



Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: **390 951 B**

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 649/85

(51) Int.Cl.⁵ : **C07D 239/42**
C07D 405/14, A61K 31/505

(22) Anmeldetag: 5. 3.1985

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 1.1990

(45) Ausgabetag: 25. 7.1990

(30) Priorität:

6. 3.1984 US 586580 beansprucht.
18.12.1984 US 683309 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

US-A-4267181 US-A-3714165

(73) Patentinhaber:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
10154 NEW YORK (US).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NEUEN 1-FLUORPHENYLBUTYL-4-(2-PYRIMIDINYL)-PIPERAZIN-
DERIVATEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen 1-Fluorphenylbutyl-4-(2-pyrimidinyl)-piperazinderivaten, die als Wirkstoffe in Arzneimitteln, insbesondere als Antipsychotika verwendbar sind.

AT 390 951 B

Die Erfindung betrifft allgemein heterocyclische Kohlenstoffverbindungen, welche pharmazeutische und bio-wirksame Eigenschaften aufweisen, sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Anwendung. Insbesondere betrifft die Erfindung 1,4-disubstituierte Piperazinderivate, in welchen der eine Substituent Pyrimidin-2-yl, welches vorzugsweise an seiner 5-Stellung durch Halogen substituiert ist, und der andere eine Alkylkette mit 4 Kohlenstoffatomen, welche an ihrem Ende einen 4-Fluorphenylring trägt, ist. Der Endkohlenstoff ist auch an ein Sauerstoffatom gebunden, wobei er eine Carbonyl-, Carbinol- oder Ketal-funktionelle Gruppe ergibt. Außerdem kann der Endkohlenstoff einen Substituenten wie eine Alkylgruppe oder einen zweiten 4-Fluorphenylring tragen.

Der Stand der Technik, der für die Erfindung in Betracht kommt, kann in Hinsicht auf die allgemeine Formel:

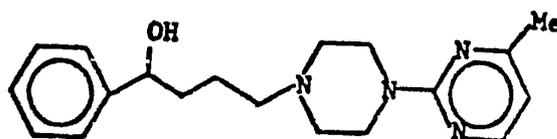


(1)

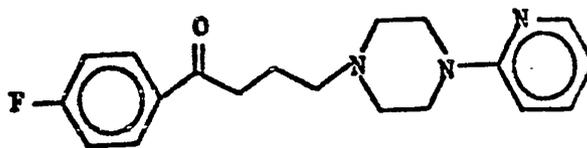
beurteilt werden, in welcher Formel Ar einen Phenylring, X eine Carbonyl- oder Carbinolgruppe, alk eine Alkylkette und B einen Heterozyklus bedeuten. Im allgemeinen können die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen als Verwandte von antipsychotischen Butyrophenonverbindungen und Carbinolderivaten eingestuft werden. In dieser Hinsicht wird der Stand der Technik in Kap. 56 von Burger's Medicinal Chemistry, 4. Ausgabe, Teil III, M.E. Wolff, herausgegeben, John Wiley & Sons, New York (1981) S. 917-928, untersucht.

Der am nächsten verwandte Stand der Technik scheint jedoch jener zu sein, der in einer Reihe von drei Patentschriften, der Firma Janssen sich auf 1-Butyl-4-hetero-arylpiperazinverbindungen, welche unter anderen Wirkungen CNS-beruhigende Eigenschaften aufweisen, enthalten ist.

In der US-PS 2 979 508 wird eine Reihe von Verbindungen beschrieben, in welchen Ar substituiertes Phenyl; X Carbonyl oder Carbinol; alk C₁- bis C₆-Alkylen ist und B 2-Pyrimidinyl oder 2-Pyridinyl sein kann. Die Verbindungen (1a) und (1b) werden speziell beschrieben.



(1a)

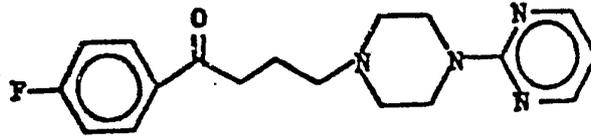


(1b) auch bekannt als Azaperon und klinisch als antipsychotisches Mittel verwendet.

Es wird kein Halogensubstituent am Pyrimidinyling beschrieben; und es wird keine Fluorphenylbutanolkette, die an einen Pyrimidinylpiperazinteil gekoppelt ist, spezifisch beschrieben.

5 In der US-PS 2 985 657 wird eine Reihe von Butyrophenonen beschrieben, in welchen Ar Halogenphenyl; X Carbonyl; als C₁- bis C₄-Alkylen; und B Pyrimidinyl und Chlorpyridazinyl unter anderen Heterocyclen bedeuten. Speziell angeführt werden die folgenden beiden Verbindungen:

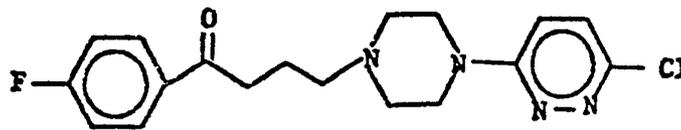
10



15

(1c)

20



25

(1d)

30

35 Die Verbindung (1c) wurde auch in der DE-OS 2053759 beschrieben. Auch hier werden keine halogenierten Pyrimidinylringe beschrieben oder beansprucht.

In der US-PS 2 973 360 wird eine Reihe von CNS-beruhigenden Verbindungen beschrieben, in welchen Ar 2-Thienyl; X Carbonyl oder Carbinol; alk C₂- und C₃-Alkylen; und B 2-Pyrimidinyl oder 2-Pyridyl bedeuten. Die einschlägige Verbindung, die in dieser Patentschrift spezifisch beispielsweise angeführt und beansprucht wird, ist die folgende:

40

45



50

(1e)

55

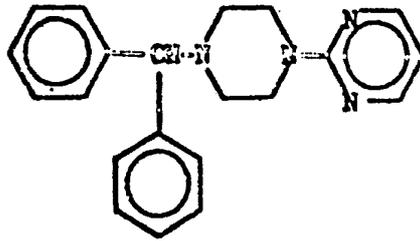
Die folgenden Literaturstellen sind zwar verwandt, jedoch für die erfindungsgemäß hergestellten neuen Verbindungen wenig relevant.

60 Regnier, et al., US-Patent 3 299 067, ausg. Jan. 17. 1967, beschreibt Verbindungen, welche einen Benzyltyp-artigen Teil, gebunden an das 2-Pyrimidinylpiperazin, enthalten. Ein spezifisches Beispiel dieser Reihe, von welchem gesagt wird, daß es als periphere Vasodilatoren, Analgetika und entzündungshemmende Mittel geeignet sein soll, hat die folgende Formel:

5

10

15



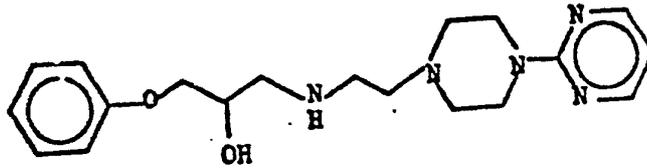
(2)

20

Die US-PS 3 808 210, ausg. von Regnier et al. im April 1974 betrifft eine Reihe von blutdrucksenkenden Aryloxypropanolaminverbindungen, welche einen Pyrimidinylpiperazinteil wie in (3) aufweisen. Diese Verbindungen sind jedoch nicht Butyrophenone oder deren Derivate.

25

30



35

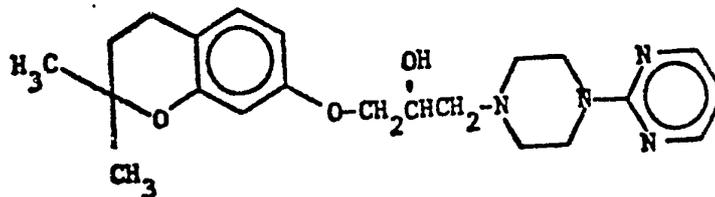
(3)

40

Die US-PS 4 316 899 betrifft eine andere Reihe von blutdrucksenkenden Aryloxypropanolaminverbindungen, die einen Pyrimidinylpiperazinteil, wie in der Formel (4) angegeben, enthalten.

45

50

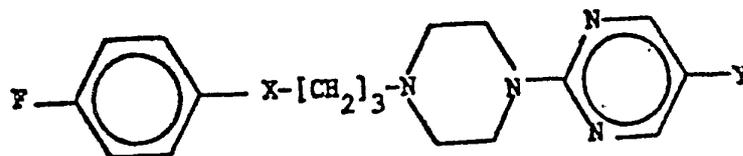


55

(4)

60

Im weitesten Sinne betrifft die Erfindung neue Piperazinyl-butyrophenonderivate, welche neuroleptische (antipsychotische) Eigenschaften aufweisen und durch eine Verbindung der allgemeinen Formel:



15 (I)

20 in welcher X für $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{matrix}$ (Carbonyl), oder CR (Carbinol) steht, worin R C₁₋₄-Alkyl, Wasserstoff oder Fluorphenyl bedeutet und Y für Wasserstoff oder Halogen steht mit dem Vorbehalt, daß, wenn X für den Carbonylteil steht, Y nur für Halogen steht oder ein pharmazeutisch zulässiges Säureadditionssalz hievon gekennzeichnet sind.

Es ist selbstverständlich, daß Halogen hier für Chlor, Brom, Jod und vorzugsweise Fluor steht. Bevorzugte Verbindungen sind jene, in welchen X für Carbinol mit R = H und Y für Fluor stehen.

25 Die am meisten bevorzugte Verbindung ist jene, in welcher X für $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ \text{CH} \end{matrix}$ und Y für Fluor steht.

30 Ebenso ist es selbstverständlich, daß die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen auch Stereoisomere sowie optische Isomere, z. B. Mischungen von Enantiomeren sowie einzelne Enantiomere und Diastereoisomere, welche sich als Folge struktureller Asymmetrie in den Carbinolverbindungen gemäß der Erfindung ergeben, einschließen. Die Trennung der einzelnen Isomere wird durch Anwendung verschiedener Methoden, die dem Fachmann wohlbekannt sind, durchgeführt.

35 Zur medizinischen Anwendung werden die pharmazeutisch zulässigen Säureadditionssalze, u. zw. jene Salze, in welchen das Anion zur Toxizität oder pharmakologischen Wirksamkeit des organischen Kations nicht wesentlich beiträgt, bevorzugt. Die Säureadditionssalze werden entweder durch Umsetzung einer organischen Base der allgemeinen Formel (I) mit einer organischen oder anorganischen Säure, vorzugsweise durch Kontakt in Lösung, oder nach einer der dem Fachmann in der Literatur zur Verfügung stehenden Standardmethoden erhalten. Geeignete organische Säuren sind beispielsweise Carboxylsäuren wie Maleinsäure, Essigsäure, Weinsäure, Propionsäure, Fumarsäure, Isethionsäure, Bernsteinsäure, Pamoinsäure, Cyclamsäure, Pivalinsäure u. dgl.; geeignete anorganische Säuren sind Halogenwasserstoffsäuren wie HCl, HBr, HI, Schwefelsäure, Phosphorsäure u. dgl.

40 Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind geeignete pharmakologische Mittel mit psychotropen Eigenschaften. In dieser Hinsicht weisen sie selektive Wirksamkeit auf das Zentralnervensystem bei nichttoxischen Dosen auf und sind als neuroleptische (antipsychotische) Mittel von besonderem Interesse. Wie andere bekannte Antipsychotika rufen die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXI) bestimmte Reaktionen hervor, wenn sie in pharmakologischen Standardtestsystemen in vivo und in vitro untersucht werden, von welchen bekannt ist, daß sie mit einer Erleichterung der Symptome der akuten und chronischen Psychose beim Menschen einhergehen. Die folgenden in vivo-Testsysteme sind illustrativ für die herkömmlichen Testversuche, welche zur Klassifizierung und Unterscheidung eines psychotropen Mittels von einem nichtspezifischen CNS-Beruhigungsmittel verwendet werden und ermitteln die Anfälligkeit für potentielle Nebenwirkungen wie die kataleptische Wirksamkeit.

