

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PATENTCHRIFT



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 297 819 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 403/04
A 61 K 31/495
A 61 K 31/505

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 337 957 2
(31) 40729/89

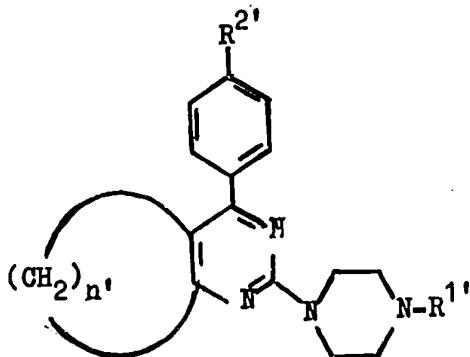
(22) 19.02.90
(32) 21.02.89

(44) 23.01.92
(33) JP

- (71) siehe (73)
(72) Hino, Katsuhiko; Kai, Naoki; Sakamoto, Masato; Kon, Tatsuya; Oka, Makoto; Furukawa, Kiyoshi; Ochi, Yoshiaki, JP
(73) Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, JP
(74) Kraus, Weisert + Partner, Patent- und Rechtsanwälte, Thomas-Wimmer-Ring 15, W - 8000 München 22, DE

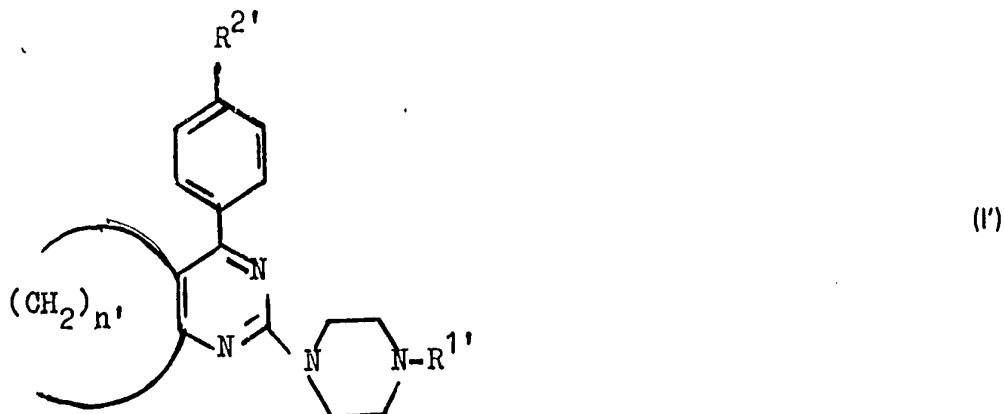
(54) Verfahren zur Herstellung von 2-(1-Piperazinyl)-4-phenylcycloalkanopyrimidinderivaten

(55) Wirkstoffe;
2-(1-Piperazinyl)-4-phenylcycloalkanopyrimidinderivate;
Herstellungsverfahren; zerebrale Insuffizienzerkrankungen
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von
2-(1-Piperazinyl)-4-phenylcycloalkanopyrimidinderivaten
der Formel, worin n' den Wert 3, 5 oder 6 hat, $R^{1'}$ für
Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_6 -Cycloalkyl oder
Hydroxy-(C_2-C_6)-alkyl steht, $R^{2'}$ für ein Wasserstoffatom
oder ein Fluoratom steht, mit der Maßgabe, daß, wenn R^2
ein Wasserstoffatom ist, $R^{1'}$ ebenfalls ein Wasserstoffatom
ist, sowie die Säureadditionssalze davon. Die
erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind als
Wirkstoffe zur Behandlung von zerebralen
Insuffizienzerkrankungen einsetzbar. Formel (I')



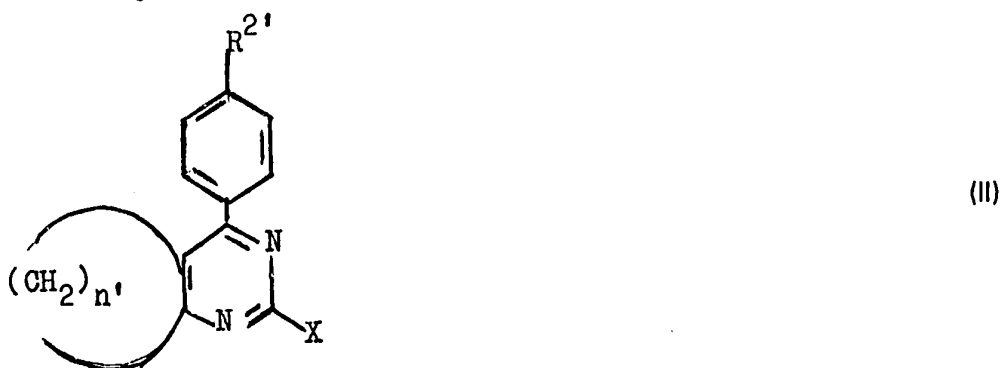
Erfindungsanspruch:

Verfahren zur Herstellung von 2-(1-Piperazinyl)-4-phenylcycloalkanopyrimidinderivaten der Formel:



worin n' den Wert 3, 5 oder 6 hat, $R^{1'}$ für Wasserstoff, C_1-C_8 -Alkyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl oder Hydroxy- $(2-C_8)$ alkyl steht und $R^{2'}$ ein Wasserstoffatom oder Fluoratom ist, mit der Maßgabe, daß, wenn $R^{2'}$ ein Wasserstoffatom ist, $R^{1'}$ ein Wasserstoffatom ist, oder eines Säureadditionssalzes davon, gekennzeichnet dadurch, daß man

(a) eine Verbindung der Formel (II):

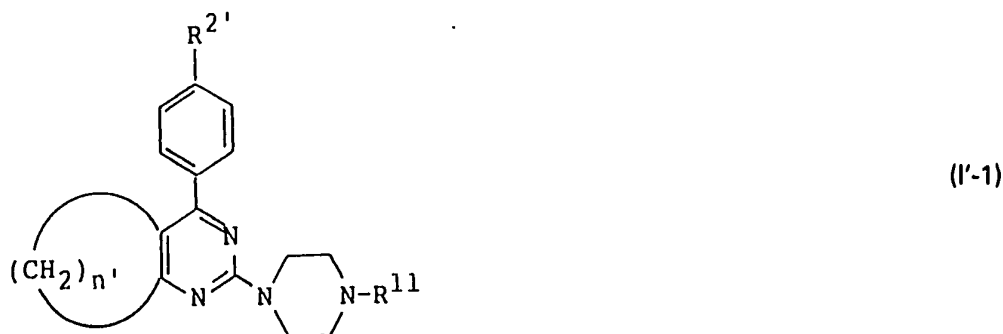


worin X ein(e) Austrittsatom oder -gruppe ist und $R^{2'}$ und n' wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der Formel (III):



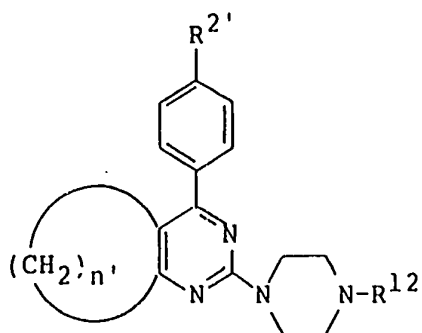
worin $R^{1'}$ wie oben definiert ist, umsetzt;

(b) im Falle, daß $R^{1'}$ ein Wasserstoffatom ist, eine Verbindung der Formel (I'-1)



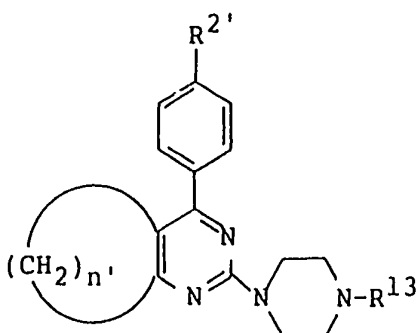
worin R^{11} unsubstituiertes oder substituiertes Benzyl oder Benzoyloxycarbonyl ist und $R^{2'}$ und n' wie oben definiert sind, einer Hydrogenolyse unterwirft;

(c) im Falle, daß $R^{1'}$ ein Wasserstoffatom ist, eine Verbindung der Formel (I'-2):



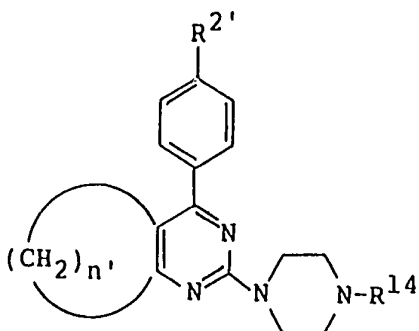
(I'-2)

worin R^{12} Methyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Benzyl ist und $R^{2'}$ und n' wie oben definiert sind, mit Ethylchloroformiat oder 1-Chlorethylformiat unter Erhalt einer Verbindung der Formel (I'-3):



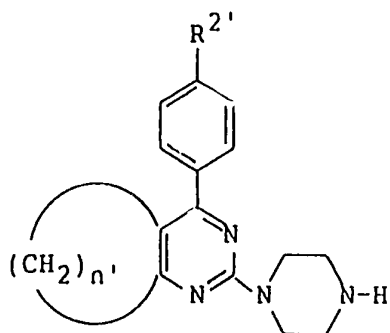
(I'-3)

worin R^{13} Ethoxycarbonyl oder 1-Chlorethoxycarbonyl ist und $R^{2'}$ und n' wie oben definiert sind, oder einer Verbindung der Formel (I'-4):



