



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 28 768 T2 2005.04.28**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 912 552 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 28 768.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP97/02506**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 923 914.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 97/043279**

(86) PCT-Anmeldetag: **02.05.1997**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **20.11.1997**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **06.05.1999**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **21.04.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **28.04.2005**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 401/12**

C07D 405/14, C07D 401/14, A61K 31/505

(30) Unionspriorität:

96201283 10.05.1996 EP

(73) Patentinhaber:

Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse, BE

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, NL, PT, SE

(72) Erfinder:

**BOSMANS, Rene, Jean-Paul, B-2340 Beerse, BE;
LOVE, John, Christopher, B-2340 Beerse, BE; VAN
LOMMEN, Rosalia, Guy, B-2340 Beerse, BE**

(54) Bezeichnung: **2,4-DIAMINOPYRIMIDINE DERIVATES ALS DOPAMINE D4 REZEPTORANTAGONISTEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

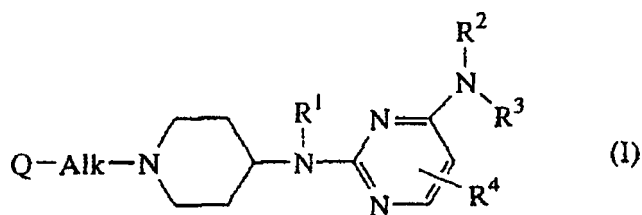
[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft 2,4-Diaminopyrimidinderivate; sie betrifft weiterhin ein Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Zusammensetzungen sowie deren Verwendung als Medizin. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigen einen spezifischen Dopamin-D₄-Rezeptorantagonismus und könnten sich insbesondere als Antipsychotika, vor allem zur Behandlung und/oder Prävention von psychotischen Erkrankungen wie Schizophrenie, eignen. Darüber hinaus betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (I), die ein radioaktives Isotop enthalten, ein Verfahren zur Markierung von Dopamin-D₄-Rezeptorstellen und ein Verfahren zur bildlichen Darstellung eines Organs.

[0002] Es wird allgemein anerkannt, daß Dopaminrezeptoren bei vielen biochemischen Vorgängen im Tierkörper eine wichtige Rolle spielen. So trägt eine geänderte Funktion dieser Rezeptoren nicht nur zum Entstehen von Psychosen bei, sondern führt auch zu Angstzuständen, Erbrechen, Störungen motorischer Funktionen, Sucht, Schlafstörungen, Ernährungsstörungen, Lernschwierigkeiten, Gedächtnisstörungen, sexuellen Verhaltensstörungen, einer gestörten Steuerung von immunologischen Reaktionen und Blutdruckstörungen. Da Dopaminrezeptoren eine große Zahl pharmakologischer Ereignisse steuern, von denen einige bislang noch unbekannt sind, besteht die Möglichkeit, daß Verbindungen, die eine spezifische Bindungsaffinität für den D₄-Rezeptor zeigen, in Menschen ein weites Spektrum therapeutischer Wirkungen haben können.

[0003] In der am 1. August 1990 veröffentlichten EP-A-0.379.806 werden N-[2-[(4-Piperidiny)amino]-4-pyrimidinyl]benzamide und allgemein 2-[(4-Piperidiny)amino]-4-mono- oder -di(alkyl)amino)pyrimidinderivate beschrieben, die alle therapeutisches Potential bei neurologischen Erkrankungen des peripheren und zentralen Nervensystems von Tieren haben. Weiterhin werden in der am 2. September 1993 veröffentlichten WO 93/17017 allgemein N-[1-(2,3-Dihydro-(1,4-benzodioxin- oder -benzofuranyl)-2-ylalkyl)-4-piperidiny]-2,4-diaminopyrimidinderivate mit 5-HT₁-ähnlicher antagonistischer Wirkung offenbart. Weiterhin werden in der WO 96/10018, veröffentlicht am 4. April 1996, bestimmte Aminomethylphenylimidazolderivate mit Wirkung an Subtypen des Dopaminrezeptors offenbart. Die darin offenbarten Verbindungen unterscheiden sich in ihrer chemischen Struktur fundamental von den Verbindungen der vorliegenden Erfindung.

[0004] Die 2,4-Diaminopyrimidinderivate der vorliegenden Erfindung zeigen überraschenderweise ein hohes Ausmaß an Bindungsaffinität zum Dopamin-D₄-Rezeptor. Außerdem haben die vorliegenden Verbindungen eine gegenüber anderen Dopaminrezeptoren im menschlichen Körper selektive Affinität für den Dopamin-D₄-Rezeptor. Die in Rede stehenden Verbindungen zeigen auch eine variable Affinität für andere Rezeptoren wie beispielsweise die σ -Bindungsstelle.