Tabelle 1

55 In vivo-Tests, die zur Beurteilung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) verwendet werden

1. Bedingte Umgehungsreaktion (CAR): Messung der beruhigenden Wirkung eines Arzneimittels, wie sie durch Verminderung der Umgehungsreaktion auf elektrischen Schock in geübten befestigten Ratten bestimmt wird. Albert, Pharmacologist, 4. 152 (1962); Wu, et al. J. Med. Chem, 12. 876-881 (1969).

60 2. Hemmung der Apomorphin-induzierten (APO) Stereotypie: eine Beurteilung der Blockade der dopaminergen Wirksamkeit bei Ratten, wie sie durch Verminderung des Verhaltenssyndroms, das durch den Dopaminagonisten

Apomorphin verursacht wird, bestimmt wird. Janssen, et al. *Arzneimittel, Forsch.*, 17, 841 (1966).

3. Katalepsie: Durch Arzneimittel induzierte Katalepsie bei Ratten sagt potentielle extrapyramidale Symptome (EPS) beim Menschen vorher. Costall, et al., *Psychopharmacologia*, 34, 233-241 (1974); Berkson, J. *Amer. Statist. Assoc.*, 48, 565-599 (1953).

5 4. Katalepsie-Umkehr: Messung der Fähigkeit eines Arzneimittels, neuroleptischinduzierte Katalepsie bei der Ratte umzukehren.

5. Hemmung der Norepinephrinletalität: Hemmung der Letalität des noradrenergen Arzneimittels Norepinephrin durch ein Arzneimittel zeigt α_1 -adrenerge Blockade an.

10 6. Sidman-Umgehungstest: Sagt antipsychotische Wirksamkeit voraus, wenn das Umgehungsverhalten des Tieres unterbrochen wird, ohne daß sein Feuchtverhalten beeinträchtigt wird. Hill und Tedeschi, "An Introduction to Psychopharmacology", Reck und More (Eds.), Raven Press, New York, 1971, S. 276.

15 Butyrophenone wie Haloperidol und die meisten Derivate, welche bei der Behandlung von Schizophrenie wirksam sind, sind auch wirksame dopaminerge Antagonisten. Jedoch ist die therapeutische Brauchbarkeit dieser Mittel durch ernstliche Nebenwirkungen, insbesondere Bewegungsstörungen, gefährdet. Die kurzzeitige Verwendung von Butyrophenonen führt häufig zu Parkinsonismusartigen extrapyramidalen Nebenwirkungen (EPS), während ihre ständige Verabreichung und häufig irreversible Syndrome von tardiver Dyskinesie bewirken kann. Während die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXI) im allgemeinen wesentliche antipsychotische Wirksamkeit bei Dosen, welche weit unter jenen liegen, die Katalepsie induzieren können, aufweisen, zeigen 20 bestimmte repräsentative Glieder dieser Reihe auch Katalepsie-vermindernde Wirkungen, welche eine Vorhersage bekräftigen würden, daß diese Verbindungen frei von EPS-Anfälligkeit sind.

25 Als weitere Anzeige für die psychotrope Wirksamkeit und Spezifität der erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen kann die bekannte Methodologie der in vitro-Zentralnervensystem-Rezeptorbindung verwendet werden. Es wurden bestimmte Verbindungen (üblicherweise als Liganden bezeichnet) identifiziert, welche sich vorzugsweise an spezifische, hohe Affinität aufweisende Stellen im Hirngewebe, die mit der psychotropen Wirksamkeit zusammenhängen oder für Nebenwirkungen potentiell sind, binden. Die Hemmung des Bindens von radiomarkierten Liganden an derartige spezifische Stellen mit hoher Affinität wird als Maß für die Fähigkeit der Verbindung angesehen, die entsprechende Funktion des Zentralnervensystems zu beeinträchtigen oder Nebenwirkungen in vivo zu verursachen. Dieses Prinzip wird in den folgenden Versuchen, welche beispielsweise 30 angegeben werden, angewendet.

Tabelle 2

In vitro radio-Rezeptorbindung
Versuche zur Beurteilung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

35

<u>Rezeptor-Bindeversuch</u>	<u>Literaturstellen</u>
40 Dopamin	Burt, et al., <i>Molec. Pharmacol.</i> , 12, 800 (1976); <i>Science</i> , 196, 326 (1977); Creese, et al., <i>Science</i> , 192, 481 (1976).
Cholinergisch	Yamamura, et al., <i>Proc. Natn. Acad. Sci. USA</i> 71, 1725 (1974).
45 <u>Alpha-Rezeptor</u>	Crews, et al., <i>Science</i> , 202: 322 (1978); Rosenblatt, et al., <i>Brain res.</i> , 160: 186 (1979); U'Prichard, et al., <i>Science</i> , 199: 197 (1978); U'Prichard, et al., <i>Molec. Pharmacol.</i> , 13: 454 (1977).
50 Serotonin Typ 2	Peroutka and Snyder, <i>Molec. Pharmacol.</i> , 16: 687 (1979).

55

Gemäß dem pharmakologischen Querschnitt, welcher durch alle diese genannten Tests begründet wird, weisen die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel (XXI) eine vielversprechende antipsychotische Leistungsfähigkeit auf, indem sie bei dem Standard-Bedingte Umgehungsreaktion-Test, dem Sidam-Umgehungstest und dem Test der Hemmung von Apomorphin-Stereotypie wirksam sind, da sie bei diesen drei Tests orale ED₅₀-Werte ≤ 100 mg/kg Körpergewicht zeigen. Die Wirksamkeit bei diesen Tests wird als vorhersagend für antipsychotische Leistungsfähigkeit beim Menschen angesehen. Was die Anfälligkeit für Nebenwirkungen betrifft, so sind die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen inaktiv bei der Katalepsie-Erzeugung oder beim alpha-Block aufgrund der oralen ED₅₀-Werte von > 100 mg/kg. Sogar noch bedeutender ist 60 es, daß die bevorzugten Verbindungen gemäß der Erfindung, oral verabreicht, die Fähigkeit aufweisen, Katalepsie

umzukehren bei ED₅₀-Werten von < 20 mg/kg. Überraschenderweise zeigen die bevorzugten Verbindungen gemäß der Erfindung sehr geringe Wirksamkeit bei der Hemmung von [³H]-Spiperon-Bindung aufgrund von IC₅₀-Werten von > 1000 nM. Dieser Mangel an Fähigkeit der dopaminergen Bindung dieser Verbindungen in willkürlichen Muskeln, gekoppelt mit einer wesentlichen Leistungsfähigkeit beim bedingten Umgehungstest und bei der Hemmung von Apomorphinstereotypie weist darauf hin, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen atypische antipsychotische Mittel sind.

Die am meisten bevorzugte Verbindung gemäß der Erfindung (X = -CH/H- und Y = F; auch bekannt als MJ 14802) ist im wesentlichen unwirksam an serotonergen, α₂-adrenergen cholinergen GABA- und Beruhigungsmittel-bindenden Stellen. Es wurde gefunden, daß die Dauer der Wirkung von MJ 14802 bei der Hemmung der CAR und der Apomorphin-Stereotypie > 7, bzw. 4 Stunden beträgt. Im Gegensatz dazu geht die CAR-Wirksamkeit des Des-fluor-analogons von MJ 14802 (Y = H) nach drei Stunden verloren.

Tabelle 3 zeigt einen Vergleich der biologischen Querschnitte von MJ 14802 mit jenen der Standard-Arzneimittel Thioridazin und Clozapin. Auf der Basis der Testwerte der bedingten Umgehungsreaktion und der Hemmung der Apomorphin-Stereotypie ist zu erwarten, daß die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen in der gleichen Weise wie das in der Literatur angeführte Clozapin als antipsychotische Mittel verwendet werden können.

Tabelle 3

Vergleich der biologischen Daten für Thioridazin, Clozapin und MJ 14802

Test	Thioridazin	Clozapin	MJ 14802
CAR	126.0	24.0	26.4
ED ₅₀ , mg/kg, p.o.			
Hemmung von APO-Stereotypie	280.0	49.2	33.0
ED ₅₀ , mg/kg, p.o.			
Hemmung von NE Letalität	2.2	3.5	>100
ED ₅₀ , mg/kg, p.o.			
Katalepsie	45.2	>200	>100
ED ₅₀ , mg/kg, p.o.			
Katalepsie-Umkehr	I	I	16.9
ED ₅₀ , mg/kg, p.o.			
DA-Bindung (vs. [³ H]spip.)	67	569	6400
IC ₅₀ , nM			
α ₂ Bindung (vs. [³ H]WB4101)	65	62	520
IC ₅₀ , nM			
Muscarinik-cholinergische Bindung	106	91	>1000
IC ₅₀ , nM			

I = Inaktiv

Wie man sieht, scheint MJ 14802 ein wirksames atypisches Antipsychotikum zu sein. In dieser Hinsicht zeigt es Wirksamkeit und Dauer der Wirkung bei in vivo-Tests, welche für die antipsychotische Wirksamkeit vorhersagend sind. Einzigartige Aspekte dieser Verbindung umfassen seine sehr schwache Dopamin-Rezeptor-Bindung und die Tatsache, daß sie nicht nur unterläßt, Katalepsie zu bewirken, sondern auch neuroleptisch-induzierte Katalepsie zu bewirken. Außerdem fehlen dem MJ 14802 anticholerge und α₁-adrenerge Wirksamkeiten; eine oder beide dieser Wirksamkeiten tragen zu den Nebenwirkungen von praktisch allen vertriebenen und experimentellen antipsychotischen Arzneimitteln bei.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen psychotrope Eigenschaften aufweisen, welche sie zu ihrer Verwendung als neuroleptisches (antipsychotisches) Mittel besonders geeignet machen. Daher betrifft ein weiteres Merkmal der Erfindung ein Verfahren zur Besserung eines psychotischen Zustandes bei einem Säugetier, das eine derartige Behandlung benötigt, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man an ein derartiges Säugetier eine wirksame Dosis einer Verbindung der allgemeinen Formel (XXI) oder eines pharmazeutisch zulässigen Säureadditionssalzes hiervon systemisch verabreicht. Die Art der Verabreichung und der Dosierung der Verbindungen der allgemeinen Formel (XXI) ist in der gleichen Weise wie bei der bekannten Verbindung Clozapin durchzuführen The Merck Index, 10. Ausgabe (1983), S. 344, und darin enthaltene Literaturhinweise. Auf der Basis der Tierversuche kann erwartet werden, daß eine wirksame orale

Dosis etwa 2 bis 50 mg/kg beträgt und daß eine wirksame parenterale Dosis niedriger ist, nämlich im Bereich von etwa 0,05 bis 1 mg/kg Körpergewicht liegt.