(I'-4)

worin R^{14} für Acyl steht und $R^{2'}$ und n' wie oben definiert sind, umsetzt und anschließend eine Hydrolyse der Verbindung der Formel (I'-3) oder (I'-4) durchführt oder daß man (d) im Falle, daß $R^{1'}$ eine andere Bedeutung als ein Wasserstoffatom hat, eine Verbindung der Formel (I'-5):



(I'-5)

worin $R^{2'}$ und n' wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der Formel (IV):

R^{15} -Z

(IV)

worin Z ein reaktiver Rest eines Alkohols ist und R^{15} die gleiche Bedeutung wie R^1 , ausgenommen aber ein Wasserstoffatom, hat, umsetzt und daß man gegebenenfalls die freie Form der Verbindung der Formel (I') in ein Säureadditionssalz davon umwandelt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein neues Arzneimittel zur Behandlung von zerebralen Insuffizienzerkrankungen, neue 2-(1-Piperaziny)-4-phenylcycloalkanopyrimidinderivate, die als Wirkstoffe für die Behandlung von zerebralen Insuffizienzerkrankungen geeignet sind, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und pharmazeutische Präparate, die die genannten Verbindungen als Wirkstoff enthalten.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind bereits einige 2-(1-Piperaziny)-4-phenylcycloalkanopyrimidinderivate und verwandte Verbindungen, die pharmakologische Aktivitäten haben, bekannt. So wird zum Beispiel in den offengelegten Unterlagen der japanischen Patentanmeldung (Kokai) Nr. 56-92875 beschrieben, daß 4-Phenyl-2-(1-piperaziny)-chinazoline eine Aktivität als Anti-Depressiva haben. Die US-PS 3305553 beschreibt, daß 2-(4-Methyl-1-piperaziny)-4-phenylchinazoline eine entzündungshemmende Aktivität, eine analgetische Aktivität und eine antiallergische Aktivität haben. In dieser Druckschrift werden weiterhin die Ausgangs-2-(4-Methyl-1-piperaziny)-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydrochinazoline beschrieben, jedoch werden keinerlei pharmakologische Aktivitäten dieser Verbindung erwähnt.

Weiterhin wird in der US-PS 3915976 beschrieben, daß 2-[4-(C_1-C_4)-alkyl-1-piperaziny]-4-phenyl-(C_5-C_8)-cycloalkanopyrimidine, wie 6,7,8,9-Tetrahydro-2-(4-methyl-1-piperaziny)-4-phenyl-5H-cyclohepta[d]pyrimidin und 6,7-Dihydro-2-(4-methyl-1-piperaziny)-4-phenyl-5H-cyclopenta[d]pyrimidin, eine entzündungshemmende Aktivität haben.

Schließlich wird in Chem. Pharm. Bull., 31, 2254-2261 (1983), beschrieben, daß 4-Phenyl-2-(1-piperaziny)-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin und 4-Phenyl-2-(4-benzyl-1-piperaziny)-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin eine schwache hypoglykämische Aktivität aufweisen.

Bislang wurde jedoch noch von keinerlei Aktivität dieser 2-(1-Piperaziny)-4-phenylcycloalkanopyrimidinderivate auf das zentrale Nervensystem berichtet.

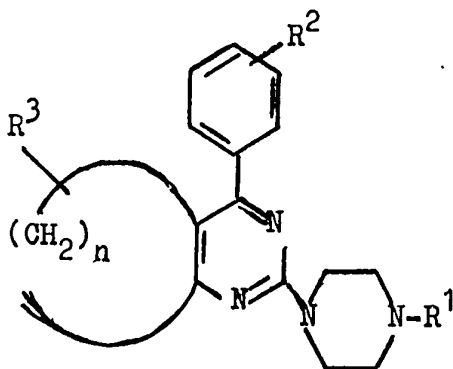
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein neues Arzneimittel zur Behandlung von zerebralen Insuffizienzerkrankungen sowie neue 2-(1-Piperaziny)-4-phenylcycloalkanopyrimidinderivate, die eine ausgezeichnete Aktivität zur Behandlung von zerebralen Insuffizienzerkrankungen haben, zur Verfügung zu stellen. Durch die Erfindung sollen weiterhin Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und Verfahren zur Herstellung der oben genannten Arzneimittel zur Verfügung gestellt werden.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, neue pharmazeutische Wirkstoffe zur Behandlung von zerebralen Insuffizienzerkrankungen aufzufinden und Verfahren zu deren Herstellung bereitzustellen.

Der Erfindung liegen umfangreiche Untersuchungen bezüglich Verbindungen zugrunde, die eine Aktivität auf das zentrale Nervensystem haben. Erfindungsgemäß wurde gefunden, daß 2-(1-Piperaziny)-4-phenylcycloalkanopyrimidinderivate der folgenden Formel (I):



(I)

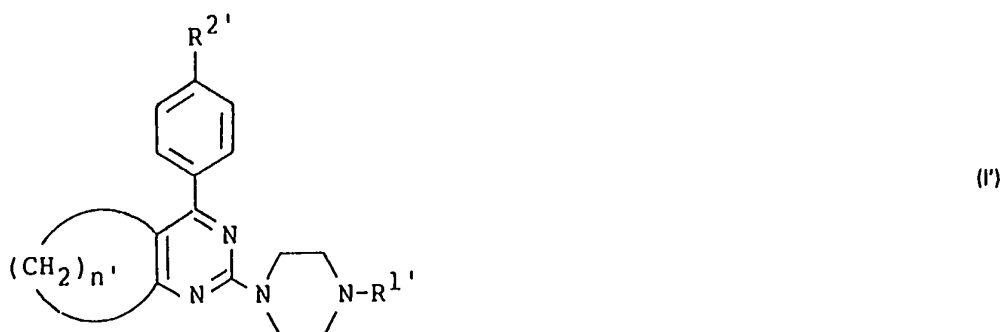
worin n den Wert 3, 4, 5 oder 6 hat,

R^1 für Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_8 -Cycloalkyl, Hydroxy-(C_2-C_6)-alkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Aryl, Heteroaryl, unsubstituiertes oder substituiertes Aryl-($1-C_6$)-alkyl, unsubstituiertes oder substituiertes Arylcarbonyl-(C_1-C_6)-alkyl oder Acyl steht,

R^2 für Wasserstoff, Halogen, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy oder Trifluormethyl steht,

R^3 für Wasserstoff oder C_1-C_6 -Alkyl steht,

sowie die Säureadditionssalze davon eine ausgezeichnete Aktivität zur Verbesserung der Zerebralfunktion haben. Weiterhin wurde festgestellt, daß neue Verbindungen der folgenden Formel (I'):



worin n' den Wert 3, 5 oder 6 hat, R^1 für Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl oder Hydroxy-(C_2 - C_6)-alkyl steht, R^2 für Wasserstoff oder Fluor steht, mit der Maßgabe, daß, wenn R^2 für Wasserstoff steht, R^1 ebenfalls für Wasserstoff steht, sowie die Säureadditionssalze davon als Wirkstoffe für ein Arzneimittel zur Verbesserung der Zerebralfunktion geeignet sind. Das erfindungsgemäß zur Verfügung gestellte Arzneimittel zur Behandlung von zerebralen Insuffizienzkrankungen enthält als Wirkstoff ein 2-(1-Piperazinyl)-4-phenylcycloalkanopyrimidinderivat der Formel (I) oder insbesondere der Formel (I') oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon.

Die Salze der Verbindungen schließen Salze von anorganischen Säuren (zum Beispiel das Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, Sulfat, Phosphat, etc.) und Salze von organischen Säuren (zum Beispiel das Maleat, Fumarat, Citrat, Tartrat, Lactat, Benzoat, Methansulfonat, etc.) ein. Diese Salze können weiterhin gegebenenfalls in Form eines Hydrats vorhanden sein. Daher schließen die erfindungsgemäß bereitgestellten Verbindungen auch diese Hydratverbindungen ein.

Wenn die Verbindungen (I) ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten, dann schließen die Verbindungen auch die Stereoisomeren, Gemische davon sowie racemische Gemische ein. Auch diese Substanzen werden als Wirkstoffe für die vorliegende Erfindung angesehen.

Hierin haben die in den Formeln (I) und (I') angegebenen Gruppen die folgenden Bedeutungen:

Das „Alkyl“ und die „Alkylgruppierung“ schließt geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppen, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen, ein.

Das „Halogenatom“ schließt Fluor, Chlor, Brom und Iod ein.

Die „Alkoxygruppe“ schließt Alkyl-O-Gruppen ein, bei denen die Alkylgruppierung Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl und dergleichen ist.

Die „unsubstituierte oder substituierte Arylgruppe“ schließt Arylgruppen ein, die keinen Substituenten haben oder die einen oder zwei Substituenten, ausgewählt aus Halogenatomen, C_1 - C_3 -Alkyl, C_1 - C_3 -Alkoxy und Trifluormethyl, haben, wobei die bevorzugten Beispiele Phenyl und 4-Fluorphenyl sind.

Unter „Heteroarylgruppe“ ist eine monocyclische oder bicyclische heterocyclische Gruppe zu verstehen, die mindestens ein Heteroatom, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält. Einzelbeispiele sind Furyl, Thienyl, Pyridyl, Isochinolyl und dergleichen.

Die „Cycloalkylgruppe“ schließt Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptylgruppen und dergleichen ein.

Die „Hydroxyalkylgruppe“ schließt 2-Hydroxyethyl-, 2-Hydroxypropyl-, 3-Hydroxypropyl-, 2,3-Dihydroxypropyl-, 4-Hydroxybutyl-, 2-Hydroxybutylgruppen und dergleichen ein.

