggleie. Etter at huden i det cervikale område ble snittet opp, ble de bilaterale vanlig karotidarteriene eksponert, og tråder ble anordnet rundt hver arterie. Begge ender av hver tråd ble ført inn i et polyetylenrør, og ved syng av det oppsnittede sår ble røret festet til den cervikale hud med tråden som stakk ut fra den andre enden av røret. Den påfølgende dag da dyrene ikke var under bedøvelse, ble begge ender av tråden forsiktig trukket ut, og

30 karotidarterien snaret av tråden ble drevet inn i røret i en bøyd posisjon slik at karotidarterien således ble tilstoppet. Etter en transient iskemisk opplasting av 5 minutters varighet ved tilstopping av de bilaterale vanlige karotidarteier, ble arteriene reperfusert. Etter 7 dager

35 ble hjernen skåret ut og fiksert. En seksjon sentrert rundt

hippocampus ble preparert og Nissle-farget med 0,05 % cresylfiolett, og de pyramidale celler i det hippocampale CA-1 underfelt ble mikroskopisk undersøkt for degenerering og død. Grad av neuronal død ble beregnet i henhold til de følgende kriterier.

Kriterier for evaluering av neuronal død i det hippocampale CA-1 underfelt

"Score"	Degenerasjon og død av pyrammidale celler
0	0-10 % død (tilnærmet normalt)
1	10-25 % død
2	25-50 % død
3	50-75 % død
4	75-100 % død

Testmedikamentet ble oppløst i salin og administrert intraperitonealt på samme tid som reperfusjon inntraff etter den 5-minutter lange iskemiske opplasting. Resultatene er presentert i Tabell 1.

Tabell 1 Forsinket neuronal død-beskyttende aktivitet i ørkenrotter

	DND-inhibering
	50 mg/kg i.p.
Kontroll	4,00 (5)
Forbindelse ifølge Eksempel 1	0,60 (5)**
Forbindelse ifølge Eksempel 2	0,80 (5)**
Forbindelse ifølge Eksempel 3* ¹	0,60 (5)**
Forbindelse ifølge Eksempel 4	0,60 (5)**
Forbindelse ifølge Eksempel 16	0,60 (5)**
Forbindelse ifølge Eksempel 18	0,80 (5)**
Forbindelse ifølge Eksempel 21	0,60 (5)**
Forbindelse ifølge Referanseeksempel 10	0,60 (5)**

": $p < 0,01$ (Wilcoxon's U-test)

1: 30 mg/kg, i.p.

Tallene i parentes angir antall dyr.

Det er tydelig fra resultatene ovenfor at forbindelsen
5 ifølge foreliggende oppfinnelse markert inhiberer neuronal
død i ørkenrottemodellen for transient iskemi. Ytterligere
inhiberer forbindelsen ifølge oppfinnelsen forsinket neuro-
nal død når den administreres oralt. I tillegg utviste for-
bindelsen ifølge Eksempel 1 en beskyttende aktivitet mot
10 forsinket neuronal død selv når den ble administrert i en
enkelt dose etter et forløp på 1-2 t etter iskemi. Disse
resultater indikerer at forbindelsen ifølge oppfinnelsen
ikke bare er anvendelig for forebygging av igangsetting av
sekveler av en cerebrovaskulær sykdom, men også er anven-
15 delig som et terapeutisk medikament for cerebrovaskulær
sykdom.

Testeksempel 2

Beskyttelse mot cerebralt infarkt med middel cerebral arterietilstoppelse

20 Den cerebralt infarkt-beskyttende effekt av forbindelsen
ifølge oppfinnelsen ble bekreftet ved en rottemiddel-
cerebral arterietilstoppelsesmodell. Dette er en dyre-
modell av hjerneregional iskemi som ligner humant cerebralt
infarkt, og det er kjent at modellen også er anvendelig som
25 en terapeutisk modell (Cerebral Apoplexy Experiment
Handbook, 91-97, 1990, utgitt av ICP). Ethvert medikament
som viser cerebralt infarkt-beskyttende aktivitet i dette
testsystem, kan forventes å være klinisk effektivt i
mennesker.