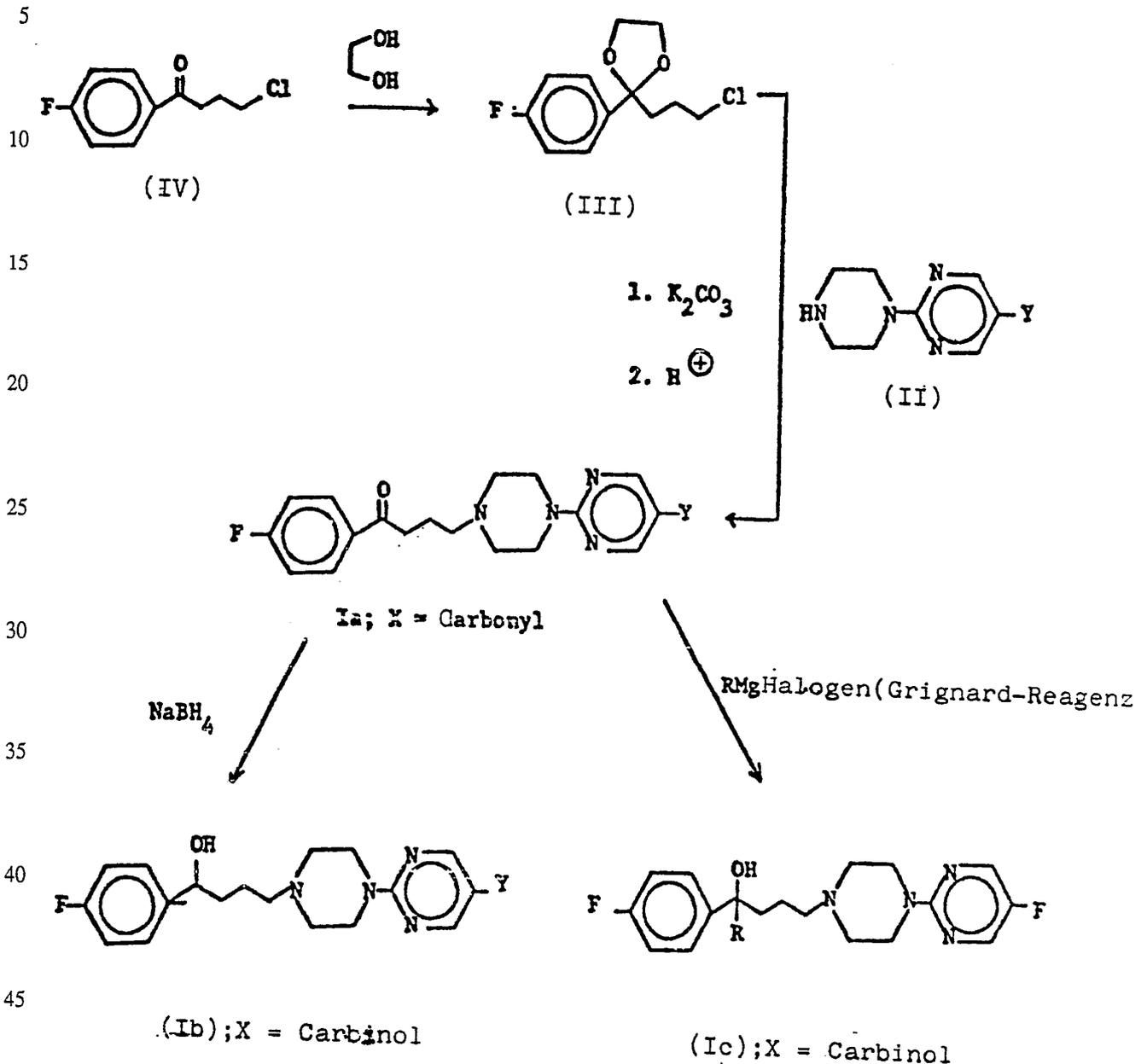
Obwohl die Dosierung und die Art der Dosierung in jedem Fall sorgfältig eingestellt werden muß unter Anwendung einer zuverlässigen fachlichen Beurteilung und unter Berücksichtigung des Alters, des Gewichtes und des Zustandes des Empfängers, der Art der Verabreichung und der Art und Schwere der Erkrankung, beträgt die tägliche Dosis im allgemeinen etwa 0,05 bis etwa 10 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 2 mg/kg, bei parenteraler Verabreichung von etwa 1 bis etwa 50 mg/kg, vorzugsweise 2 bis 30 mg/kg, bei oraler Verabreichung. In manchen Fällen kann eine ausreichende therapeutische Wirkung bei niedrigeren Dosen erhalten werden, während in anderen Fällen größere Dosen erforderlich sein werden.

Die Bezeichnung systemische Verabreichung, wie sie hier angewendet wird, bezieht sich auf orale, rektale und parenterale Verabreichung (d. i. intramuskulär, intravenös und subkutan). Im allgemeinen wurde gefunden, daß bei oraler Verabreichung einer erfindungsgemäßen Verbindung, welches die bevorzugte Art darstellt, eine größere Menge des wirksamen Mittels zur Erzeugung der gleichen Wirkung erforderlich ist, während bei parenteraler Verabreichung zur Erzeugung der gleichen Wirkung eine kleinere Menge erforderlich ist. In Übereinstimmung mit einer guten klinischen Praxis wird bevorzugt, die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen in Konzentrationen zu verabreichen, welche wirksame neuroleptische (antipsychotische) Wirkungen hervorrufen, ohne irgendwelche schädliche oder ungünstige Nebenwirkungen zu verursachen.

Therapeutisch werden die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen in Form von pharmazeutischen Mitteln verabreicht, welche eine wirksame antipsychotische Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel (XXI) oder eines pharmazeutisch zulässigen Säureadditionssalzes hievon und einen pharmazeutisch zulässigen Träger hiefür enthalten. Pharmazeutische Mittel zur Durchführung einer derartigen Behandlung enthalten eine größere oder kleinere Menge, z. B. 95 bis 0,5 %, von mindestens einer erfindungsgemäß hergestellten Verbindung in Kombination mit einem pharmazeutischen Träger, wobei der Träger aus einem oder mehreren festen, halbfesten oder flüssigen Verdünnungsmitteln, Füllstoffen und Verarbeitungshilfen, welche nicht-toxisch, inert und pharmazeutisch zulässig sind, besteht. Derartige pharmazeutische Mittel liegen vorzugsweise in Form von Dosierungseinheiten vor; d. s. psychisch getrennte Einheiten, die eine vorbestimmte Menge der Droge, entsprechend einem Teil oder einem Vielfachen der Dosis, welche zur Erzeugung der gewünschten therapeutischen Reaktion berechnet wurde, enthalten. Die Dosierungseinheiten können 1, 2, 3, 4 oder mehr einzelne Dosen oder alternativ 1/2, 1/3 oder 1/4 einer einzelnen Dosis enthalten. Eine einzelne Dosis enthält vorzugsweise, eine Menge, die ausreicht, um die gewünschte therapeutische Wirkung bei Verabreichung durch einmalige Anwendung von einer oder mehreren Dosierungseinheiten entsprechend der vorbestimmten Art der Dosierung zu erzeugen, im allgemeinen das Ganze, die Hälfte, ein Drittel oder ein Viertel der täglichen Dosis, die einmal, zweimal oder viermal täglich verabreicht wird. Andere therapeutische Mittel können ebenfalls vorhanden sein. Pharmazeutische Mittel, welche etwa 1 bis 500 mg des wirksamen Bestandteiles pro Dosierungseinheit liefern, werden bevorzugt und in herkömmlicher Weise in Form von Tabletten, Pastillen, Kapseln, Pulvern, wässrigen oder öligen Suspensionen, Sirupen, Elixieren und wässrigen Lösungen hergestellt. Bevorzugte orale Mittel liegen in der Form von Tabletten oder Kapseln vor und können herkömmliche Bindesubstanzen wie Bindemittel (z. B. Sirup, Akazia, Gelatin, Sorbit, Tragakanth oder Polyvinylpyrrolidon), Füllstoffe (z. B. Lactose, Zucker, Maisstärke, Calciumphosphat, Sorbit oder Glycin), Schmierstoffe (z. B. Magnesiumstearat, Talkum, Polyäthylenglycol oder Siliciumdioxid), Desintegriermittel (z. B. Stärke) und Netzmittel (z. B. Natriumlaurylsulfat) enthalten. Lösungen oder Suspensionen einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit herkömmlichen pharmazeutischen Trägern werden für parenterale Mittel, wie eine wässrige Lösung zur intravenösen Injektion oder eine ölige Suspension zur intramuskulären Injektion verwendet. Derartige Mittel, die die gewünschte Klarheit, Stabilität und Anpassungsfähigkeit zur parenteralen Anwendung aufweisen, werden erhalten, indem 0,1 bis 10 Gew.-% der aktiven Verbindung in Wasser oder einem Träger, der aus einem mehrwertigen aliphatischen Alkohol wie Glycerin, Propylenglycol und Polyäthylenglycolen oder deren Mischungen besteht, gelöst werden. Die Polyäthylenglycole bestehen aus einer Mischung von nicht-flüchtigen, im allgemeinen flüssigen Polyäthylenglykolen, welche sowohl in Wasser als auch in organischen Flüssigkeiten löslich sind und welche Molekulargewichte von etwa 200 bis 1500 aufweisen.

Das allgemeine Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), wird in dem folgenden Schema dargestellt:

Schema 1



Wie aus Schema 1 zu ersehen, wird ein 5-Y-substituiertes 1-Pyrimidin-2-yl-piperazin der allgemeinen Formel (II) mit dem γ -Chlorketal der allgemeinen Formel (III) (hergestellt aus dem im Handel erhältlichen Keton IV) in Gegenwart von K_2CO_3 alkyliert und ergibt so nach darauffolgender saurer Aufarbeitung des Ketonprodukts der allgemeinen Formel (Ia); X = Carbonyl. Behandlung von (Ia) mit $NaBH_4$ in Äthanol liefert die sekundären Carbinole der allgemeinen Formel (Ib); X = Carbinol, in 50 bis 70 %iger Ausbeute. Reaktion der Verbindung (Ia) mit Grignard-Reagenzien ergibt die tertiären Carbinole, der allgemeinen Formel (Ic). In dem obigen Schema haben R und Y die obige Bedeutung.

Das Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) umfaßt Reaktionsbedingungen,

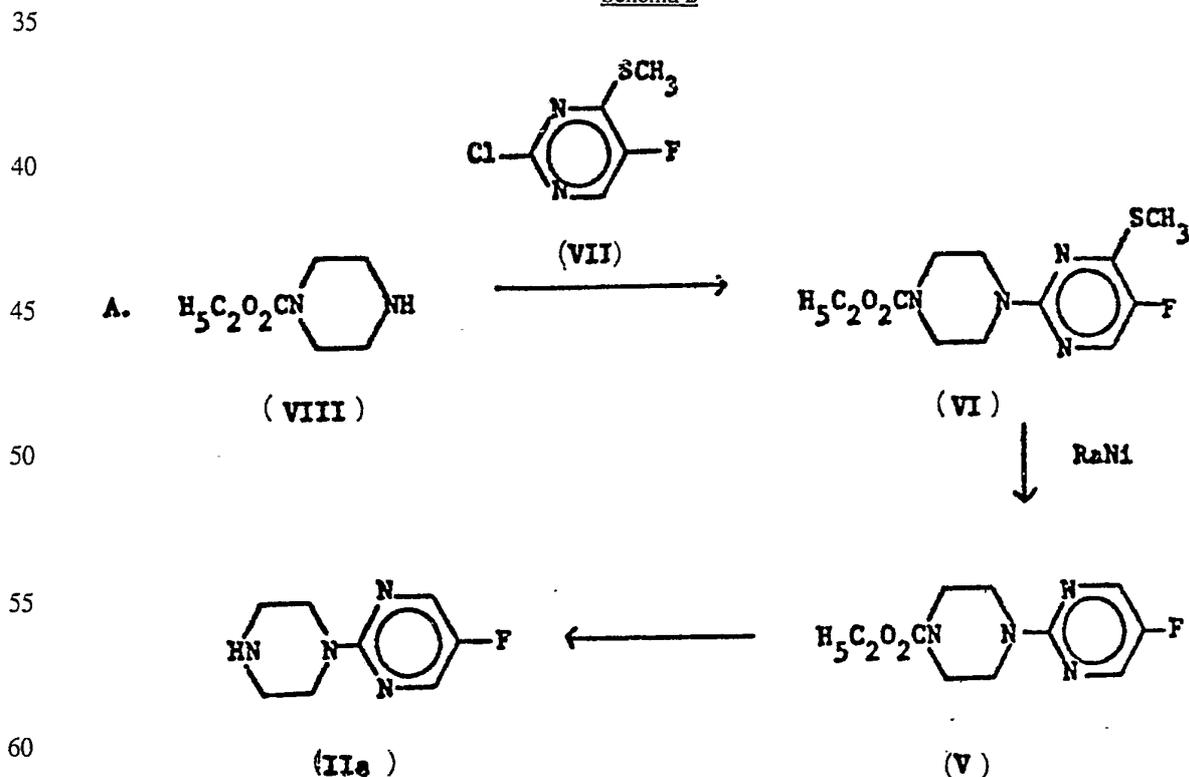
die zur Herstellung von tertiären Aminen durch Alkylierung sekundärer Amine üblicherweise angewendet werden. So werden die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) durch Umsetzung von entsprechenden Zwischenprodukten, nämlich der Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (III), in einem inerten Reaktionsmedium bei Temperaturen von etwa 50 ° bis etwa 200 °C in Gegenwart einer zur Verwendung als Säurebindemittel geeigneten Base erhalten. Zu verwendbaren anorganischen und organischen säurebindenden Basen gehören tertiäre Amine, Alkali- und Erdalkalicarbonate, Bicarbonate oder Hydride, wobei die Natriumcarbonat und Kaliumcarbonat besonders bevorzugt sind.