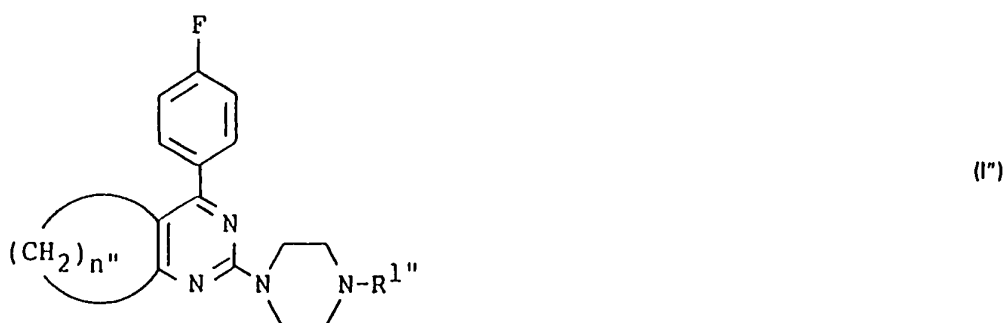
Unter der „unsubstituierten oder substituierten Arylalkylgruppe“ sind Alkylgruppen zu verstehen, die entweder unsubstituiert sind oder durch die Arylgruppe, wie oben beschrieben, substituiert sind. Bevorzugte Beispiele für solche Gruppen sind die Benzyl- und 4-Fluorbenzylgruppe.

Unter „unsubstituierten oder substituierten Arylcarbonylalkylgruppen“ sind unsubstituierte Arylcarbonylgruppen oder Arylcarbonylgruppen, die mit Alkylgruppen substituiert sind, zu verstehen, wobei die Arylgruppierung die gleiche Arylgruppe, wie oben definiert, ist. Bevorzugte Beispiele für solche Gruppen sind die 2-Benzoyl- und die 3-(4-Phenylbenzoyl)-propylgruppe.

Die „Acylgruppe“ schließt beispielsweise Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Cyclohexancarboxyl-, Benzoyl-, Nicotinoyl-, Isonicotinoyl-, 4-Fluorbenzoyl-, Furoyl-, Thenoylgruppen und dergleichen ein.

Unter den Verbindungen der Formel (I) werden solche Verbindungen der Formel (I) bevorzugt, bei denen R^1 für Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl oder Hydroxy-(C_2 - C_6)-alkyl steht, R^2 für Wasserstoff oder Fluor steht, sowie die Salze davon.

Als Wirkstoffe erfindungsgemäß weiter bevorzugte Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I') sowie die Salze davon zu nennen. Unter den Verbindungen der Formel (I') werden Verbindungen der Formel (I''):



worin n' den Wert, 3, 5 oder 6 hat, $R^{2'}$ für Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, C_7-C_8 -Cycloalkyl oder Hydroxy- (C_2-C_6) -alkyl steht, sowie die Säureadditionssalze davon bevorzugt.

Mehr bevorzugte Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I'), bei denen $R^{1'}$ für Wasserstoff, C_1-C_3 -Alkyl oder Hydroxyethyl steht, sowie die Säureadditionssalze davon.

Die erfindungsgemäß am meisten bevorzugten Verbindungen sind Verbindungen der Formel (I''), bei denen $R^{1'}$ für Wasserstoff steht, sowie die Salze davon.

Speziell bevorzugte Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung sind die folgenden:

2-(1-Piperaziny)-4-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin

2-(1-Piperaziny)-4-(4-fluorphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptapyrimidin

2-(1-Piperaziny)-4-(4-fluorphenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydro-cyclooctapyrimidin.

Die Verbindungen der Formel (I') können beispielsweise nach den folgenden Verfahren hergestellt werden.

(1) Verfahren A

Die Verbindungen (I') werden dadurch hergestellt, daß man eine Verbindung der Formel (II):



worin X ein(e) Austrittsatom oder -gruppe ist und $R^{2'}$ und n' wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der Formel (III):



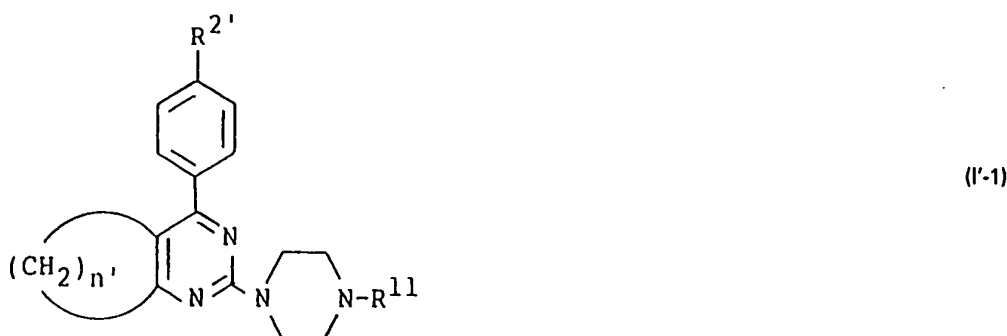
worin $R^{1'}$ wie oben definiert ist, umgesetzt.

Das Austrittsatom bzw. die -gruppe X in der Formel (II) bedeutet jedes Atom oder jede Gruppe, das bzw. die unter den Reaktionsbedingungen zusammen mit dem Wasserstoffatom, das an das Stickstoffatom in 4-Position der 1-substituierten Piperazine gebunden ist, in Form von HX austreten kann. Beispiele für Austrittsatom oder -gruppen sind Halogenatome, Niedrigalkylthiogruppen (zum Beispiel Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Butylthio, etc.), Arylsulfonyloxygruppen (zum Beispiel Benzolsulfonyloxy, p-Toluolsulfonyloxy, etc.) und Alkylsulfonyloxygruppen (zum Beispiel Methansulfonyloxy etc.).

Die Umsetzung der Verbindung der Formel (II) mit der Verbindung der Formel (III) wird in einem geeigneten Lösungsmittel oder ohne Verwendung irgendeines Lösungsmittels durchgeführt. Beispiele für geeignete Lösungsmittel sind aromatische Kohlenwasserstoffe (zum Beispiel Toluol, Xylol etc.), Ketone (zum Beispiel Methylethylketon etc.), Ether (zum Beispiel Dioxan, Diglyme etc.), Alkohole (zum Beispiel Ethanol, Isopropylalkohol, Butanol etc.), N,N-Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid. Die Reaktion wird vorzugsweise in Gegenwart einer basischen Substanz durchgeführt. Beispiele für geeignete basische Substanzen sind Alkalimetallcarbonate (zum Beispiel Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat etc.), Alkalimetallhydrogencarbonate (zum Beispiel Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat etc.), tertiäre Amine (zum Beispiel Triethylamin), wobei jedoch auch eine überschüssige Menge der Verbindung der Formel (III) anstelle der basischen Substanz verwendet werden kann. Wenn die Verbindung der Formel (III) in Form eines Hydrats vorliegt, dann kann auch das Hydrat verwendet werden. Die Reaktionstemperatur liegt gewöhnlich im Bereich von 40 bis 200°C. Die Ausgangsverbindung (III) kann nach der Verfahrensweise der nachstehenden Referenzbeispiele 1 bis 29 oder nach einem ähnlichen Verfahren hergestellt werden.

(2) Verfahren B

Die Verbindungen der Formel (I'), bei denen $R^{1'}$ ein Wasserstoffatom ist, können durch Hydrogenolyse einer Verbindung der Formel (I'-1):

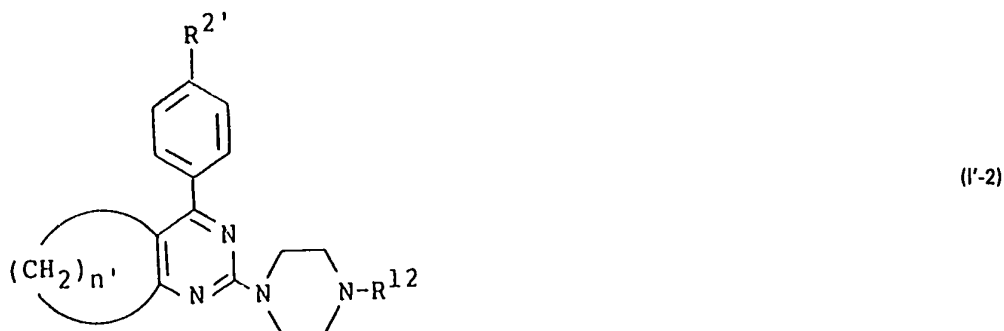


worin R^{11} unsubstituiertes oder substituiertes Benzyl oder Benzyloxycarbonyl (der Substituent auf dem Phenylring der genannten Benzyl- und Benzyloxycarbonylgruppen schließt herkömmliche Substituenten ein, wie C_1-C_3 -Alkyl, C_1-C_3 -Alkoxy und Halogenatome) ist und $R^{2'}$ und n' wie oben definiert sind, hergestellt werden.