30 Eksperimentelt.

SD-hannrotter i alderen 7-8 uker ble anestetisert ved
ketaminhydroklorid 120-150 mg/kg i.p., og hodet ble an-
ordnet i en lateral liggende posisjon på et operasjonsbord.
Huden ble lineært snittet midtveis mellom den eksterne

øreåpning og den ytre canthus langs den fremre kant av den temporale muskel til zygomaen. Ved anvendelse av en elektrisk dentaldrill ble det boret et lite hull midtveis mellom den ovale åpning og den orbitale sprekke, og dura mater ble snittet. Den midlere cerebrale arterielle stamme som går på tvers av de tverrgående olfaktoriske nerver (olfaktorisk tråd), ble elektrisk koagulert og kuttet innenfor den olfaktoriske tråd ved anvendelse av en bipolar elektrode, og oppsnittingssåret ble sydd sammen. To dager etter operasjonen ble dyrene dekapitert, og hjernen ble tatt ut. Deretter ble de frontale seksjoner av hjernen preparert ved 2 mm-intervall fra den rostrale del av den olfaktoriske bulbe. Ved anvendelse av en salin oppløsning (2%) av 2,3,5-trifenyltetrazoliumklorid (TTC), en forbindelse som i seg selv er fargeløs, men konverteres enzymatisk til et rødt fargestoff i levende vev, ble seksjonene farget ved 37°C i 30 min. Deretter ble de frontale seksjoner fotografert, og ved anvendelse av en "image processor" ble områdene med infarkt bestemt. Prosent av område med infarkt i den frontale seksjon 6 mm bak det frontale rostrum, dvs. på det striatale nivå, relativt til det totale område av vevsseksjonen og det totale infarktområde av de 5 frontale seksjoner preparert ved 2 mm-intervaller fra det frontale rostrum ble kalkulert, og prosenten av det totale infarktområde relativt til det totale område av alle seksjonene ble beregnet. Forbindelsen fra Eksempel 1 ble anvendt som testmedikament og administrert intravenøst etter middel cerebral arteriell tilstoppelse. Som følge av dette, inhiberte en dose på 0,125 mg/kg av forbindelsen ifølge oppfinnelsen markert neuronal død i rottemodel- len for vedvarende hjerneiskemi.

Testeksempel 3.

NMDA-indusert konvulsjonsinhiberende aktivitet

Mus ble intraperitonealt dosert med 200 mg/kg N-metyl-D-aspartat (NMDA) og observert for påfølgende konvulsjon og død over en periode på 30 min etter administrasjon. For-

bindelser ifølge Eksempel 1, Eksempel 2, Referanseeksempel 10 ble anvendt som testmedikamenter, og hver ble administrert intraperitonealt før administrasjon av NMDA. Et resultat av dette var at forbindelsen ifølge oppfinnelsen i en dose på 20 mg/kg ikke inhiberte den NMDA-induserte konvulsjon. Disse resultater indikerer at forbindelsen ifølge oppfinnelsen ikke virker på NMDA-reseptoren.

Testeksempel 4

Akutt toksisitetsstudier

SD-hannrotter (Slc:SD, Japan SLC) ble anvendt. Rottene ble kjøpt i en alder av 7 uker, og dyrene som gikk gjennom en uke lang karantene og akklimatisering, ble anvendt i grupper av 6. Dosevolumet var 5 ml/kg for intraperitoneal administrasjon og 10 ml/kg for intravenøs administrasjon. Basert på resultatet av et innledende eksperiment ble doseområdet etablert slik at det innbefattet mortalitetsrater på 0 % og 100 %. Medikamentoppløsningene ble fremstilt ved anvendelse av fysiologisk salin og filtrert gjennom et 0,22 µm bakterielt filter. Forbindelsene ifølge Eksempel 1, Eksempel 2, Eksempel 3, Eksempel 4, Eksempel 16, Eksempel 18, Eksempel 21 og Referanseeksempel 10 ble anvendt som testmedikamenter og respektivt administrert intraperitonealt, og dyrene ble observert daglig for død og generell tilstand i 7 dager fra administrasjonsdagen. Dette resulterte ikke i en markert endring i dyrenes generelle tilstand. For øvrig var de intraperitoneale og intravenøse LD₅₀-verdier for forbindelsen ifølge Eksempel 1 henholdsvis 65,8 mg/kg og 22,8 mg/kg.

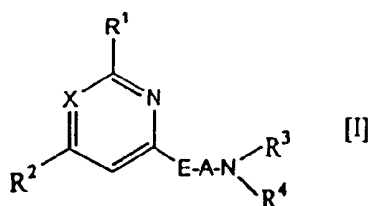
INDUSTRIELL ANVENDELIGHET

Som vist i testresultatene ovenfor, utviser forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse en utmerket beskyttende aktivitet mot neuronal død uavhengig av om medikamentet administreres samtidig med igangsetting av hjerneiskemi eller infarkt eller et par timer etter episoden inntraff.