In der Beschreibung bezieht sich der Ausdruck "inertes Reaktionsmedium" auf ein beliebiges protisches oder aprotisches Lösungsmittel oder Verdünnungsmittel, welches nicht in einem wesentlichen Maß in die Reaktion eintritt. In dieser Hinsicht ist Acetonitril das besonders bevorzugte Lösungsmittel, wobei die Reaktion zweckmäßigerweise bei der Rückflußtemperatur durchgeführt wird. Zufriedenstellende Ausbeuten der erfindungsgemäßen Verbindungen werden mit Reaktionsdauern von etwa 2 bis 24 Stunden erhalten. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) können mittels Kristallisationstechniken aus Standard-Lösungsmitteln wie Acetonitril, Isopropanol, Methanol, Äthanol u. dgl. und nach anderen konventionellen Methoden wie Chromatographie unter Verwendung einer Silikagelsäule mit Mischungen von Chloroform und Alkanolen, wie Methanol und Äthanol als Eluierungsmittel gereinigt werden. Für den Fachmann ist es naheliegend, daß das Zwischenprodukt der allgemeinen Formel (III) eine Ketalfunctionalität an dem an den para-Fluorphenylrest gebundenen Kohlenstoffatom aufweist. Die Ketalfunctionalität dient in diesem Fall als Schutzgruppe für den Anfangs-Carbonylteil. Nachfolgend an die Alkylierungsstufe spaltet milde Behandlung mit verdünnter Säure, wobei HCl bevorzugt wird, glatt die Ketal-Schutzgruppe ab, wobei die gewünschte Carbonyl-Functionalität erhalten wird.

Reduktion der Verbindung der allgemeinen Formel (Ia) wird unter Verwendung einer alkoholischen Aufschlämmung von Natriumborhydrid, wobei Äthanol als die Alkanolreaktionsflüssigkeit bevorzugt ist, unter Bildung des sekundären Carbinolproduktes der allgemeinen Formel (Ib) bevorzugt. Ein tertiäres Carbinolprodukt der allgemeinen Formel (Ic) wird aus der Carbonylverbindung der allgemeinen Formel (Ia) durch Umsetzung mit einem geeigneten Grignard-Reagenz, das in herkömmlicher Weise aus einem Alkyl- oder Arylhalogenid und Magnesiumspänen in trockenem Äther, wobei Tetrahydrofuran bevorzugt wird, gewonnen wird, in zweckmäßiger Weise hergestellt. Alternativ kann die gleiche chemische Überführung unter Verwendung von anderen geeigneten organometallischen Reagenzien erzielt werden. Zusätzliche Methoden und Modifikationen dieser Methoden sind für den Fachmann offensichtlich.

Die 5-halogenierten Pyrimidinylpiperazin-Zwischenprodukte können nach verschiedenen Verfahren, wie aus Schema 2 ersichtlich, hergestellt werden.

Schema 2



Beispiel 1: γ -Chlor-p-fluorbutyrophenon-Äthylen-Ketal (III)

Eine Lösung von 50 g (0,25 Mol) γ -Chlor-p-fluor-butyrophenon (im Handel erhältlich); 50 ml Äthylenglycol, 0,1 g p-Toluolsulfonsäure in 300 ml Benzol wird 18 Stunden unter Rückflußkühlung erhitzt, wobei das Reaktionswasser mittels einer Dean-Stark-Falle entfernt wird. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur wird das Reaktionsgemisch mit verdünntem Natriumbicarbonat gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert, und das Benzol wird durch Einengen im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende Öl wird destilliert, wobei 57,7 g (93 %) des Produktes, Kp. 106-112/0,01 Torr, erhalten werden.

Beispiel 2:

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

(1) Eine Mischung von 28,3 g (0,16 Mol) 2-Chlor-5-fluor-4-methylthiopyrimidin der allgemeinen Formel (VII), 25,26 g (0,16 Mol) N-Carbäthoxypiperazin der allgemeinen Formel (VIII), 66,0 g wasserfreiem K_2CO_3 und einer katalytischen Menge KJ in 400 ml Acetonitril wird 18 Stunden unter Rühren und Rückflußkühlung erhitzt. Das heiße Reaktionsgemisch wird filtriert, im Vakuum eingeengt, und der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert, wobei 29,8 g (62 %) des Produktes erhalten werden.

(2) Äthyl-4-(5-fluor-2-pyrimidinyl)-1-piperazin-carboxylat (V)

Eine Mischung von 29,8 g (0,1 Mol) Äthyl-4-(5-fluor-4-methylthio-2-pyrimidinyl)-1-piperazin-carboxylat der allgemeinen Formel (VI) und 15 Teelöffel Raney-Nickel-Katalysator in 550 ml Äthanol wird 48 Stunden unter Rühren und Rückflußkühlung erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, im Vakuum eingeengt, und der Rückstand wird zweimal aus Äthanol umkristallisiert, wobei 11,2 g (45 %) des Produktes, Fp. 104-107 °C, erhalten werden.

Eine Lösung dieses Zwischenproduktes der allgemeinen Formel (V), (11,2 g, 0,04 Mol) in 100 ml GN-HCl wird über Nacht unter Rühren und Rückflußkühlung erhitzt. Das gekühlte Reaktionsgemisch wird durch Zugabe von 50 %iger NaOH alkalisch gemacht, mit Äther extrahiert und der Extrakt über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingeengt, wobei 7,23 g (100 %) des Produktes in Form eines viskosen Öles erhalten werden, welches mit äthanolischer HCl in Äthanol behandelt werden kann unter Bildung des Hydrochloridsalzes, Fp. 250-252 °.

Analyse: Ber. für $C_8H_{11}FN_4 \cdot HCl$: C = 43,95, H = 5,54, N = 25,63,

Gefunden: C = 44,23, H = 5,57, N = 25,38.

Das obige Beispiel dient zur Erläuterung des Verfahrens A im Schema 2.

Beispiel 3:

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

Dieses Beispiel dient zur Erläuterung des Verfahrens B des Schemas 2. Zu einer eisgekühlten Lösung von 16,4 g (0,1 Mol) 1-(2-Pyrimidinyl)-piperazin in 100 ml 1N-HCl werden 15,98 g (0,1 Mol) Brom tropfenweise hinzugefügt. Nach dem Rühren bei 0 °C während 0,5 Stunden wird die Mischung auf 100 °C erhitzt, bis die rote Farbe verschwindet. Die Mischung wird filtriert, gekühlt, mit 50 %iger NaOH alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der getrocknete Extrakt ($MgSO_4$) wird im Vakuum eingeengt, wobei 14,5 g (62 %) des Produktes erhalten werden, Fp. 73-75 °.

Bei entsprechender Modifikation dieses Verfahrens können das 5-Chlor-Zwischenprodukt der allgemeinen Formel (IIb) und das 5-Jod-Zwischenprodukt der allgemeinen Formel (IId) hergestellt werden.

Beispiel 4:

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

Dieses Beispiel erläutert das Verfahren C des Schemas 2. In eine Lösung von 31,4 g (0,133 Mol) Äthyl-4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazin-carboxylat in 150 ml 1N-HCl wird 15 Minuten Chlorgas durchperlen gelassen. Das Reaktionsgemisch wird in Eis gekühlt und das feste Produkt wird abfiltriert und getrocknet, wobei 19,3 g (54 %) des 5-Chlor-N-carbäthoxy-Zwischenproduktes, Fp. 80-83 °, erhalten werden. Dieses Zwischenprodukt wird unter sauren Bedingungen hydrolysiert, wie es für das 5-Fluor-analogen in Beispiel 2 beschrieben wird. Aus 19,3 g (0,07 Mol) der N-Carbäthoxy-Zwischenverbindung erhält man 10,7 g (77 %) der Verbindung der allgemeinen Formel (IIb).

Beispiel 5:

5-Jod-2-(1-piperazinyl)pyrimidin (IId)

Die Herstellung dieser Reaktionszwischenverbindung kann durch Modifikation der für die Synthese von manchen 2-Amino-5-jodpyrimidinen, wie sie in J.P. English, et al. JACS, 68,1039 (1946) beschrieben ist, erreicht werden. Eine rückfließende Mischung von 5,0 g (0,03 Mol) 1-(2-Pyrimidinyl)-piperazin und 19,2 g

(0,06 Mol) Mercuriacetat in 90 ml Eisessig wird mit 9,4 g (0,037 Mol) Jod behandelt. Nach 15 Minuten wird sodann das Reaktionsgemisch zu einer Lösung von 21 g Kaliumjodid und 4,5 g Natriumsulfit in 125 ml Wasser gegeben. Die erhaltene Mischung wird filtriert und das Filtrat mit 50 %iger NaOH-Lösung neutralisiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Methylenchloridextrakt wird nacheinander mit Kaliumjodidlösung und Natriumsulfitlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum zu dem gewünschten Produkt eingeeengt.

Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I:

Beispiel 6:

1-(4-Fluorphenyl)-4-[5-fluor-2-pyrimidinyl]-1-piperazinylbutanon-Hydrochlorid (Ia)

Eine Mischung von 7,3 g (0,04 Mol) 5-Fluor-2-(1-piperazinyl)-pyrimidin der allgemeinen Formel (IIa), 14,5 g (0,06 Mol) γ -Chlor-p-fluorbutyrophenon-äthylen-ketal der allgemeinen Formel (IV), 24,8 g wasserfreiem K_2CO_3 und einer katalytischen Menge KJ in 100 ml Acetonitril wird 36 Stunden unter Rühren und Rückflußkühlung erhitzt. Die heiße Mischung wird filtriert, im Vakuum eingeeengt, und der Rückstand wird mit 20 ml einer 3N-HCl und 100 ml Äthanol behandelt. Nach Abkühlen auf Eis wird das Produkt abfiltriert und getrocknet, wobei 7,6 g (50 %) des Produktes in Form eines weißen Feststoffes erhalten werden, Fp. 234-236 °C.

Analyse Ber. für $C_{18}H_{20}F_2N_4O \cdot HCl$: C = 56,48, H = 5,53, N = 14,64,

Gefunden: C = 56,27; H = 5,52, N = 14,27.

NMR (DMSO- d_6): 2.10 (2, m); 3.20 (6,); 3.54 (4, m); 4.58 (2, m); 7.34 (2, m); 8.08 (2, m); 8.55 (2, s); 11.60 (1, bs).