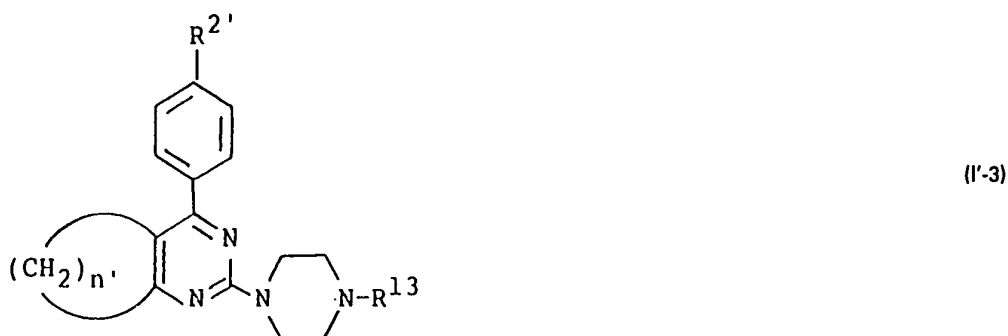
Die Hydrogenolyse der Verbindungen der Formel (I'-1) wird gewöhnlich durch eine herkömmliche katalytische Reduktion in einem Lösungsmittel, wie Alkoholen (zum Beispiel Ethanol) bei Raumtemperatur und unter Atmosphärendruck durchgeführt. Die Verbindungen der Formel (I'-1) können nach dem gleichen Verfahren, wie beim obigen Verfahren A erwähnt, hergestellt werden. Die Verbindungen der Formel (I'-1), bei denen R¹¹ für Benzoyloxycarbonyl steht, können alternativ auch durch ein herkömmliches Verfahren aus einer Verbindung der Formel (I'-1), worin R¹¹ für Methyl oder Benzyl, das gegebenenfalls einen Substituenten hat, steht, hergestellt werden.

(3) Verfahren C

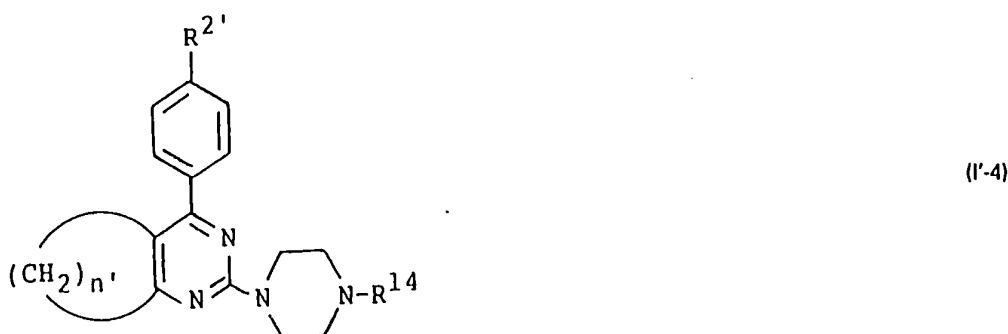
Die Verbindungen der Formel (I'), bei denen R¹ ein Wasserstoffatom ist, können auch dadurch hergestellt werden, daß man eine Verbindung der Formel (I'-2):



worin R¹² für Methyl oder unsubstituiertes oder substituiertes Benzyl (der Substituent auf dem Phenylring der Benzylgruppe schließt herkömmliche Substituenten, wie C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy oder Halogenatome, ein) steht und R² und n' wie oben definiert sind, mit einem Chlorameisensäureester, d. h. Ethylchlorformiat oder 1-Chlorethylchlorformiat, unter Erhalt einer Verbindung der Formel (I'-3):



worin R¹³ für Ethoxycarbonyl oder 1-Chlorethoxycarbonyl steht und R² und n' wie oben definiert sind, oder einer Verbindung der Formel (I'-4):

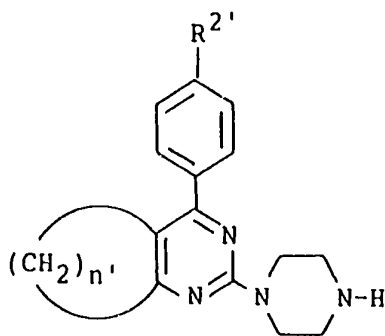


worin R¹⁴ für Acyl steht und R² und n' wie oben definiert sind, umsetzt und anschließend die Verbindung der Formel (I'-3) oder (I'-4) hydrolysiert.

Die Hydrolyse der Verbindung der Formel (I'-3) oder (I'-4) wird gewöhnlich in herkömmlicher Weise durchgeführt, beispielsweise dadurch, daß man die Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Ethanol, das mit Wasser mischbar ist, und in Gegenwart einer basischen Substanz (zum Beispiel Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid etc.) oder einer Säure (zum Beispiel Salzsäure, Schwefelsäure etc.) erhitzt. Die Hydrolyse der Verbindung der Formel (I'-3), worin R¹³ für 1-Chlorethoxycarbonyl steht, wird gewöhnlich in der Weise durchgeführt, daß man die Verbindung in Methanol erhitzt. Die Verbindungen der Formeln (I'-3) und (I'-4) können nach dem gleichen Verfahren, wie beim oben genannten Verfahren A erwähnt, hergestellt werden.

(4) Verfahren D

Die Verbindungen der Formel (I'), bei denen R¹ eine andere Gruppe als ein Wasserstoffatom ist, können dadurch hergestellt werden, daß man eine Verbindung der Formel (I'-5):



(I'-5)

worin $R^{2'}$ und n' wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der Formel (IV):

 $R^{15}-Z$

(IV)

worin Z ein reaktiver Rest eines Alkohols ist und R^{15} die gleiche Bedeutung wie $R^{1'}$ mit Ausnahme des Wasserstoffatoms hat, umsetzt.

Der reaktive Rest eines Alkohols, der durch die Gruppe Z angegeben wird, schließt beispielsweise ein Halogenatom (zum Beispiel Chlor, Brom, Iod etc.), eine Niedrigalkylsulfonyloxygruppe (zum Beispiel eine Methansulfonyloxygruppe etc.), eine Arylsulfonyloxygruppe (zum Beispiel Benzolsulfonyloxygruppe, p-Toluolsulfonyloxygruppe etc.) ein.

Die Umsetzung der Verbindung der Formel (I'-5) mit der Verbindung der Formel (IV) wird gewöhnlicherweise in einem geeigneten Lösungsmittel durchgeführt. Beispiele für geeignete Lösungsmittel sind aromatische Kohlenwasserstoffe (zum Beispiel Benzol, Toluol, Xylol etc.), Ketone (zum Beispiel Methyl ethylketon etc.), Ether (zum Beispiel Dioxan etc.), N,N-Dimethylformamid und dergleichen. Die Reaktion wird vorzugsweise in Gegenwart einer basischen Substanz durchgeführt. Die basische Substanz schließt die gleichen Substanzen ein, wie sie im obigen Verfahren A verwendet werden. Die Reaktionstemperatur liegt gewöhnlich im Bereich von 30 bis 150°C. Die Verbindung der Formel (I'-5) kann nach den gleichen Verfahren, wie sie im Zusammenhang mit den obigen Verfahren A bis C genannt wurden, hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel (I) können nach den gleichen Verfahren, wie oben unter (1) bis (4) beschrieben, oder nach jedem beliebigen herkömmlichen Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel (I) oder (I') können aus dem Reaktionsgemisch durch herkömmliche Methoden isoliert und gereinigt werden.

Die Verbindungen der Formel (I) oder (I') werden in Form einer freien Base oder eines Salzes oder eines Hydrats, je nach Art der Ausgangsverbindung, Art der Reaktion, den Reaktionsbedingungen und dergleichen, erhalten. Wenn die Verbindungen in Form eines Salzes erhalten werden, dann können sie in die entsprechende freie Base durch ein herkömmliches Verfahren umgewandelt werden, beispielsweise durch Behandlung mit einer basischen Substanz, wie einem Alkalimetallhydroxid. Wenn die Verbindungen in Form einer freien Base erhalten werden, dann können sie durch herkömmliche Verfahren in das entsprechende Salz umgewandelt werden, beispielsweise, indem man sie mit verschiedenen Säuren behandelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (I) und (I') zeigen eine ausgezeichnete Besserung bei einigen Tiermodellen mit Gedächtnisstörung und einen deutlichen Schutzeffekt gegen Hypoxie-induzierte Todesfälle bei Tieren. Die Verbindungen binden auch selektiv an den Serotonin-(5-HT₂)-Rezeptor und erhöhen die Konzentrationen eines Serotonin-Metaboliten im Gehirn [5-HIAA (5-Hydroxy-indol-3-essigsäure)] oder zeigen einen Anti-Reserpineffekt. Dementsprechend können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung verschiedener Symptome der Zerebralininsuffizienz verwendet werden.

Das heißt, die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (I) und (I') eignen sich als Medikament zur Behandlung verschiedener Symptome der Zerebralininsuffizienz, bei der Demenz vom Alzheimer-Typ, bei der Demenz nach mehrfachem Infarkt und bei sonstiger cerebrovaskulärer Demenz und einigen anderen organischen und funktionellen Gehirnstörungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, die eine ausgezeichnete Besserung bei Störungen des Verhaltens und/oder des Gedächtnisses, die durch Scopolamin oder Cycloheximid induziert wurden, bewirken, sind zum Beispiel die folgenden Verbindungen und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze:

- 2-(1-Piperazinyl)-4-phenyl-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin
- 2-(1-Piperazinyl)-4-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin
- 2-(1-Piperazinyl)-4-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptapyrimidin
- 2-(1-Piperazinyl)-4-(4-fluorphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptapyrimidin
- 2-(1-Piperazinyl)-4-phenyl-5,6,7,8,9,10-hexahydro-cyclooctapyrimidin
- 2-(1-Piperazinyl)-4-(4-fluorphenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclooctapyrimidin

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, die eine starke selektive Bindung an den Serotonin-(5-HT₂)-Rezeptor zeigen und eine Konzentrationserhöhung des Serotonin-Metaboliten im Gehirn bewirken, sind zum Beispiel die folgenden Verbindungen und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze:

- 2-(1-Piperazinyl)-4-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin
- 2-(1-Piperazinyl)-4-(4-fluorphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptapyrimidin
- 2-(1-Piperazinyl)-4-(4-fluorphenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclooctapyrimidin

Die pharmakologischen Wirkungen der erfindungsgemäßen repräsentativen Verbindungen werden durch die folgenden Versuche näher erläutert.