Ytterligere er toksisitet av forbindelsen lav. Følgelig har forbindelsen ifølge den foreliggende oppfinnelse en høy anvendelighet som en inhibitor av neuronal død i den akutte fase av en cerebrovaskulær sykdom. I tillegg er forbindelsen anvendelig ved fremstilling av et terapeutisk medikament for behandling av cerebrovaskulære sykdommer så som cerebralt infarkt, cerebral hemoragi, hodeskade og subarachnoidal hemoragi, og ytterligere i en medisin som inhiberer igangsetting av sekvele av cerebrovaskulære sykdommer (f. eks. nervøse symptomer så som dyskinesia og konvulsjon og mentale symptomer så som emosjonelle og intellektuelle forstyrrelser), hvilket medikament således beskytter hjernen.

P a t e n t k r a v

1. Anvendelse av en forbindelse med formel [I]



eller et salt derav, eller et solvat derav, hvori

R¹ er fenyl eventuelt substituert med et halogenatom;

R² er C₁-C₆-alkyl; eller

10 R¹ er C₁-C₆-alkyl og R² er fenyl eventuelt substituert med et halogenatom;

E er O;

A er alkylen med 2-10 karbonatomer;

-NR³R⁴ er en piperidinogruppe;

15 X er CH eller N;

for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning for behandling av cerebrovaskulær sykdom.

2. Anvendelse ifølge krav 1, hvori A er alkylen med 3-6 karbonatomer.

20 3. Anvendelse ifølge krav 1-2, hvori forbindelsen er valgt fra gruppen bestående av

4-(4-fluorfenyl)-2-metyl-6-(4-piperidinobutoksy)pyrimidin,

4-(4-fluorfenyl)-2-metyl-6-(5-piperidinopentyloksy)-pyrimidin,

25 4-(4-fluorfenyl)-2-metyl-6-(6-piperidinoheksyloksy)-pyrimidin,

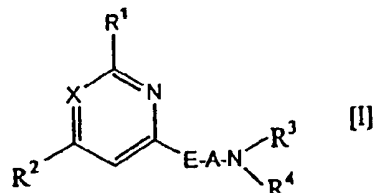
4-(4-fluorfenyl)-2-metyl-6-(1-metyl-4-piperidinobutoksy)-pyrimidin,

2-(4-fluorfenyl)-4-metyl-6-(4-piperidinobutoksy)pyrimidin,
 4-(4-fluorfenyl)-2-metyl-6-(3-piperidinopropoksy)pyridin og
 4-(4-fluorfenyl)-2-metyl-6-(5-piperidinopentyloksy)pyridin
 eller et salt derav eller et solvat derav.

5 4. Anvendelse i følge krav 1, for fremstilling av en
 farmasøytisk sammensetning for hemming av hjerneneuronal
 død.

5. Anvendelse ifølge krav 1, for fremstilling av en
 farmasøytisk sammensetning for hemming av cerebrovaskulær
 10 sykdomssekvele.

6. Forbindelse med formel [I]



15 eller et salt derav, eller et solvat derav, hvori
 R¹ er fenyl eventuelt substituert med et halogenatom;
 R² er C₁-C₆-alkyl; eller
 R¹ er C₁-C₆-alkyl og R² er fenyl eventuelt substituert med
 et halogenatom;
 20 E er O;
 A er alkylen med 4-10 karbonatomer;
 -NR³R⁴ er en piperidingruppe;
 X er CH eller N.

7. Forbindelse ifølge krav 6, eller et salt derav eller
 25 et solvat derav, hvori A er alkylen med 4-6 karbonatomer.

8. Forbindelse ifølge krav 6, eller et salt derav, eller
 et solvat derav, hvori forbindelsen er valgt fra gruppen
 bestående av

4- (4-fluorfenyl) -2-metyl-6- (4-piperidinobutoksy) pyrimidin,
4- (4-fluorfenyl) -2-metyl-6- (5-piperidinopentyloksy) -
pyrimidin,
5 4- (4-fluorfenyl) -2-metyl-6- (6-piperidinoheksyloksy) pyrimi-
din,
4- (4-fluorfenyl) -2-metyl-6- (1-metyl-4-piperidinobutoksy) -
pyrimidin,
2- (4-fluorfenyl) -4-metyl-6- (4-piperidinobutoksy) pyrimidin,
og
10 4- (4-fluorfenyl) -2-metyl-6- (5-piperidinopentyloksy) pyridin.