IR (KBr): 960, 1235, 1245, 1365, 1510, 1560, 1600, 1680, 2550, and 2920 cm^{-1} .

Beispiel 7:

4-[4-[5-Fluor-2-pyrimidinyl]-1-piperazinyl]-1-(4-fluorphenyl)butanol-Hydrochlorid (Ib, MJ 14802-1)

Eine Mischung von 7,6 g (0,02 Mol) der in Beispiel 6 hergestellten Verbindung der allgemeinen Formel (Ia) und 2,3 g (0,06 Mol) Natriumborhydrid in 650 ml Äthanol wird über Nacht gerührt. Die Mischung wird mit äthanolischer HCl behandelt, 1,5 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt und sodann zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, und zu dem Rückstand werden 1N-NaOH und Methylenchlorid gegeben. Die organische Schicht wird abgetrennt, über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Dieser Rückstand wird in Äthanol gelöst, mit äthanolischer HCl behandelt und gekühlt. Das Hydrochloridsalz wird abfiltriert und getrocknet, wobei 6,2 g (81%) des Produktes erhalten werden, Fp. 236-238 °.

Analyse: Ber. für $C_{18}H_{22}F_2N_4O \cdot HCl$: C = 56,18, H = 5,03, N = 14,56,

Gefunden: C = 55,98, H = 6,06, N = 14,23.

NMR (DMSO- d_6): 1.71 (2, m); 3.10 (4, m); 3.47 (4, m); 4.59 (3, m); 5.30 (1, bs); 7.11 (2, m); 7.40 (2, m); 8.53 (2, s); 11.60 (1, bs).

IR (KBr): 955, 1220, 1235, 1370, 1440, 1455, 1480, 1510, 1560, 1605, 2600, and 2920 cm^{-1} .

Beispiel 8:

α, α -bis-(4-Fluorphenyl)-4-(5-fluor-2-pyrimidinyl)-1-piperazinbutanol-Hydrochlorid (Ic)

Zu dem Grignard-Reagenz, das in üblicher Weise aus 6,3 g (0,93 Mol) 4-Bromfluorbenzol und 0,73 g (0,03 Mol) Magnesiumspänen in 40 ml getrocknetem Tetrahydrofuran hergestellt worden war, wird eine Lösung von 7,84 g (0,023 Mol) der in Beispiel 5 hergestellten Verbindung der allgemeinen Formel (Ia) in 40 ml Tetrahydrofuran gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden unter Rühren und Rückflußkühlung erhitzt, gekühlt und mit NaCl-Lösung behandelt. Die dekantierte Tetrahydrofuranlösung wird im Vakuum eingeeengt, um das Lösungsmittel zu entfernen, und der ölige Rückstand wird auf Silikagel flashchromatographiert unter Verwendung von Hexan-Äthylacetat, 3 : 7, als Eluierungsmittel. Fraktionen, die eine einzige Komponente (Rf 0,43 in Hexan-Äthylacetat, 3 : 7) enthalten, werden vereinigt und im Vakuum eingeeengt, wobei 5,2 g eines viskosen Öles erhalten werden. Eine Äthanollösung des letzteren wird mit äthanolischer HCl behandelt, woraufhin das Äthanol im Vakuum entfernt wird und der Rückstand in 100 ml Benzol einer azeotropen Destillation unterworfen wird. Einengen dieser resultierenden Lösung bei Atmosphärendruck auf das halbe Volumen führt zur Abtrennung eines Feststoffes. Das feste Produkt wird abfiltriert und getrocknet, wobei 1,9 g (17 %) des tertiären Carbinolproduktes, Fp. 153-155 °, erhalten werden.

Analyse: Ber. für $C_{24}H_{25}F_3N_4O \cdot HCl$: C = 60,19, H = 5,47, N = 11,70

Gefunden: C = 60,30, H = 5,36, N = 11,78

NMR (DMSO- d_6): 1.66 (2, m); 2.34 (2, m); 3.08 (4, m); 3.42 (4, m); 4.50 (2, m); 5.82 (1, bs);

5 7.07 (4, m); 7.46 (4, m); 8.50 (2, s); 11.30 (1, bs).

IR (KBr): 835, 950, 1220, 1235, 1365, 1450, 1490, 1510, 1560, 1605, 2590, and 2930 cm^{-1} .

10 Unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsverbindungen können zusätzliche Beispiele der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) unter Anwendung der im wesentlichen gleichen Methoden wie oben angegeben, synthetisiert werden. Einige der zusätzlichen Produkte der allgemeinen Formel (I), welche synthetisiert werden

15 können, sind in Tabelle 4 angegeben. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welchem X = C, werden unter Anwendung des in Beispiel 6 beschriebenen Verfahrens hergestellt. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher X = CHOH, können unter Anwendung des in Beispiel 7 angegebenen Verfahrens hergestellt werden, und jene, in welchen X = CROH, können gemäß Beispiel 8 hergestellt werden.

20 Tabelle 4

Weitere Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



30

Beispiel	X	Y	Fp. °C	Ausbeute % ^a	Formel ^b
9	C=O	Cl	115-117	45	$C_{18}H_{20}ClFN_4O$
35 10	C=O	Br	129-131	33	$C_{18}H_{20}BrFN_4O$
11	C=O	I	-	-	$C_{18}H_{20}FIN_4O$
12	CHOH	H	204-206	56	$C_{18}H_{23}FN_4O \cdot HCl$
13	CHOH	Cl	230-232	50	$C_{18}H_{22}ClFN_4O \cdot H_2O$
14	CHOH	Br	235-237	54	$C_{18}H_{22}BrFN_4O \cdot HCl$
40 15	CHOH	I	-	-	$C_{18}H_{22}FIN_4O$
16	C_2H_5COH	F	208-210	24	$C_{20}H_{21}F_2N_4O \cdot HCl$
17	p-F- C_6H_4COH	H	219-221	42	$C_{24}H_{26}F_2N_4O \cdot HCl$
18	CH_3COH	F	192-194	25	$C_{19}H_{24}F_2N_4O \cdot HCl$

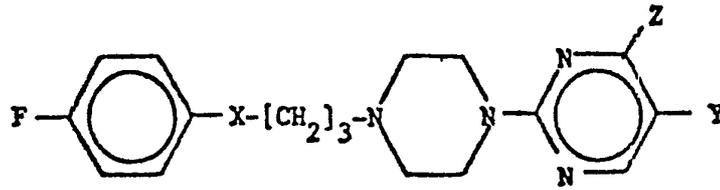
45 a. Alle Verbindungen werden aus Äthanol umkristallisiert.

b. Die C, H und N-Analysewerte waren alle innerhalb von $\pm 0,4$ % der berechneten Werte für Verbindungen mit Schmelzpunkten.

50 Manche weitere Verbindungen, die ähnlich den oben definierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind, haben auch antipsychotische Eigenschaften. Beispielsweise sind sie beim Test der bedingten Umgehungsreaktion bei Katalepsie nicht erzeugenden Dosen von unter 100 mg/kg wirksam und zeigen auch sehr geringe Wirksamkeit bei der Hemmung der [3H]-Spiperon-Bindung aufgrund von IC_{50} -Werten > 1000 nM. Die Bedeutung dieser Feststellungen wurde, da sie mit der antipsychotischen Wirksamkeit zusammenhängt, bereits für die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) entsprechend besprochen. Die allgemeine Formel (XXI) (siehe unten) erweitert den Rahmen der Erfindung, um alle diese zusätzlichen Verbindungen, wie sie in den Beispielen 19 und 20 angegeben werden, einzuschließen, und haben eine Struktur, die hier mit der allgemeinen Formel (I') bezeichnet wird. Dieser zusätzliche Erfindungsgegenstand umfaßt Verbindungen der allgemeinen Formel:

55

5



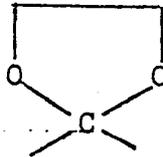
10

(I)

15

oder ein pharmazeutisch zulässiges Säureadditionssalz hievon und/oder deren Solvat, in welchem X für

20

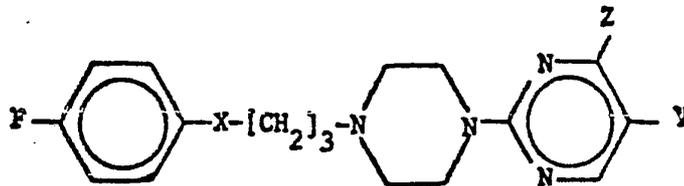


oder -CHOH-;

25

30 Y für Halogen oder Wasserstoff und Z für Alkoxy oder Wasserstoff stehen. Daher umfaßt die Erfindung ferner auch eine Verbindung der allgemeinen Formel:

35



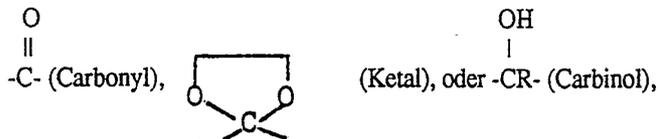
40

XXI

45

oder ein pharmazeutisch zulässiges Säureadditionssalz hievon und/oder ein Solvat hievon, in welchem X für

50



55

worin R C₁₋₄-Alkyl, Wasserstoff oder Fluorphenyl bedeutet; Y für Halogen oder Wasserstoff und Z für Alkoxy oder Wasserstoff stehen. Es gibt einen Vorbehalt, welcher darin besteht, daß Y nun für Halogen steht, wenn X für Carbonyl und Z für Wasserstoff stehen. Wie man sehen kann, umfaßt die allgemeine Formel (XXI) sowohl Verbindungen der allgemeinen Formel (I) als auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I'). Die bevorzugten Solvat-Formen der Verbindungen der allgemeinen Formel (XXI) sind Hydrate, d. s. Verbindungen, die mit Wasser oder Hydratation einen Komplex bilden.

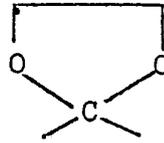
60

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I') werden nach Methoden erhalten, die oben für die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) angegeben wurden, oder mittels naheliegender Modifikationen der in den Schemata 1

und 2 dargelegten Verfahren. Die Herstellung der Verbindung (Id) der allgemeinen Formel (I'), in welcher X für

5

10



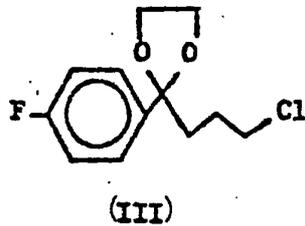
steht, wird in Schema 3

15

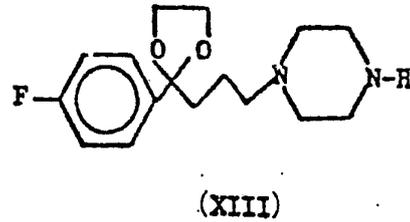
gezeigt. Diese Verbindung wird aus Gründen der Konsequenz bei der Numerierung verwendeter Verbindungen gemäß der Erfindung als Formel (Id) bezeichnet.