[0005] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel



deren N-Oxidformen, pharmazeutisch unbedenkliche Säureadditionssalze und stereochemisch isomere Formen, wobei

Alk für C₁₋₆-Alkandyl oder C₃₋₆-Alkendiyl steht;

R¹ für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht;

R² und R³ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl stehen; oder

R² und R³ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin-, einen Piperidin- oder einen Perhydroazepinring bilden können;

R⁴ für Wasserstoff oder Halogen steht;

Q für Aryl, Aryloxy, Di(aryl)methyl oder Heteroaryl steht;

Aryl für Naphthyl oder Phenyl steht, wobei Naphthyl und Phenyl gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkyloxy, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, Halogen-C₁₋₄-alkyl, Nitro, Amino, Cyano und Phenyl substituiert sein können; und

Heteroaryl für Chinoliny, Isochinoliny, Pyridiny, Thienyl, Indolyl, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxiny, 2,3-Dihydro-benzofuranyl oder Benzodioxolanyl steht; wobei die Heteroarylreste gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkyloxy, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, Halogen-C₁₋₄-alkyl und Phenyl substituiert sein können.

[0006] Wie in den vorstehenden Definitionen und im folgenden verwendet steht Halogen allgemein für Fluor, Chlor, Brom und Iod; C_{1-4} -Alkyl definiert geradkettige und verzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, 1-Methylethyl, 2-Methylpropyl, 2,2-Dimethylethyl und dergleichen; C_{1-6} -Alkyl schließt C_{1-4} -Alkyl und die höheren Homologen davon mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Pentyl, 2-Methylbutyl, Hexyl, 2-Methylpentyl und dergleichen ein; C_{1-6} -Alkandiyl definiert bivalente geradkettige und verzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise 1,1-Methandiyl, 1,2-Ethandiyl, 1,3-Propandiyl, 1,4-Butandiyl, 1,5-Pentandiyl, 1,6-Hexandiyl, 1,2-Propandiyl, 2,3-Butandiyl und dergleichen; C_{3-6} -Alkendiyl definiert bivalente geradkettige und verzweigte Kohlenwasserstoffreste mit einer Doppelbindung und 3 bis 6 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise 2-Propen-1,3-diyl, 3-Buten-1,4-diyl, 2-Buten-1,4-diyl, 2-Penten-1,5-diyl, 3-Penten-1,5-diyl, 3-Methyl-2-buten-1,4-diyl, 3-Hexen-1,6-diyl und dergleichen; und der Kohlenstoff des C_{3-6} -Alkendiyls, der an das Stickstoffatom des Piperidinrings gebunden ist, ist vorzugsweise gesättigt; Halogen- C_{1-4} -alkyl ist definiert als polyhalogensubstituiertes C_{1-4} -Alkyl, insbesondere mit 1 bis 6 Halogenatomen substituiertes C_{1-4} -Alkyl, ganz besonders Difluor- oder Trifluormethyl.

[0007] Die durch Q wiedergegebene Heteroarylgruppe kann gegebenenfalls über ein beliebiges Ringkohlenstoff- oder -heteroatom an den Rest des Moleküls der Formel (I) gebunden sein. Handelt es sich bei der Heteroarylgruppe also beispielsweise um Benzodioxolanyl, so kann dies 2-Benzodioxolanyl, 4-Benzodioxolanyl, 5-Benzodioxolanyl, 6-Benzodioxolanyl und 7-Benzodioxolanyl sein; handelt es sich um Chinoliny, so kann dies 2-Chinoliny, 3-Chinoliny, 4-Chinoliny, 5-Chinoliny, 6-Chinoliny, 7-Chinoliny und 8-Chinoliny sein; handelt es sich um 2,3-Dihydrobenzofuranyl, so kann dies 2,3-Dihydrobenzofuran-2-yl, 2,3-Dihydrobenzofuran-3-yl, 2,3-Dihydrobenzofuran-4-yl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl, 2,3-Dihydrobenzofuran-6-yl und 2,3-Dihydrobenzofuran-7-yl sein.