Versuch 1

Antagonistischer Effekt auf Scopolamin-induzierte Hypermotilität:

Eine Gruppe von 5 männlichen Mäusen (Stamm Std-ddY, 22 bis 28g) wurde zur Untersuchung der Wirkung der Testverbindungen bei Scopolamin-induzierter Hypermotilität verwendet. Dabei besaß die Verbindung, die die cholinerge Neurotransmission erhöhte, nachgewiesenermaßen einen antagonistischen Effekt.

Eine Testverbindung wurde jeder Maus oral verabreicht, und 90 Minuten nach der Verabreichung wurde jedes Versuchstier in einen Versuchskäfig (25 cm × 35 cm × 30 cm) gesetzt. Nach 30 Minuten wurde den Mäusen Scopolamin-hydrobromid (1 mg/kg) intraperitoneal verabreicht, und anschließend wurde die Motilität mit einem Animex-Aktivitätsmeßgerät 30 Minuten lang gemessen. Die Wirkung der Testverbindungen wurde als %-Antagonismus ausgedrückt (vollständiger Antagonismus, bezogen auf die Motilitätshöhe des unbehandelten Tieres = 100%). Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1: Antagonistischer Effekt bei Scopolamin-induzierter Hypermotilität

Test- verbindung Beispiel	Dosis (mg/kg)	Verhältnis d. Inhibition	Test- verbindung Beispiel	Dosis (mg/kg)	Verhältnis d. Inhibition	Test- verbindung Beispiel	Dosis (mg/kg)	Verhältnis d. Inhibition
Bsp. 1*	3	60,7	Bsp. 17	30	72,5	Bsp. 32	30	62,6
Bsp. 2	30	69,2	Bsp. 18	30	54,4	Bsp. 33	30	42,3
Bsp. 3	3	68,0	Bsp. 19	3	64,4	Bsp. 34	30	50,2
Bsp. 4	10	66,0	Bsp. 20	30	35,2	Bsp. 37	30	62,9
Bsp. 5	30	81,4	Bsp. 21	30	70,5	Bsp. 38	30	81,6
Bsp. 6	30	64,5	Bsp. 23	30	52,4	Bsp. 39	30	55,6
Bsp. 7	30	78,2	Bsp. 24	30	72,5	Bsp. 40	30	64,5
Bsp. 8	10	80,0	Bsp. 25	10	67,2	Bsp. 41	30	60,8
Bsp. 9	10	60,4	Bsp. 26	30	59,6	Bsp. 42	30	71,0
Bsp. 10	3	50,6	Bsp. 27	30	42,0	Bsp. 43	30	64,2
Bsp. 12	30	80,9	Bsp. 28	30	96,4	Bsp. 45	30	60,4
Bsp. 13	30	97,6	Bsp. 29	30	59,1	Bsp. 46	30	100
Bsp. 14	3	55,2	Bsp. 30	30	75,7			
Bsp. 16	30	54,2	Bsp. 31	10	61,1			

* Verbindung nach Beispiel 1 (im folgenden das gleiche).

Versuch 2

Bessernde Wirkung auf eine Scopolamin-induzierte Störung der spontanen Verhaltensänderung:

Eine Gruppe aus 15 bis 25 männlichen Mäusen (Stamm Std-ddY, 22 bis 28g) wurde zur Bewertung des Effekts der Testverbindungen auf eine Scopolamin-induzierte Störung des spontanen Verhaltens in einem T-Labyrinth verwendet, was ein bekanntes Tiermodell für Gedächtnisverschlechterung infolge Hypofunktion des cholinergen Nervensystems ist. Das verwendete T-Labyrinth bestand aus einem Stamm und zwei Armen, die 25 cm lang, 5 cm breit und 10 cm hoch sind. Die ersten 10 cm des Stamms und die letzten 10 cm jedes Arms sind durch Schiebetüren in Start- und Zielboxen geteilt.

Eine Testverbindung und Scopolamin-hydrobromid (1 mg/kg) wurden jeder Maus intraperitoneal verabreicht. Nach 30 Minuten wurde ein Test mit der Aufgabe zur spontanen Änderung in dem T-Labyrinth kontinuierlich 8 Versuche lang wiederholt. Gewöhnlich steuern unbehandelte Mäuse jede (rechts und links) Zielbox abwechselnd an, aber Scopolamin-behandelte Tiere neigen dazu, wiederholt die gleiche Zielbox zu betreten. Die Wirkung der Testverbindungen wurde als %-Verbesserung ausgedrückt (vollständige Verbesserung, bezogen auf die Änderungshöhe der nichtbehandelten Mäuse = 100%). Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Bessernde Wirkung auf Scopolamin-induzierte Störung der spontanen Verhaltensänderung

Test- verbindung Beispiel	Dosis (mg/kg)	Verbesserung (%)
Bsp. 1*	0,02	47,8
	0,5	51,9
Bsp. 2	2,0	39,1
Bsp. 3	2,0	45,8
Bsp. 7	10,0	44,0
Bsp. 9	2,0	36,7
Bsp. 10	2,0	63,0
Bsp. 14	1,0	40,7

* Die Verbindung nach Beispiel 1 (im folgenden das gleiche).

Versuch 3

Bessernde Wirkung auf Cycloheximid-induzierte Amnesie bei passiver Fluchtreaktion

Die anti-amnesische Wirkung der Testverbindungen wurde an mit Cycloheximid behandelten Mäusen untersucht. Cycloheximid ist ein bekanntes Amnesie-induzierendes Mittel.

Mit einer Gruppe aus 15 bis 20 männlichen Mäusen (Stamm Std-ddY, 27 bis 33g) wurden Versuche zum Training und zur Gedächtnisbildung an einer Aufgabe zum passiven Fluchtverhalten durchgeführt. Die Versuche wurden in einer Apparatur des step-down-Typs (30 cm × 30 cm × 50 cm) mit einem Gitterboden und einer hölzernen Plattform (4 cm × 4 cm × 4 cm) in der Mitte des Bodens durchgeführt. Im Trainingsversuch wurde jede Maus zuerst auf die Plattform gesetzt, und wenn sie dann auf den Gitterboden herunterschritt, erhielt sie am Fuß 15 Sekunden lang einen Elektroschock (1 Hz, 0,5 s, 60VDC). Unmittelbar nach dem Trainingsversuch wurden Cycloheximid (60 mg/kg, s. k.) und eine Testverbindung (i. p.) verabreicht. Der Versuch zur Gedächtnisbildung wurde 24 Stunden danach durchgeführt. Die Zeit von der erneuten Platzierung jeder Maus auf der Plattform bis zum Herabschreiten auf den Gitterboden (step-down-Latenz) wurde gemessen. Die step-down-Latenz im Versuch zur

Gedächtnisbildung war deutlich durch die Behandlung mit Cycloheximid (Amnesie) verkürzt. Die Wirkung der Testverbindungen wurden in %-Verbesserung gemessen (völlige Verbesserung, bezogen auf die Latenzhöhe der nichtbehandelten Tiere = 100%). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 angegeben.

Tabelle 3: Bessernde Wirkung bei Cycloheximid-induzierter Amnesie durch passive Fluchtreaktion

Test- verbindung Beispiel	Dosis (mg/kg)	Verbesserung (%)
Bsp. 1*	0,5	33,8
	2,0	65,8
Bsp. 2	0,5	93,7
	2,0	72,8
Bsp. 3	0,5	34,4
	10,0	52,1
Bsp. 7	0,5	70,4
Bsp. 9	0,5	85,8
Bsp. 10	0,5	67,1
Bsp. 14	2,0	52,5

* Verbindung nach Beispiel 1 (im folgenden dieselbe).

Versuch 4

Schutzeffekt auf Natriumnitrit-induzierte anämische Hypoxie:

Bekanntlich induziert Natriumnitrit (NaNO_2) anämische Hypoxie durch Umwandlung von Hämoglobin in Methämoglobin, was zu einer schweren Verschlechterung der Gehirnfunktion und schließlich zum Tod führt. Auf der Basis des obigen Wissens wurde die Verlängerung der Überlebenszeit nach Natriumnitrit-Behandlung als Index für die antihypoxische Wirkung der Testverbindungen genommen.

Einer Gruppe aus 20 männlichen Mäusen (Stamm Std-ddY, 25 bis 30g) wurde intraperitoneal eine Testverbindung (10 mg/kg) verabreicht. 2 Stunden nach der Behandlung mit der Testverbindung wurde eine tödliche Menge (225 mg/kg) Natriumnitrit intraperitoneal verabreicht, und anschließend wurde die Überlebenszeit jeder Maus gemessen. Die Wirkung der Testverbindungen wurde durch die Verlängerungsrate (%) der Überlebenszeit im Vergleich zu der der Tiere, die nur mit Natriumnitrit allein behandelt wurden, gemessen.

Die Verlängerungsrate der im folgenden beschriebenen Verbindung gemäß Beispiel 1 betrug 36,7%.

Versuch 5

Wirkung der Bindung an den Dopamin- (D_2) -, Serotonin- (S_1, S_2) - und Adrenalin- (α_1) -Rezeptor (In-vitro-Untersuchung zur Rezeptorbindung):

Untersuchungen zur Bindung an den Dopamin- (D_2) -, Serotonin- (S_1, S_2) - und Adrenalin- (α_1) -Rezeptor wurden nach den Verfahren von I. Creese et al. (Eur. J. Pharmacol., 46, 377 [1977]), S. J. Peroutka et al. (Mol. Pharmacol., 16, 687 [1979]), J. E. Laysen et al. (Mol. Pharmacol., 21, 301 [1982]) bzw. D. C. U'Prichard et al. (Mol. Pharmacol., 13, 454 [1977]) durchgeführt.