Schema 3

20



Piperazin

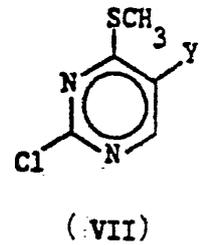


25

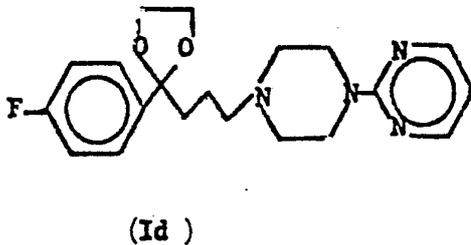
30

35

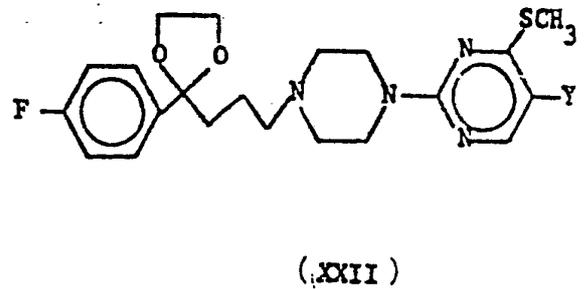
40



45



RaNi



50

55

Bei diesem Verfahren wird das γ -Chlorketal der allgemeinen Formel (III), das aus dem im Handel erhältlichen Keton der allgemeinen Formel (IV) hergestellt wird, mit Piperazin in Gegenwart von Kaliumcarbonat unter Bildung der Verbindung der allgemeinen Formel (XIII) hergestellt, welche sodann in die Verbindung der allgemeinen Formel (XXII) auf dem Wege über eine aromatische nukleophile Verdrängungsreaktion an dem Pyrimidin-Zwischenprodukt der allgemeinen Formel (VII) umgewandelt wird. Entschwefelung nach dem Standard-

60

Raney-Nickel-Verfahren ergibt das Ketal der allgemeinen Formel (I').

Verbindungen der allgemeinen Formel (I'), in welcher Z für Alkoxy steht, können gemäß dem Schema 4 hergestellt werden.

5

Schema 4

10

15

20

25

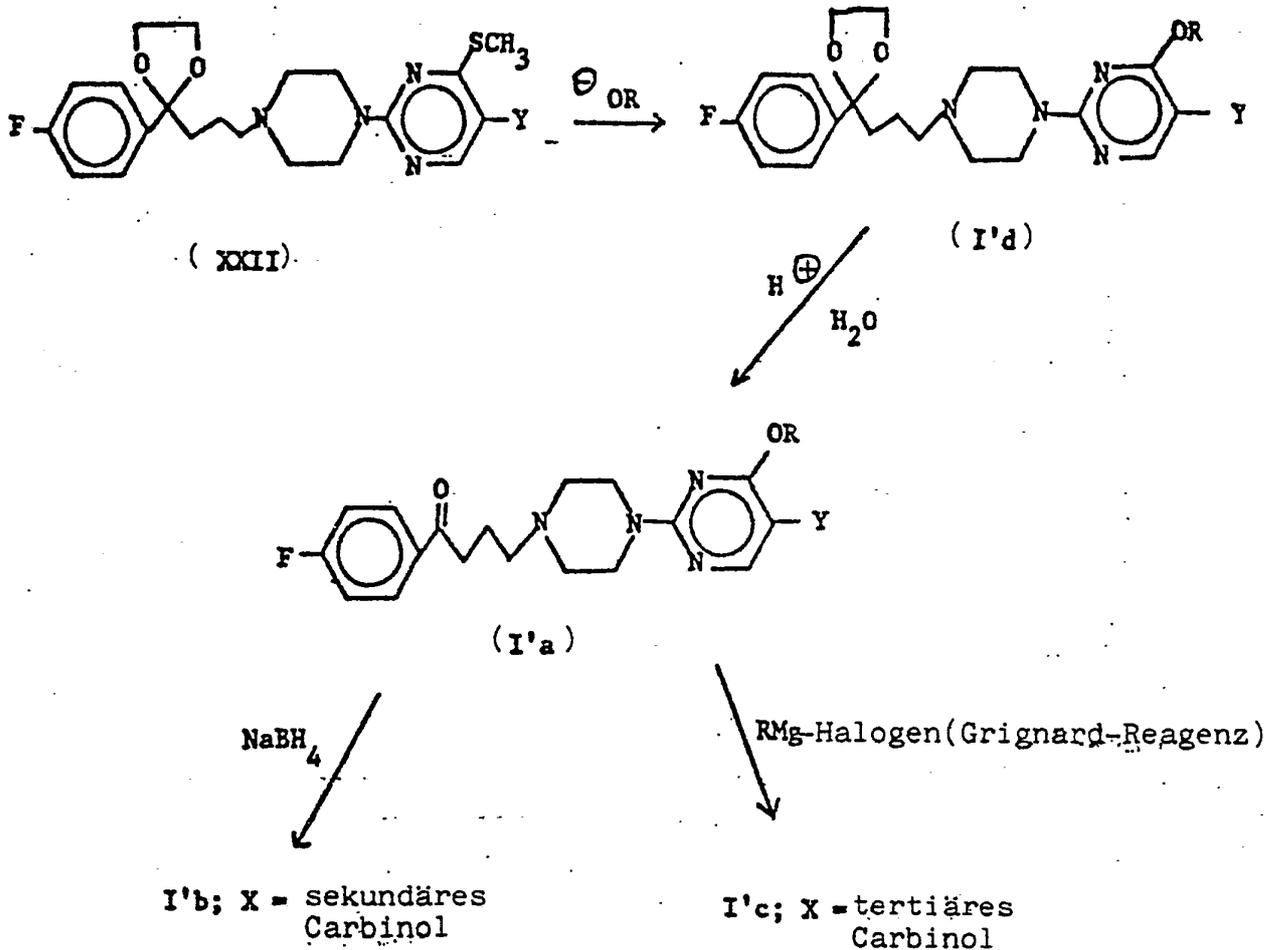
30

35

40

45

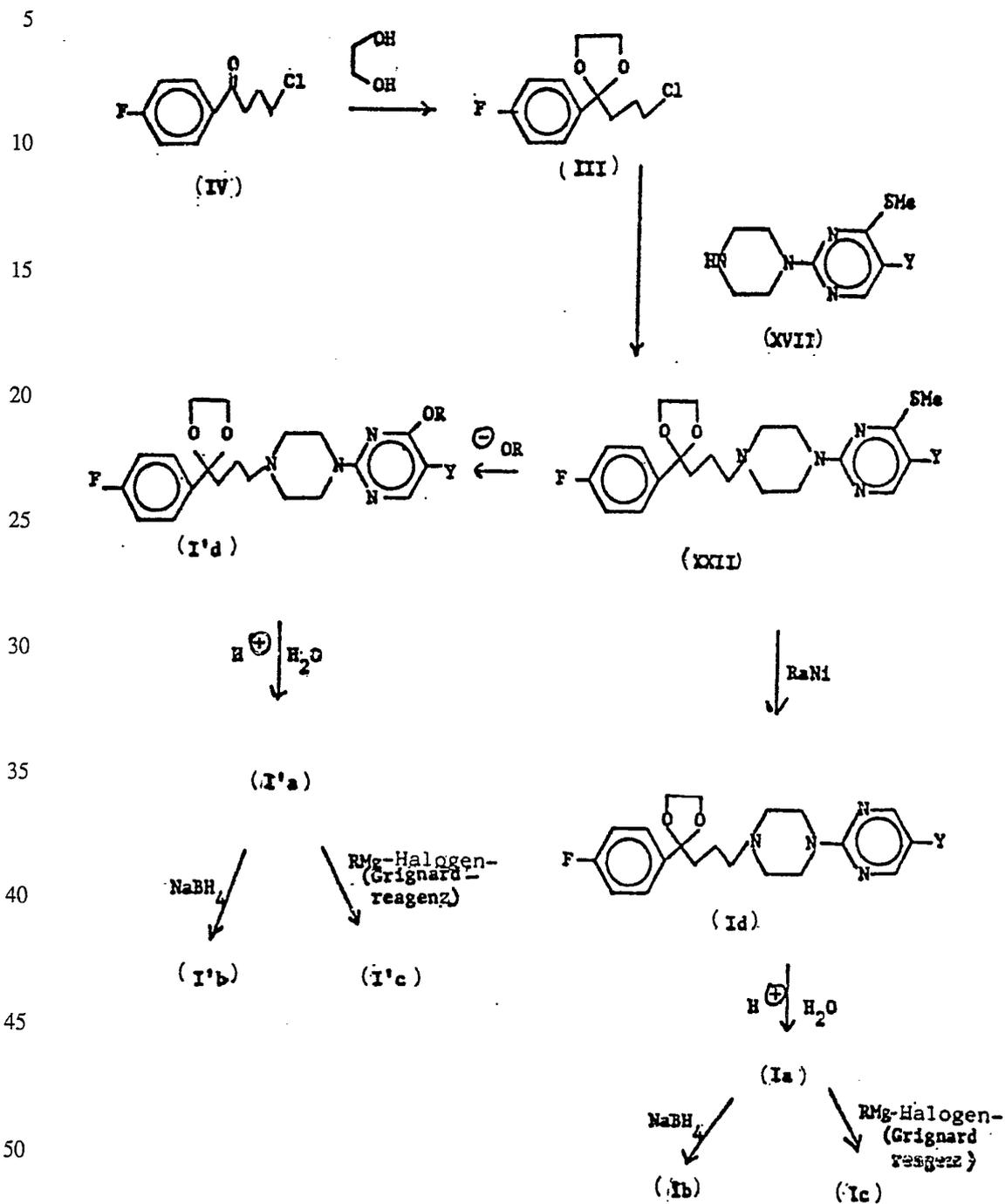
50



Das Verfahren des Schemas 4 ist vorwiegend eine Modifikation des Schemas 1. Beginnend mit der Ketal-
 55 thiomethyl-Zwischenverbindung der allgemeinen Formel (XXII), wird eine ausgewählte Alkoxy-Species
 verwendet, um den Methylthio-Teil zu verdrängen unter Herstellung des gewünschten Produktes der allgemeinen
 Formel (I'd) (Z = OR). Diese Verbindung kann in eines der anderen gewünschten Produkte der allgemeinen
 Formel (I'a-c), in welchen die Struktur der Verbindung der allgemeinen Formel (X) unter Anwendung der obigen
 60 Reaktionen variiert wird, umgewandelt werden. In den Schemata 3 und 4 haben R,X,Y und Z alle die oben
 angegebene Bedeutung.

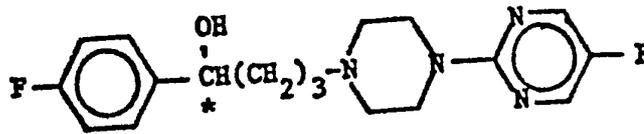
Die Herstellung irgendeiner Verbindung der allgemeinen Formel (XXI) kann mittels des folgenden
 einheitlichen Verfahrens erreicht werden.

Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel (XXD):
Einheitliches Verfahren



In dem obigen Schema haben R und Y die oben angegebene Bedeutung.

Ein weiteres Merkmal der Erfindung betrifft die Stereoisomere der bevorzugten Verbindung der allgemeinen Formel (XXII). Diese Verbindung, welche auch als BMY 14802 bekannt ist und, wie mit einem Sternchen angedeutet, ein chirales Zentrum besitzt, existiert daher in Form von (-)- und (+)-Enantiomeren.

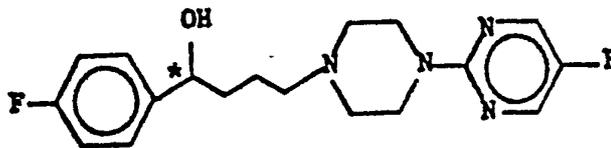


15 BYM 14802

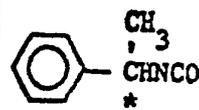
Um das racemische BYM 14802 in seine Enantiomere zu spalten, wird die racemische freie Base entweder mit S-(-)- oder R-(+)- α -Methylbenzylisocyanat behandelt, wobei Mischungen von diastereomeren Carbamaten entstehen. Die reinen kristallinen Diastereomere, die aus der Reaktion mit den S-(-) und R-(+)-Isocyanaten erhalten wurden, werden mit Trichlorsilan gespalten und Herstellung der (-)- und (+)-Enantiomere von BYM 14802. Diese das Isocyanat spaltenden Mittel sind im Handel erhältlich, und die Verwendung derartiger Reagenzien bei der Spaltung von racemischen Alkoholen und Aminen wurden in der Literatur beschrieben. Die Spaltung der erfindungsgemäßen Enantiomere wurde unter Anwendung des in Schema 5 angegebenen Verfahrens durchgeführt.