[0008] Zu den oben erwähnten pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzen zählen die therapeutisch wirksamen, nicht-toxischen Säureadditionssalzformen, die von den Verbindungen der Formel (I) gebildet werden können. Die Salze lassen sich erhalten, indem man die Basenform der Verbindungen der Formel (I) mit entsprechenden Säuren wie anorganischen Säuren, beispielsweise Halogenwasserstoffsäuren, z.B. Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure und ähnlichen Säuren, oder organischen Säuren wie beispielsweise Essigsäure, Hydroxyessigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Citronensäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Cyclaminsäure, Salicylsäure, p-Aminosalicylsäure, Pamoasäure und ähnlichen Säuren behandelt.

[0009] Der Ausdruck Additionssalz schließt, wie er oben verwendet wird, auch die Solvate ein, die von den Verbindungen der Formel (I) und deren Salzen gebildet werden können. Solche Solvate sind beispielsweise Hydrate, Alkoholate und dergleichen.

[0010] Zu den N-Oxidformen der Verbindungen der Formel (I) zählen die Verbindungen der Formel (I), in denen eines oder mehrere Stickstoffatome zu den sogenannten N-Oxiden oxidiert sind.

[0011] Der Ausdruck „stereochemisch isomere Formen“ definiert, wie er hier und im folgenden verwendet wird, alle möglichen isomeren Formen, in denen die Verbindungen der Formel (I) vorkommen können. Wenn nicht anders erwähnt oder angegeben wird mit dem chemischen Namen von Verbindungen die Mischung, insbesondere die racemische Mischung, aller möglichen stereochemisch isomeren Formen bezeichnet, wobei die Mischungen alle Diastereomere und Enantiomere der zugrundeliegenden Molekülstruktur enthalten. Die Formel (I) schließt natürlich stereochemisch isomere Formen der Verbindungen der Formel (I) und Mischungen solcher Formen ein.

[0012] R^1 steht vorzugsweise für C_{1-4} -Alkyl.

[0013] R^2 steht vorzugsweise für C_{1-6} -Alkyl oder C_{3-7} -Cycloalkyl und R^3 für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl, oder R^2 und R^3 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidinring.

[0014] Alk steht vorzugsweise für geradkettiges C_{1-6} -Alkandiyl oder geradkettiges C_{3-6} -Alkendiyl; Alk steht insbesondere für Methylen, 1,3-Propandiyl oder 1,4-Butandiyl. Aryl steht geeigneterweise für 2-Naphthyl, 3-Naphthyl, Phenyl oder mono- oder disubstituiertes Phenyl. Heteroaryl steht geeigneterweise für gegebenenfalls substituiertes 2-Chinoliny, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Thienyl, 3-Indolyl, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl oder 5-Benzodioxolanyl.

[0015] Eine erste Gruppe besonderer Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I), in denen Alk für geradkettiges C₁₋₆-Alkandiy l steht und Q für gegebenenfalls substituiertes Phenyl, 2-Naphthyl, 2-Chinolinyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl oder 5-Benzodioxolanyl steht.

[0016] Eine zweite Gruppe besonderer Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I), in denen R¹ für C₁₋₄-Alkyl steht; R² für C₁₋₆-Alkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl steht und R³ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht; oder R² und R³ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidinring bilden.

[0017] Interessante Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I), in denen R⁴ für Wasserstoff steht.

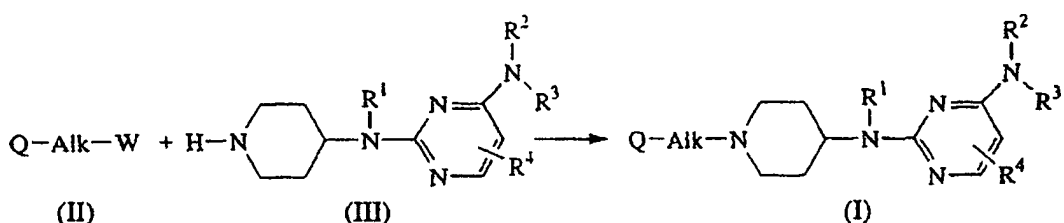
[0018] Bevorzugte Verbindungen sind die besonderen Verbindungen, in denen R¹ für Methyl steht, R² für Methyl, Ethyl, Propyl oder Cyclopropyl steht und R³ für Wasserstoff, Methyl oder Ethyl steht; oder R² und R³ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidinring; Alk für Methylen steht und Q für gegebenenfalls substituiertes Phenyl, 2-Naphthyl, 2-Chinolinyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl oder 5-Benzodioxolanyl steht.

[0019] Besonders bevorzugte Verbindungen sind die bevorzugten Verbindungen, in denen R² für Methyl, Ethyl oder Cyclopropyl steht und R³ für Wasserstoff oder Methyl steht; oder R² und R³ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidinring bilden.