Rohe Synaptosomen-Fractionen, die aus einigen Gehirnregionen von Ratten hergestellt wurden, wurden als Rezeptorquellen verwendet. $[^3\text{H}]$ -Spiperon (D_2), $[^3\text{H}]$ -Serotonin (S_1), $[^3\text{H}]$ -Ketanserin (S_2) und $[^3\text{H}]$ -WB-4101 (α_1) wurden als markierte Liganden verwendet. Die Untersuchung zur Bindung wurde durchgeführt, indem man Aliquote der Synaptosomen-Fraktion in Pufferlösung (Endvolumen 1 ml) inkubierte, die die Rezeptorquelle und den markierten Liganden in Gegenwart einer Testverbindung, von der verschiedene Konzentrationen für eine festgesetzte Zeitspanne vorlagen, enthielt. Die Untersuchung wurde durch Rapidfiltration durch Whatman-GF/B-Glasfaserfilter beendet, die an einer Vorrichtung zur Gewinnung von Zellen (Brandel) befestigt waren, und die Radioaktivität auf den Filtern wurde mit einem Szintillationszähler gemessen. Die spezifische Bindung wurde als Differenz zwischen der Radioaktivitätsmenge in der Untersuchungsgruppe und der in der Kontrollgruppe berechnet, die separat auf gleiche Weise in Gegenwart eines Überschusses an unmarkiertem Liganden (Spiperon [D_2], Serotonin [S_1], Methysergid [S_2] und Prazosin [α_1]) anstelle des markierten Liganden gemessen wurde. Der IC_{50} -Wert der Testverbindungen (d. h. die Konzentration, die eine 50%ige Inhibierung der spezifischen Bindung des markierten Liganden verursacht) wurde durch Vergleichsanalyse bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 angegeben.

Tabelle 4: Bindungswirkung an den Dopamin- (D_2) -, Serotonin- (S_1, S_2) - und Adrenalin- (α_1) -Rezeptor

Test- verbindung Beispiel	IC_{50} (nM)			
	D_2	S_1	S_2	α_1
Bsp. 1*	920	750	29	1 100
Bsp. 2	750	3 000	9,6	3 400
Bsp. 7	2 000	–	38	–
Bsp. 10	130	1 300	19	1 200
Bsp. 28	350	–	87	–

* Verbindung nach Beispiel 1 (im folgenden das gleiche).

Versuch 6

Konzentrationserhöhende Wirkung auf den Serotonin-Metaboliten des Gehirns:

Eine Gruppe aus 5 männlichen Mäusen (Stamm Std-ddY, 25 bis 30g) wurde zur Untersuchung der Wirkung der Testverbindungen auf die Konzentration eines Serotonin-Metaboliten im Gehirn, 5-Hydroxy-indol-3-essigsäure (5-HIAA), verwendet. Bekanntlich wird eine Erhöhung der 5-HIAA hauptsächlich durch eine Blockade des Serotonin-Rezeptors verursacht.

Die Mäuse wurden durch Enthauptung 2 Stunden nach der Behandlung mit den Testverbindungen getötet. Ihre Gehirne wurden schnell herausgenommen, in einer 1 n Ameisensäure-Aceton-Lösung homogenisiert und in einer gekühlten Ultrazentrifuge zentrifugiert. Der Überstand wurde durch Begasen mit N₂-Gas abgedampft, und anschließend wurde der Rückstand wieder in 0,01 n Essigsäure aufgelöst und zur Bestimmung der 5-HIAA-Konzentration mittels High Performance Liquid Chromatography unter elektrochemischer Detektion aufbewahrt. Die Wirkung der Testverbindungen auf die 5-HIAA-Konzentration wurde als % der Kontrolle (5-HIAA-Spiegel der nichtbehandelten Tiere = 100%) gezeigt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 gezeigt.

Tabelle 5: Konzentrationserhöhende Wirkung auf den Serotonin-Metaboliten im Gehirn

Test- verbindung Beispiel	Dosis (mg/kg)	5-HIAA (%)
Bsp. 1*	100	150
Bsp. 2	100	135
Bsp. 4	100	122
Bsp. 5	100	101
Bsp. 6	100	119
Bsp. 14	100	154
Bsp. 25	100	142
Bsp. 27	100	131
Bsp. 28	100	156
Bsp. 29	100	149
Bsp. 30	100	137

* Verbindung nach Beispiel 1 (im folgenden die gleiche).

Versuch 7

Anti-Reserpinwirkung:

Eine Gruppe aus 5 männlichen Mäusen (Stamm Std-ddY, 22 bis 25g) wurde zur Untersuchung des antagonistischen Effekts der Testverbindungen bei Reserpin-induzierter Hypothermie verwendet, was als Screening-Verfahren für Anti-Depressiva bekannt ist.

Reserpin (5mg/kg) wurde subkutan den Mäusen verabreicht, und anschließend wurde eine Testverbindung oral verabreicht. 4 Stunden nach der Verabreichung wurde die rektale Temperatur der Mäuse gemessen. Die Wirkung der Testverbindungen wurde als %-Inhibition bestimmt (völlige Inhibition der Hypothermie durch Reserpin in nichtbehandelten Tieren = 100%). Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 angegeben.

Tabelle 6: Anti-Reserpineffekt

Test- verbindung Beispiel	Dosis (mg/kg)	Verhältnis der Inhibition (%)
Bsp. 14*	100	100
Bsp. 25	100	63
Bsp. 26	100	100
Bsp. 27	100	46
Bsp. 28	100	37
Bsp. 30	100	67

* Verbindung nach Beispiel 14 (im folgenden dieselbe).

Versuch 8

Akute Toxizität:

Eine Gruppe aus 5 männlichen Mäusen (Stamm Std-ddY, 25 bis 30g) wurde verwendet. Die Testverbindung (200mg/kg) wurde dem Testtier oral in Form einer 0,5%igen Tragant-Lösung oder -Suspension verabreicht. 7 Tage nach der Verabreichung der Testverbindung wurde die Lethalität der Tiere beobachtet. Als Ergebnis war kein Tier in den Gruppen, an die die Testverbindungen gemäß Beispiel 1, 2 und 9 verabreicht worden waren, gestorben.

Die erfindungsgemäß zur Verfügung gestellten Verbindungen können entweder auf orale Weg, parenteralem Weg oder intrarektalem Weg verabreicht werden, wobei der orale Weg jedoch bevorzugt wird. Die Dosis der Verbindungen kann je nach Art der Verbindungen, den Verabreichungswegen, der Schwere der Erkrankung und dem Alter der Patienten variieren, liegt aber gewöhnlich im Bereich von 0,01 bis 50mg/kg/Tag, vorzugsweise 0,01 bis 5 mg/kg/Tag.

Die erfindungsgemäß zur Verfügung gestellten Verbindungen werden gewöhnlich in Form eines herkömmlichen pharmazeutischen Präparats im Gemisch mit einem herkömmlichen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel verabreicht. Der pharmazeutisch annehmbare Träger oder das pharmazeutisch annehmbare

Verdünnungsmittel schließen herkömmliche pharmazeutisch annehmbare Träger oder Verdünnungsmittel, die mit den erfindungsgemäßen Verbindungen nicht reagieren, ein. Beispiele für geeignete Träger oder Verdünnungsmittel sind Lactose, Glucose, Mannit, Sorbit, Dextrin, Cyclodextrin, Stärke, Saccharose, Magnesiummetasilicataluminat, synthetisches Aluminiumsilicat, kristalline Cellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Hydroxypropylstärke, Calciumcarboxymethylcellulose, Ionenaustauscherharze, Methylcellulose, Gelatine, Acacia-Gummi, Pulluran, Hydroxypropylcellulose, niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, leichtes Kieselsäureanhydrid, Magnesiumstearat, Talk, Tragant-Gummi, Bentonit, Veegum, Carboxyvinyl-Polymere, Titanoxid, Sorbitfettsäureester, Natriumlaurylsulfat, Glycerin, Glycerinfettsäureester, wasserfreies Lanolin, Glycerogelatine, Polysorbat, Macrogol, Pflanzenöle, Wachs, Propylenglykol, Wasser und dergleichen. Die pharmazeutischen Präparate schließen Tabletten, Kapseln, Granulate, Feingranulate, Pulver, Sirups, Suspensionen, Zubereitungen zur Injektion, Suppositorien und dergleichen ein. Diese Präparate können nach herkömmlichen Methoden hergestellt werden. Die flüssigen Präparate können in der Form vorliegen, daß sie in Wasser oder einem beliebigen anderen herkömmlichen Medium, wenn ein solches verwendet wird, aufgelöst oder suspendiert sind. Die Tabletten, Granulate und Feingranulate können mit herkömmlichen Beschichtungsmitteln beschichtet sein. Die Zubereitungen zur Injektion werden gewöhnlich dadurch hergestellt, daß man eine erfindungsgemäße Verbindung in Wasser, jedoch gelegentlich auch in physiologischer Kochsalzlösung oder Glucoselösung, der gegebenenfalls ein Puffer oder ein Konservierungsmittel zugesetzt worden ist, auflöst. Die pharmazeutischen Präparate können auch andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung wird in den folgenden Referenzbeispielen, Beispielen und Präparatebeispielen erläutert. Die Verbindungen werden durch die Elementaranalyse, das Massenspektrum, das IR-Spektrum, das NMR-Spektrum und dergleichen identifiziert. In den Referenzbeispielen und Beispielen werden gelegentlich die folgenden Abkürzungen verwendet:

Et:	Ethyl
Me:	Methyl
Ph:	Phenyl
A:	Ethanol
AC:	Acetonitril
D:	N,N-Dimethylformamid
E:	Diethylether
EA:	Ethylacetat
HX:	Hexan
IP:	Isopropylalkohol
M:	Methanol
MC:	Methylenchlorid
PE:	Petrolether

Das in Klammern beim Schmelzpunkt der folgenden Referenzbeispiele und Beispiele angegebene Lösungsmittel bedeutet das Umkristallisations-Lösungsmittel.