20

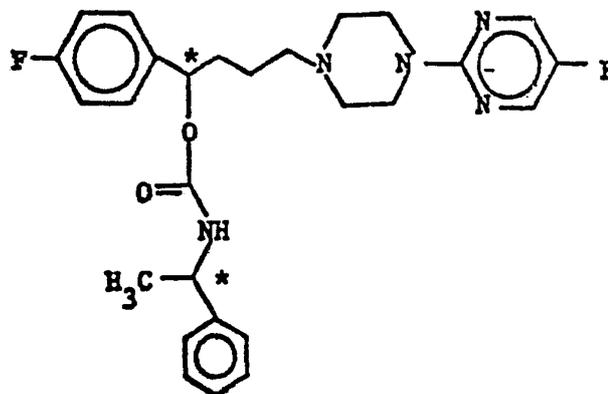
25 Schema 5



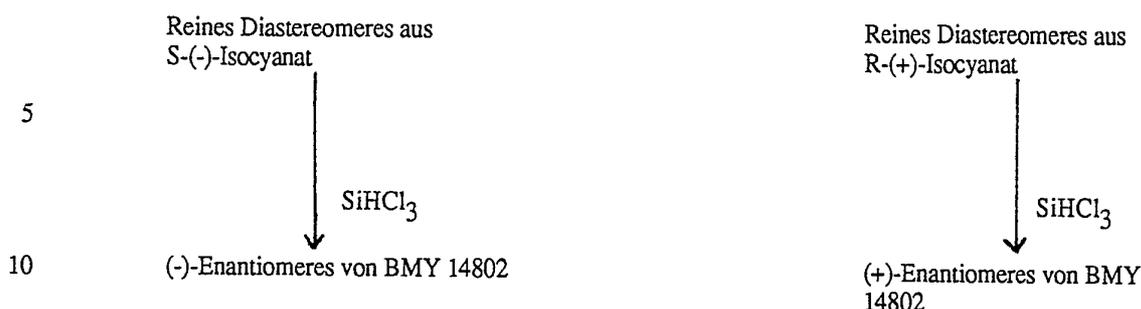
40 Racemisches BYM 14802



S-(-) oder R-(+)



Mischung von diastereomeren Carbamaten



Im Idealfall sollten zwei Diastereoisomere aus der Reaktion des racemischen BMY 14802 ungeachtet des verwendeten Isocyanats erhalten werden. Jedoch wird in jedem Fall ein einziges kristallines Diastereomeres durch Filtrieren erhalten, und aus dem Filtrat kann kein weiteres kristallines Material gewonnen werden. Versuche, das zweite Diastereoisomere unter Anwendung von Chromatographie aus dem Filtrat abzutrennen und zu isolieren, waren erfolglos. In der Praxis ergibt die Behandlung des racemischen Carbinols mit dem S(-)-Isocyanat nur ein einziges Diastereoisomeres in kristalliner Form, welches isoliert und mit Trichlorsilan gespalten wird unter Herstellung des reinen (-)-Enantiomeren von BMY 14802. In ähnlicher Weise ergibt das R-(+)-Isocyanat das reine kristalline Diastereoisomere, welches unter Gewinnung des (+)-Enantiomeren von BMY 14802 gespalten werden konnte.

Die Beurteilung der biologischen Wirksamkeit der Enantiomeren zeigte, daß das (-)-Enantiomere wirksamer ist als racemisches Material bei der Hemmung der Apomorphin-Stereotypie bei Ratten, jedoch weniger wirksam bei der Umkehr der neuroleptischinduzierten Katalepsie. Die Umkehr trifft für das (+)-Enantiomere von BMY 14802 zu. Dies führt zu dem Schluß, daß kein merklicher Vorteil beim pharmakologischen Querschnitt in Bezug auf ein wirksames antipsychotisches Mittel für jedes Enantiomere im Vergleich zu der racemischen Mischung vorliegt.

Beispiel 19

5-Fluor-2-[4-[3-[2-fluorphenyl]-1,3-dioxolan-2-yl]propyl]-1-piperazinyl]-pyrimidin-Hydrochlorid (I)
 Eine Mischung von 27,49 g (0,112 Mol) des γ -Chlorketals der allgemeinen Formel (III), 48,24 g (0,56 Mol) Piperazin; 46,43 g (0,33 Mol) Kaliumcarbonat und einer katalytischen Menge Kaliumjodid, alles in 358 ml Acetonitril, wird 18 Stunden unter Rückflußkühlung erhitzt. Das heiße Reaktionsgemisch wird filtriert, und das Filtrat wird im Vakuum auf einen Rückstand eingengt, welcher zwischen 250 ml Wasser und Äther verteilt wird. Die Wasserschicht wird weiter mit Äther extrahiert, die Ätherextrakte werden vereinigt und über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt, wobei 28,5 g 1-[3-[2-(4-Fluorphenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]-piperazin] der allgemeinen Formel (XIII) erhalten werden.

7,8 g (0,026 Mol) des Piperazin-Zwischenproduktes der allgemeinen Formel (XIII); 4,73 g (0,026 Mol) 2-Chlor-5-fluor-4-methylthio-2-pyrimidin, 11,05 g pulverförmiges Kaliumcarbonat und eine katalytische Menge Kaliumjodid in 80 ml Acetonitril werden 18 Stunden unter Rückflußkühlung erhitzt. Das heiße Reaktionsgemisch wird filtriert, und das Filtrat wird im Vakuum eingengt, wobei 11,1 g Rückstand erhalten werden, welcher flashchromatographiert (3% Methanol/Methylenchlorid) wird. Die entsprechenden Fraktionen werden vereinigt, in 10 ml Äthanol gelöst, abgeschreckt und mit äthanolischer HCl behandelt, wobei 1,5 g 5-Fluor-2-[4-[3-[2-(4-fluorphenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]-propyl]-1-piperazinyl]-4-(methylthio)pyrimidin-Hydrochlorid (XXII), Fp. 233-235° erhalten werden.

45 Analyse: Berechnet für: C₂₁H₂₆F₂N₄O₂S.HCl: C = 53,33, H = 5,75, N = 11,85,
 Gefunden: C = 53,53, H = 5,81, N = 12,03,

50 7,45 g (0,017 Mol) 5-Fluor-2-[4-[3-[2-(4-fluorphenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]-propyl]-1-piperazinyl]-4-methylthio]pyrimidin (XXII); 3,05 g (0,034 Mol) Triäthylamin und 2 Teelöffel Raney-Nickel in Wasser werden in 125 ml Äthanol gemischt und 18 Stunden unter Rückflußkühlung erhitzt. Das heiße Reaktionsgemisch wird filtriert, und das Filtrat wird im Vakuum auf etwa 1/5 seines Volumens eingengt. Man erhält durch Filtrieren ein rohes kristallines Produkt, und seine Umkristallisation in 20-25 ml Äthanol ergibt 1,6 g Feststoff, Fp. 220-222 °C. Der Feststoff wird in Äthanol unter Verwendung von äthanolischer HCl in das Hydrochloridsalz überführt. Nach 55 Filtrieren und Trocknen erhält man 1,6 g des Produktes, Fp. 242-244 °C.

60 Analyse: Berechnet für: C₂₀H₂₄F₂N₄.HCl: C = 56,27, H = 5,90, N = 13,12,
 Gefunden: C = 56,12, H = 6,06, N = 21,90.

Beispiel 20:4-(5-Fluor-4-methoxy-2-pyrimidinyl)- δ -(4-fluorphenyl)-1-piperazinbutanol-Hydrochlorid

Gemäß den in den Beispielen 6-8 angegebenen Verfahren, jedoch unter Verwendung von 2-Chlor-5-fluor-4-methylthiopyrimidin als Ausgangsmaterial, kann die Carbinol-Zwischenverbindung 4-[5-Fluor-4-(methylthio)-2-pyrimidinyl]-4-[4-fluorphenyl]-1-piperazinbutanol synthetisiert werden. Ein Teil dieses Zwischenproduktes mit einem Gewicht von 3,77 g (0,01 Mol) wird mit 7,54 g KOH in 75 ml Methanol vereinigt und 18 Stunden unter Rückflußkühlung erhitzt. Das Methanol wird im Vakuum entfernt, und der Rückstand wird in Wasser gelöst. Die wässrige Lösung wird mit Äthyläther extrahiert, die Ätherextrakte werden vereinigt, getrocknet und im Vakuum eingeengt, wobei 2,2 g eines Rückstandes erhalten werden, welcher flash-chromatographiert (Äthylacetat) wird. Die entsprechenden Fraktionen werden, vereinigt, wobei 1,6 g eines öligen Produktes erhalten werden, welches mit äthanolischer HCl in das Hydrochloridsalz überführt wird, wobei 1,5 g des Produktes der allgemeinen Formel (I'd), Fp. 235-237°, erhalten werden.

Analyse: Berechnet für: $C_{19}H_{24}F_2N_4O_2 \cdot HCl$: C = 55,01, H = 6,07, N = 13,50,

Gefunden: C = 55,02, H = 6,22, N = 13,28

Beispiel 21:Isolierung des (-)- α -(4-Fluorphenyl)-4-(5-fluor-2-pyrimidinyl)-1-piperazinbutanol-Hydrates

Eine Mischung von 9,47 g (0,027 Mol) α -(4-Fluorphenyl)-4-(5-fluor-2-pyrimidinyl)-1-piperazinbutanol (BMY 14802) in 400 ml Benzol wird 4 Stunden unter Rühren und Rückflußkühlung erhitzt, wobei der Kühler mit einer Dean-Stark-Falle zur azeotropen Entfernung des Wassers oder Hydrations verbunden ist. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur wird S-(-)-Methylbentylisocyanat hinzugefügt, und die Mischung wird 18-20 Stunden unter Stickstoff gerührt. Nach 60-stündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wird die Mischung im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand wird auf Silicagel unter Verwendung von Äthylacetat als Eluierungsmittel flash-chromatographiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 13,07 g eines Öles, welches in 5-7 ml Äthanol gelöst und gekühlt wird. Der erhaltene kristalline Niederschlag wird abfiltriert und im Vakuum bei 70° getrocknet, wobei 5,13 g des Carbatderivates, Fp. 117-119°, erhalten werden. Protonen-NMR zeigt, daß dieses Material ein einziges Diastereoisomeres ist.

Das oben erhaltene Carbat (4,75 g, 0,0096 Mol) und 1,17 g (0,0116 Mol) Triäthylamin in 60 ml Benzol werden unter Stickstoff gerührt. 1,44 g (0,0106 Mol) Trichlorsilan in 30 ml Benzol werden innerhalb von etwa 20 Minuten tropfenweise hinzugefügt. Die Mischung wird 20 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt und 1 Stunde unter Rückflußkühlung erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird zweimal mit je 100 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung extrahiert. Der wässrige Extrakt wird mit Natriumcarbonat alkalisch gemacht und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen über $MgSO_4$ wird der Methylenchloridextrakt im Vakuum eingeengt und der Rückstand wird auf Silicagel unter Verwendung von Methylenchlorid/Methanol (19:1) als Eluierungsmittel flashchromatographiert. Fraktionen, welche die Komponenten mit R_f 0,44 (Methylenchlorid/Methanol, 19:1) enthalten, werden vereinigt und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, wobei 2,04 g Feststoff erhalten werden, welcher aus Äthanol umkristallisiert wird, wobei 1,3 g des (-)-Enantiomeren von BMY 14802, Fp. 123-125°, $[\alpha]_D^{25} = -15,2^\circ$ (0,5 Gew.-% Konzentration in Methanol) erhalten werden. Die Ausbeute an dem (-)-Enantiomeren auf Basis des racemischen Materials beträgt 27,3 %.