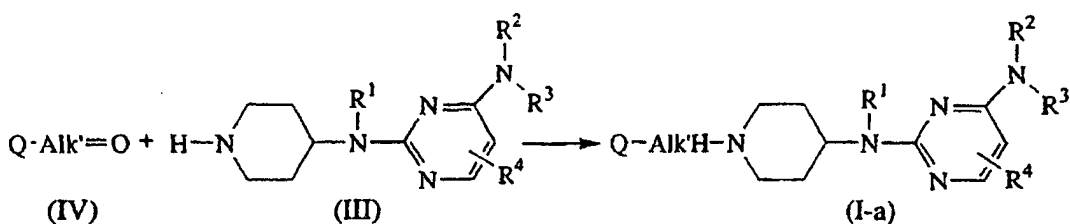
[0020] Am meisten bevorzugte Verbindungen sind

N⁴-Cyclopropyl-N²-methyl-N²-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-2,4-pyrimidindiamin;
 N²-[1-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)-4-piperidinyl]-N⁴-ethyl-N²-methyl-2,4-pyrimidindiamin;
 N²-[1-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)-4-piperidinyl]-N⁴-cyclopropyl-N²-methyl-2,4-pyrimidindiamin;
 N²-[1-[(4-Chlorphenyl)methyl]-4-piperidinyl]-N²,N⁴,N⁴-trimethyl-2,4-pyrimidindiamin;
 N²-[1-[(3-Fluorphenyl)methyl]-4-piperidinyl]-N²,N⁴,N⁴-trimethyl-2,4-pyrimidindiamin;
 N²,N⁴,N⁴-Trimethyl-N²-[1-[[4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]-4-piperidinyl]-2,4-pyrimidindiamin;
 N²,N⁴,N⁴-Trimethyl-N²-[1-[(4-methylphenyl)methyl]-4-piperidinyl]-2,4-pyrimidindiamin;
 N²,N⁴,N⁴-Trimethyl-N²-[1-[(3-methylphenyl)methyl]-4-piperidinyl]-2,4-pyrimidindiamin; und deren stereochemisch isomere Formen und pharmazeutisch unbedenkliche Säureadditionssalze.

[0021] Verbindungen der Formel (I) lassen sich im allgemeinen darstellen, indem man ein Zwischenprodukt der Formel (III) mit einem Zwischenprodukt der Formel (II), in welchem W für eine geeignete reaktive Abgangsgruppe wie beispielsweise ein Halogen steht, N-alkyliert. Die Umsetzung kann in einem reaktionsinerten Lösungsmittel wie beispielsweise Methylisobutylketon, N,N-Dimethylacetamid oder N,N-Dimethylformamid, in Gegenwart einer geeigneten Base wie beispielsweise Natriumcarbonat oder Triethylamin, und gegebenenfalls in Gegenwart von Kaliumiodid durchgeführt werden. Die Reaktionsgeschwindigkeit kann gegebenenfalls durch Rühren erhöht werden. Die Umsetzung läßt sich zweckmäßigerweise bei einer Temperatur im Bereich zwischen Raumtemperatur und Rückflußtemperatur durchführen.

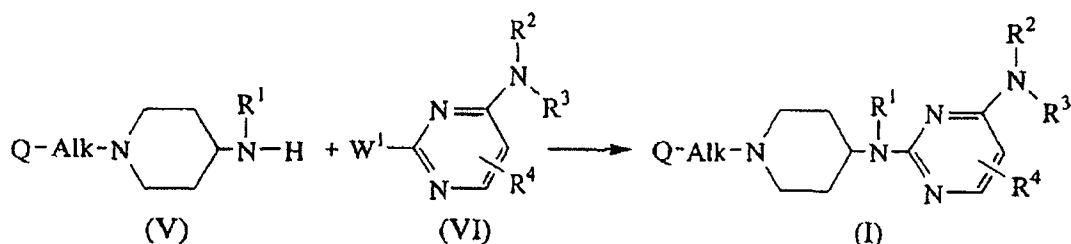


[0022] Durch die Formel (I-a) wiedergegebene Verbindungen der Formel (I), in denen Alk über ein Kohlenstoffatom, das wenigstens ein Wasserstoffatom trägt, an den Stickstoff des Piperidinrings gebunden ist, wobei Alk durch Alk'H wiedergegeben wird, lassen sich darstellen, indem man ein Zwischenprodukt der Formel (III) mit einem Aldehyd oder Keton der Formel Q-Alk'=O (IV) reduktiv N-alkyliert, wobei sich Q-Alk'=O von Q-Alk'H₂ ableitet, indem man die beiden geminalen Wasserstoffatome durch eine Oxogruppe ersetzt.