Referenzbeispiel 1

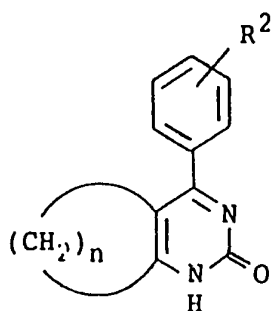
Herstellung von 4-(4-Fluorphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-chinazolinon:

Ein Gemisch aus 2-(4-Fluorbenzoyl)-cyclohexanon (14g), Harnstoff (7,6g), konz. Salzsäure (8ml) und Ethanol (40ml) wird 8 Stunden lang am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid gewaschen. Die wäßrige Schicht wird mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht, und die ausgefallten Kristalle werden durch Filtration abgetrennt und aus N,N-Dimethylformamid/Ethanol umkristallisiert, wodurch die gewünschte Verbindung (9,6g), Fp. 248 bis 253°C, erhalten wird.

Referenzbeispiele 2 bis 14

Wie im Referenzbeispiel 1 beschrieben, jedoch unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsmaterialien, werden die in der folgenden Tabelle 7 angegebenen Verbindungen erhalten.

Tabelle 7



Referenz- beispiel	n	R ₂	Schmelzpunkt (°C)	Lösungsmittel für die Umkristallisation
2	3	H	210–215	M-EA
3	3	4-F	210–220	A
4	3	3-F	214–218	M-EA
5	3	4-OMe	216–220	M
6	4	H	208–212	A
7	4	2-F	211–216	M-EA
8	4	4-Cl	259–268	M-EA
9	4	3-Me	219–227	M-EA
10	4	4-CF ₃	230–239	M
11	5	H	215–221	M
12	5	4-F	252–253	M
13	6	H	253–254	M
14	6	4-F	257–262	A

Referenzbeispiel 15

Herstellung von 4-(4-Fluorphenyl)-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-chinazolin:

Wie im Referenzbeispiel 1 beschrieben, jedoch unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsmaterialien, wird die gewünschte Verbindung, Fp. 240 bis 245°C (Ethanol), erhalten.

Referenzbeispiel 16

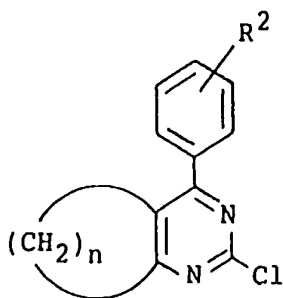
Herstellung von 2-Chlor-4-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin:

Zu 4-(4-Fluorphenyl)-1,5,6,7-tetrahydro-2H-cyclopentapyrimidin-2-on (14,3g) wird Phosphoroxychlorid (60 ml) gegeben, und das Gemisch wird 5 Stunden lang am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Chloroform (100 ml) verdünnt, und das Gemisch wird tropfenweise zu Eis-Wasser im Verlauf von 20 Minuten gegeben. Nach 30minütigem Rühren wird die organische Schicht abgetrennt, mit Wasser gewaschen, auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in Toluol aufgelöst und auf Kieselsäuregel säulenchromatographiert. Die mit Toluol eluierten Fraktionen werden gesammelt. Das daraus erhaltene Produkt wird aus Ethanol umkristallisiert, wodurch die gewünschte Verbindung (13,6g), Fp. 106 bis 107°C, erhalten wird.

Referenzbeispiele 17 bis 28

Wie im Referenzbeispiel 16 beschrieben, jedoch unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsmaterialien, werden die in Tabelle 8 angegebenen Verbindungen erhalten.

Tabelle 8



Referenz- beispiel	n	R ₂	Schmelzpunkt (°C)	Lösungsmittel für die Umkristallisation
17	3	H	114–115	MC-HX
18	3	3-F	122–125	MC-HX
19	3	4-OMe	109–110	MC-HX
20	4	H	79–80	A-PE
21	4	4-F	Öl	–
22	4	4-Cl	92–93	MC-HX
23	4	3-Me	100	–
24	4	4-CF ₃	Öl	–
25	5	H	118–121	MC-HX
26	5	4-F	88–89	HX
27	6	H	108–110	HX
28	6	4-F	124–125	MC-HX

Referenzbeispiel 29

Herstellung von 2-Chlor-4-(4-fluorphenyl)-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin:

Wie im Referenzbeispiel 18 beschrieben, jedoch unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsmaterialien, wird die gewünschte Verbindung, Fp. 106 bis 108°C (Ethanol), erhalten.

In den folgenden Beispielen wird die Herstellung der erfindungsgemäß zur Verfügung gestellten Verbindungen der Formel (I') beschrieben.

Beispiel 1

Herstellung von 2-(1-Piperazinyl)-4-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin:

Ein Gemisch aus 2-Chlor-4-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin (5,0g), wasserfreiem Piperazin (8,6g), Kaliumiodid (3,3g) und Toluol (50ml) wird 5 Stunden lang am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Wasser gewaschen, auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Zu dem Rückstand wird Ethanol gegeben und unlösliche Materialien werden durch Filtration entfernt. Zu dem Filtrat wird eine Lösung von Maleinsäure und Methanol gegeben, und das resultierende Maleatprodukt wird aus Methanol umkristallisiert, wodurch das Maleat der gewünschten Verbindung (4g), Fp. 185 bis 186°C, erhalten wird.

Beispiel 2

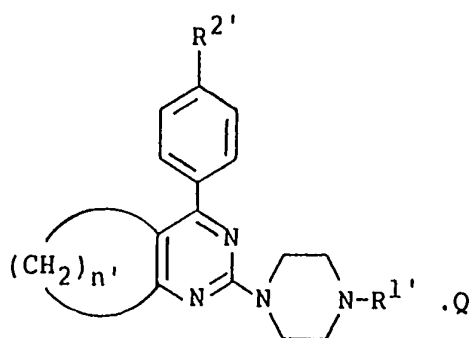
Herstellung von 2-(1-Piperazinyl)-4-(4-fluorphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptapyrimidin:



Ein Gemisch aus 2-Chlor-4-(4-fluorphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptapyrimidin (1,7g), wasserfreiem Piperazin (2,1g) und Dioxan (12ml) wird 3 Stunden lang auf 60°C erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird Wasser zu dem Rückstand gegeben, und das Gemisch wird mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Zu dem Rückstand wird Isopropylalkohol gegeben, und unlösliche Materialien werden durch Filtration entfernt. Zu dem Filtrat wird eine Lösung von Maleinsäure in Ethanol gegeben, und das resultierende Maleatprodukt wird aus einem Gemisch aus Methanol und Isopropylalkohol umkristallisiert, wodurch das Maleat der gewünschten Verbindung (1,4g), Fp. 202 bis 203°C, erhalten wird.

Beispiele 3 bis 12

Wie im Beispiel 1 beschrieben, jedoch unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsmaterialien, werden die in Tabelle 9 angegebenen Verbindungen erhalten.

Tabelle 9



Beispiel	n'	R ^{2'}	R ^{1'}	Q	Schmelzpunkt (°C)	Lösungsmittel f. d. Umkristallisation
3	3	H	H	Maleat	194–196	A
4	3	F	Me	Maleat	186–188	A
5	3	F	Et	–	121–122	IP
6	3	F	CH ₂ CH ₂ OH	½ Fumarat	203–205	M
7	5	H	H	Maleat	189–192	M-IP
8	5	F	Et	Maleat	156–158	IP-E
9	6	H	H	Maleat · ¾ H ₂ O	190–193	M-A
10	6	F	H	Maleat	189–191	M-A
11	6	F		–	131–132	A
12	3	F		–	142–143	A

Beispiel 13

Herstellung von 2-(4-n-Propyl-1-piperazinyl)-4-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin:

Ein Gemisch aus 2-(1-Piperazinyl)-4-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin (1,5 g), n-Propylbromid (0,93 g), Kaliumcarbonat (1 g), Kaliumiodid (0,83 g) und Methyläthylketon (30 ml) wird 5 Stunden lang am Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck eingeengt, und der Rückstand wird in Ethylacetat aufgelöst. Die Lösung wird mit Wasser gewaschen, auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in Toluol aufgelöst und auf Kieselsäuregel säulenchromatographiert. Die mit Ethylacetat eluierten Fraktionen werden gesammelt und mit einer Lösung von Maleinsäure und Ethanol versetzt. Das resultierende Maleatprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert, wodurch das Maleat der gewünschten Verbindung (1 g), Fp. 187 bis 188°C, erhalten wird.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel (I), die wie die Verbindungen der Formel (I') für ein Arzneimittel zur Verbesserung der Zerebralfunktion verwendet werden können, wird in den folgenden Beispielen beschrieben.