Analyse: Berechnet für: $C_{18}H_{22}F_2N_4O \cdot 0,25H_2O$ (MW = 352,9):C = 61,26, H = 6,43, N = 15,88, H_2O , 1,28,Gefunden: C = 61,29, H = 6,46, N = 15,85, H_2O , 1,33.Beispiel 22:Isolierung des (+)- α -(4-Fluorphenyl)-4-(5-fluor-2-pyrimidinyl)-1-piperazinbutanol-Hydrat

Das Verfahren ist mit dem in Beispiel 21 beschriebenen identisch. Aus der racemischen freien BMY-Base (9,47 g, 0,027 Mol) und 4,0 g (0,027 Mol) R-(+)- α -Methylbenzylisocyanat in 400 ml Benzol erhält man nach Chromatographie und Umkristallisation 5,3 g Carbat, Fp. 117-119 °C. Protonen-NMR-bestätigt, daß dieses Material ein einziges Diastereoisomeres ist.

Gemäß dem Verfahren des Beispiels 21 wird das Carbat (5,29 g, 0,0107 Mol) mit 1,59 g (0,0117 Mol) Trichlorsilan in Gegenwart von 1,29 g (0,0127 Mol) Triäthylamin in 90 ml Benzol behandelt. Nach Chromatographie und Umkristallisation erhält man 2,2 g des (+)-Enantiomeren von BMY 14802, Fp. 123-125 °C

$[\alpha]_D^{25} = +15,4^\circ$ (Konzentration 0,5 Gew.-% in Methanol). Die Ausbeute auf Basis des racemischen Materials beträgt 44,5 %.

Analyse: Berechnet für: $C_{18}H_{22}F_2N_4O \cdot 0,25H_2O$ (MW = 352,9):
 C = 61,26, H = 6,43, N = 15,88, H_2O , 1,28.
 Gefunden: C = 61,27, H = 6,50, N = 16,14, H_2O , 1,31.

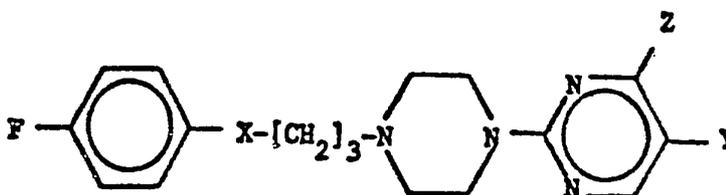
5

PATENTANSPRÜCHE

10

15 1. Verfahren zur Herstellung von neuen 1-Fluorphenylbutyl-4-(2-pyrimidinyl)-piperazinderivaten der allgemeinen Formel:

20

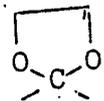


25

30

XXI

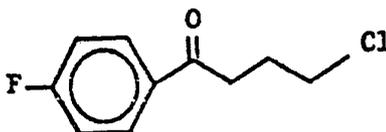
35

in welcher X ist $-C(=O)-$,  oder $CR-$, worin R für C_{1-4} -Alkyl, Wasserstoff oder Fluorphenyl steht; Y Halogen oder Wasserstoff bedeutet, mit dem Vorbehalt, daß Y nur für Halogen steht, wenn X für Carbonyl und Z für Wasserstoff stehen, und Z Niederalkoxy oder Wasserstoff bedeutet, oder von ihren pharmazeutisch zulässigen Säureadditionssalzen und/oder deren Hydraten, dadurch gekennzeichnet, daß man

40

(a) γ -Chlor-p-fluorbutyrophenon der Formel:

45



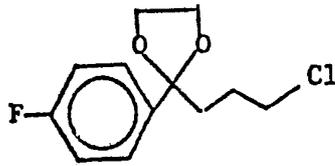
50

55

(IV)

60 mit Äthylenglycol umgesetzt unter Herstellung des γ -Chlor-p-fluorbutyrophenonäthylenketals der Formel:

5



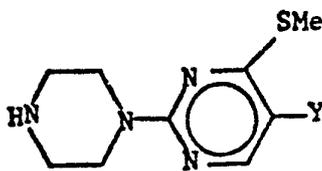
10

(III);

(b) die in (a) gebildete Verbindung der Formel (III) mit 2-(1-Piperazinyl)-4-methylthio-5-Y-pyrimidin der allgemeinen Formel

15

20



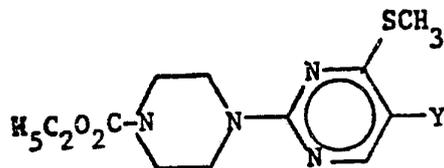
25

(XVII)

welches durch Abspalten der Carbäthoxygruppe aus 2-(1-Carbäthoxypiperazin-4-yl)-4-methylthio-5-Y-pyrimidin der allgemeinen Formel:

30

35



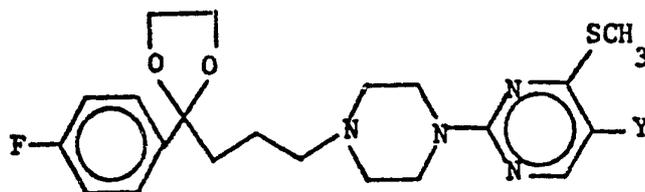
40

(VI)

45

gebildet wurde, umgesetzt, unter Bildung von 2-[4-[3-[2-(4-Fluorphenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl]-1-piperazinyl]-4-methylthio]-5-Y-pyrimidin der allgemeinen Formel:

50



55

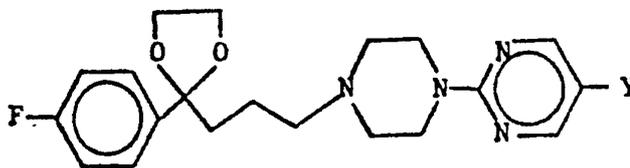
60

(XXII)

(c) die in (b) gebildete Verbindung der allgemeinen Formel (XXII) mit Raney-Nickel behandelt, wenn Verbindungen der allgemeinen Formel (XXI), in welcher Z = Wasserstoff, gewünscht werden, unter Herstellung von 2-[4-[3-[2-(4-Fluorphenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl]-1-piperazinyl]-5-Y-pyrimidin der allgemeinen Formel

5

10



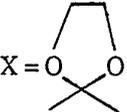
15

(Id)

20

(welche der Formel XXI, worin

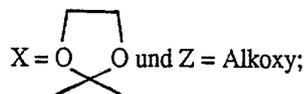
25

X =  und Z = H) entspricht, oder die Verbindung der allgemeinen Formel (XXII) der Stufe (b) mit

30

Alkoxyd behandelt, wenn Verbindungen der allgemeinen Formel (I') gewünscht werden, worin Z = Alkoxy, unter Herstellung von 4-Alkoxy-2-[4-[3-[2-(4-fluorphenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl]-1-piperazinyl]-5-Y-pyrimidin der allgemeinen Formel (I'd) (welche der allgemeinen Formel XXI entspricht, worin

35

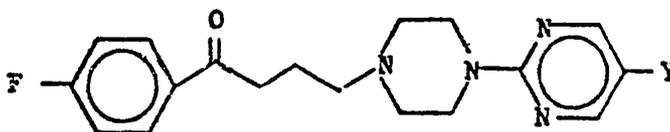


40

(d) gegebenenfalls die cyclische Ketalgruppe der Verbindung der allgemeinen Formel (Id) oder (I'd) aus (c) in einem sauren Medium hydrolysiert unter Herstellung der Carboxylverbindung der allgemeinen Formel (Ia) oder (I'a):

45

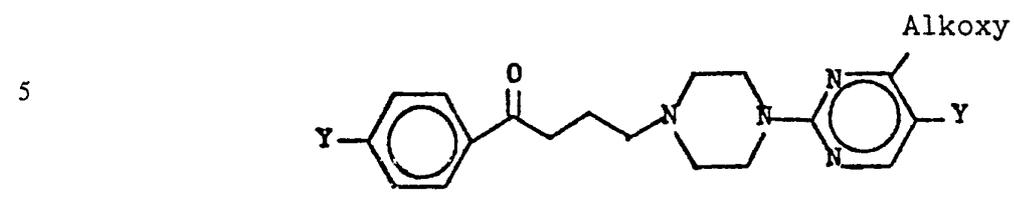
50



55

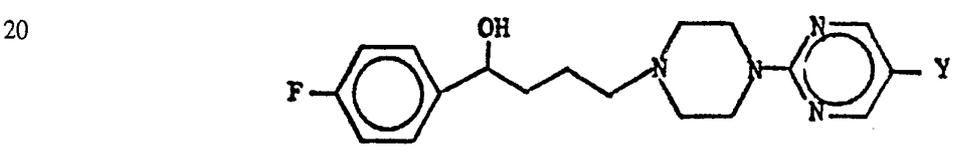
(Ia)

60

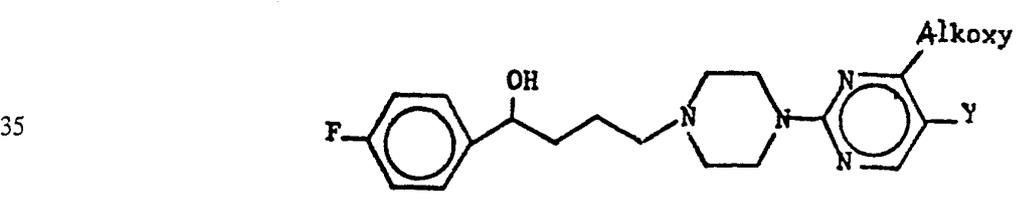


10
(Ia)

(e) gegebenenfalls die Verbindung der allgemeinen Formel (Ia) oder (I'a) aus (d) entweder mit Natriumborhydrid umsetzt, wenn die sekundären Carbinolprodukte der allgemeinen Formel (Ib) oder (I'b) gewünscht werden,

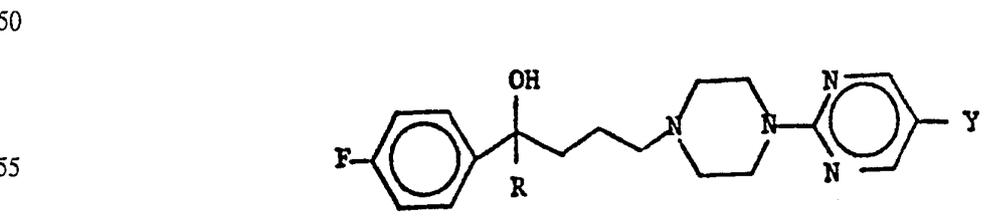


25
(Ib)



35
(I'b)

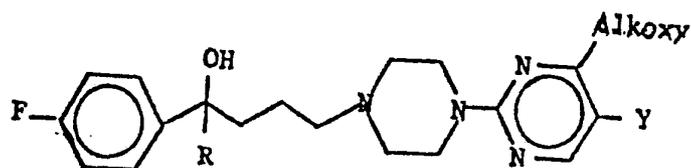
oder die Verbindung der allgemeinen Formel (Ia) oder (I'a) mit einem geeigneten Grignard-Reagenz umsetzt, wenn die tertiären Carbinolprodukte der allgemeinen Formeln (Ic) oder (I'c) gewünscht werden,



55
(Ic)

5

10



15

(Ic)

wobei die Verbindung der allgemeinen Formel (XXI) gebildet wird.

- 20
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel XVII eine solche verwendet, bei der Y für Halogen, insbesondere Fluor, Chlor oder Brom, steht.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß in Stufe c) die in 4-Stellung des Pyrimidinringes befindliche CH_3S -Gruppe in die CH_3O -Gruppe übergeführt wird.
- 25
4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die gewonnene racemische Mischung mit Hilfe von S-(-)- α -Methylbenzylisocyanat bzw. R-(+)- α -Methylbenzylisocyanat in die Enantiomeren auftrennt.

30