Beispiel 14

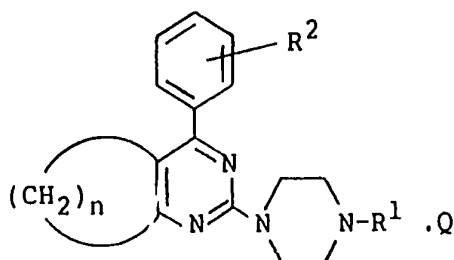
Herstellung von 2-(1-Piperazinyl)-4-(4-fluorphenyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin:

Ein Gemisch aus 2-Chlor-4-(4-fluorphenyl)-5,6,7,8-tetrahydrochinazolin (2,6 g), wasserfreiem Piperazin (4,3 g), Kaliumiodid (1,6 g) und Toluol (40 ml) wird 5 Stunden lang am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Wasser gewaschen, auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Zu dem Rückstand wird Ethanol gegeben, und unlösliche Materialien werden durch Filtration entfernt. Zu dem Filtrat wird eine Lösung von Fumarsäure in Methanol gegeben, und das resultierende Fumaratprodukt wird aus Methanol umkristallisiert, wodurch das Maleat · ¾-Hydrat der gewünschten Verbindung (2,4 g), Fp. 115 bis 117°C, erhalten wird.

Beispiele 15 bis 44

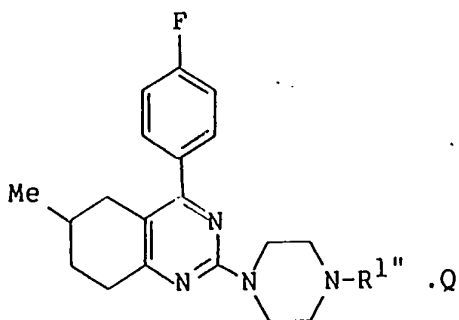
Wie im Beispiel 14 beschrieben, jedoch unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsmaterialien, werden die in den Tabellen 10 und 11 angegebenen Verbindungen erhalten.

Tabelle 10



Beispiel	n	R ²	R ¹	Q	Schmelzpunkt (°C)	Lösungsmittel f. d. Umkristallisation
15	3	H	Et	Fumarat	178-183	M-A
16	5	H	Et	Fumarat · 1/4 H ₂ O	192-195	M-A
17	6	H	Et	Fumarat · 1/4 H ₂ O	189-190	M-A
18	3	H	CH ₂ Ph	Maleat · 1/4 H ₂ O	193-196	E
19	3	4-F	CH ₂ Ph	Maleat	191-193	A
20	3	4-F	Ph	-	153-155	D-M
21	3	3-F	Me	Fumarat	202-207	M-A
22	3	3-F	Et	Fumarat	186-188	A-E
23	3	4-OMe	Me	Maleat	175-177	M-IP
24	3	4-OMe	Et	Maleat	188-190	M-IP
25	4	H	Me	Maleat	173-176	A
26	4	H	Et	Maleat	124-127	A
27	4	H	CH ₂ CH ₂ OH	1/2 Fumarat	186-188	M
28	4	4-F	Me	Maleat	176-177	A
29	4	4-F	Et	Maleat	187-189	AC
30	4	4-F	CH ₂ CH ₂ OH	1/2 Fumarat	207-209	M
31	4	4-F	CH ₂ Ph	Maleat	183-184	A
32	4	4-Cl	Me	Maleat	176-178	M-IP
33	4	4-Cl	Et	Maleat	197-199	M-IP
34	4	4-Cl	CH ₂ CH ₂ OH	HCl · 1/4 H ₂ O	191-200	IP-E
35	4	4-CF ₃	H	Maleat	195-197	M-A
36	4	4-CF ₃	Et	Maleat	184-186	M-A
37	5	H	CH ₂ Ph	Maleat	210-215	E
38	5	4-F	CH ₂ Ph	Maleat	204-207	M-IP
39	3	4-F		-	160-161	A

Tabelle 11



Beispiel	R ^{1'}	Q	Schmelzpunkt (°C)	Lösungsmittel für die Umkristallisation
40	H	Maleat	188-191	A
41	Me	Fumarat	190-195	A
42	Et	Maleat	172-173	A
43	CH ₂ CH ₂ OH	-	129-131	A
44	CH ₂ Ph	Maleat	202-204	A-M

Beispiel 45

Herstellung von 2-[4-(2-Furoyl)-1-piperazinyl]-4-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin:

Ein Gemisch aus 2-(1-Piperazinyl)-4-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin (1,0 g), 2-Furancarbonsäure (0,38 g), 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (0,79 g) und Chloroform (40 ml) wird 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser gewaschen, auf wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird in Toluol aufgelöst, und die Lösung wird auf Kieselsäuregel säulenchromatographiert. Die mit Toluol/Ethylacetat (9:1) eluierten Fraktionen werden gesammelt, und das daraus erhaltene Produkt wird aus Ethanol umkristallisiert, wodurch die gewünschte Verbindung (0,62 g), Fp. 124 bis 125°C (Ethanol), erhalten wird.

Beispiel 46

Herstellung von 2-[4-[3-(4-Fluorbenzoyl)-propyl]-1-piperazinyl]-4-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidin:

Wie im Beispiel 13, jedoch unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsmaterialien, wird ein Maleat der gewünschten Verbindung, Fp. 168 bis 170°C (Ethanol), erhalten.

In den folgenden Präparatebeispielen wird die Herstellung der erfindungsgemäß zur Verfügung gestellten pharmazeutischen Präparate beschrieben.

Präparatbeispiel 1

Herstellung von Kapseln:

Komponenten	Menge
2-(1-Piperazinyl)-4-phenyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptapyrimidinmaleat	10 g
Maisstärke	52 g
Lactose	10 g
kristalline Cellulose	25 g
Hydroxypropylcellulose	2 g
leichtes Kieselsäureanhydrid	0,5 g
Magnesiumstearat	0,5 g

Nach dem herkömmlichen Verfahren werden die obigen Komponenten gemischt und granuliert, und das so erhaltene Granulat wird in Kapseln (1000 Kapseln) verpackt, wodurch Kapseln erhalten werden, die 100 mg Granulat pro Kapsel enthalten.

Präparatbeispiel 2

Herstellung von Tabletten

Komponenten	Menge
2-(1-Piperazinyl)-4-(4-fluorphenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidinmaleat	10 g
Maisstärke	15 g
Lactose	30 g
kristalline Cellulose	30 g
Hydroxypropylcellulose	5 g
niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose	10 g

Nach dem herkömmlichen Verfahren werden die obigen Komponenten vermischt und granuliert, und das so erhaltene Granulat wird mit leichtem Kieselsäureanhydrid und Magnesiumstearat vermischt. Das Gemisch wird tablettiert, wodurch Tabletten erhalten werden, die 10 mg Wirkstoff pro Tablette enthalten.

Präparatbeispiel 3

Herstellung von Pulvern

Komponenten	Menge
2-(1-Piperazinyl)-4-(4-fluorphenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptapyrimidinmaleat	10 g
Maisstärke	168 g
Lactose	300 g
Hydroxypropylcellulose	20 g

Nach dem herkömmlichen Verfahren werden die obigen Komponenten vermischt, granuliert und gesiebt. Das so erhaltene Granulat wird mit einer geeigneten Menge von leichtem Kieselsäureanhydrid vermischt, wodurch Pulver erhalten werden (50 Verreibungen).

Präparatbeispiel 4
Herstellung von injizierbaren Zubereitungen

<u>Komponenten</u>	<u>Menge</u>
2-(1-Piperaziny)-4-(4-fluorphenyl)- 6,7-dihydro-5H-cyclopentapyrimidinmaleat	10 g
D-Sorbit	45 g
1 n wäßrige Lösung von Maleinsäure oder Natriumhydroxid	q. s.
destilliertes Wasser zur Injektion	q. s.
Gesamt	<u>1 000 ml</u>

Der obige Wirkstoff und das D-Sorbit werden mit destilliertem Wasser zur Injektion vermischt und hierzu wird eine 1 n wäßrige Lösung von Maleinsäure oder Natriumhydroxid gegeben, um den pH der Lösung auf 4,0 einzustellen. Die Lösung wird durch ein Membranfilter (Porengröße: 0,22 µm) filtriert und in Ampullen (Inhalt 10 ml) abgefüllt. Die Ampulle wird zugeschmolzen und mit Hochdruckdampf bei 121°C 20 Minuten lang sterilisiert, wodurch Lösungen zur Injektion erhalten werden.

Präparatbeispiel 5
Herstellung eines lyophilisierten Präparats

<u>Komponenten</u>	<u>Menge</u>
2-(1-Piperaziny)-4-(4-fluorphenyl)- 6,7,8,9-tetrahydro-5H-cycloheptapyrimin-maleat	10 g
D-Mannit	45 g
1 n wäßrige Lösung von Maleinsäure oder Natriumhydroxid	q. s.
destilliertes Wasser zur Injektion	q. s.
Gesamt	<u>1 000 ml</u>

Der Wirkstoff und das D-Mannit werden mit destilliertem Wasser zur Injektion vermischt und hierzu wird eine 1 n wäßrige Lösung von Maleinsäure und Natriumhydroxid gegeben, um den pH der Lösung auf 4,0 einzustellen. Die Lösung wird durch ein Membranfilter (Porengröße: 0,22 µm) filtriert und in ein Gläschen (Inhalt 10 ml) abgefüllt. Das Gläschen wird mit einem Gummistopfen zur Hälfte verschlossen und der Lyophilisierung unterworfen, die durch Vorfrieren, primäres Trocknen bei -50°C, sekundäres Trocknen bei -20°C und Endtrocknen bei 20°C durchgeführt wird. Nach vollständigem Verschließen mit einem Gummistöpsel innerhalb einer Kammer wird das Gläschen mit einer Wegspring-Kappe bedeckt, wodurch ein lyophilisiertes Präparat erhalten wird.