[0023] Die reduktive N-Alkylierung kann in einem reaktionsinerten Lösungsmittel wie beispielsweise Dichlormethan, Ethanol, Toluol oder einer Mischung davon und in Gegenwart eines Reduktionsmittels wie beispielsweise eines Borhydrids, z.B. Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid oder Triacetoxyborhydrid erfolgen. Es kann auch zweckmäßig sein, Wasserstoff als Reduktionsmittel in Kombination mit einem geeigneten Katalysator wie beispielsweise Palladium-auf-Aktivkohle oder Platin-auf-Aktivkohle einzusetzen. Verwendet man als Reduktionsmittel Wasserstoff, so kann es vorteilhaft sein, der Reaktionsmischung ein Dehydratisierungsmittel wie beispielsweise Aluminium-tert.-butanolat zuzusetzen. Um die unerwünschte weitere Hydrierung bestimmter funktioneller Gruppen in den Reaktionspartnern und den Reaktionsprodukten zu verhindern, kann es darüber hinaus vorteilhaft sein, die Reaktionsmischung mit einem geeigneten Katalysatorgift, z.B. Thiophen oder Chinolin-Schwefel, zu versetzen. Zur Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit kann die Temperatur im Bereich zwischen Raumtemperatur und der Rückflußtemperatur der Reaktionsmischung erhöht werden, und man kann gegebenenfalls den Wasserstoffgasdruck anheben.

[0024] Weiterhin können Verbindungen der Formel (I) dargestellt werden, indem man ein Zwischenprodukt der Formel (V) mit einem Zwischenprodukt der Formel (VI), in dem W¹ für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen steht, nach im Stand der Technik bekannten N-Alkylierungsvorschriften umsetzt.



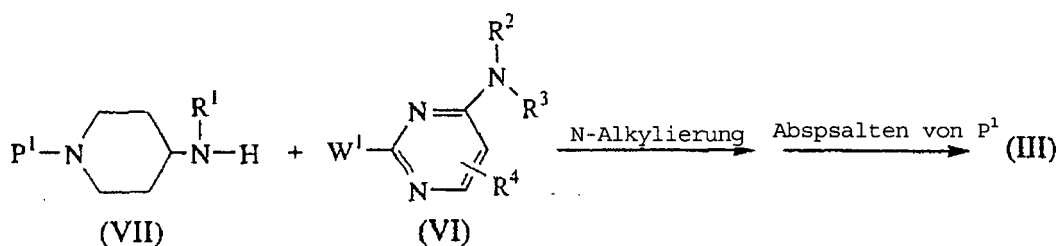
[0025] Es ist auch möglich, die Verbindungen der Formel (I) nach im Stand der Technik bekannten Transformationsreaktionen in andere Verbindungen der Formel (I) umzuwandeln. So kann man beispielsweise durch die Formel (I-b-1) wiedergegebene Verbindungen der Formel (I), in denen R⁴ für Wasserstoff steht, in durch die Formel (I-b-2) wiedergegebene Verbindungen der Formel (I), in denen R⁴ für ein Halogenatom steht, umwandeln. So läßt sich beispielsweise ein Iodat in die 5-Stellung des Pyrimidinrings einer Verbindung der Formel (I-b-1) einführen, indem man die Verbindung mit einer Mischung von Benzyltrimethylammoniumchlorid und Iodchlorid oder einem funktionellen Analogon davon umsetzt. Alternativ dazu läßt sich ein Iodat in die 5-Stellung des Pyrimidinrings einer Verbindung der Formel (I-b-1) einführen, indem man die Verbindung mit einer Mischung von Peroxid und I₂ umsetzt.

[0026] Es ist weiterhin möglich, die Verbindungen der Formel (I) nach im Stand der Technik bekannten Verfahren zur Umwandlung eines trivalenten Stickstoffs in seine N-Oxidform in das entsprechende N-Oxid umzuwandeln. Die N-Oxidationsreaktion läßt sich im allgemeinen durchführen, indem man das Ausgangsmaterial der Formel (I) mit einem geeigneten organischen oder anorganischen Peroxid umsetzt. Geeignete anorganische Peroxide sind beispielsweise Wasserstoffperoxid, Alkali- oder Erdalkaliperoxide, z.B. Natriumperoxid, Kaliumperoxid; als organische Peroxide kommen zum Beispiel Peroxysäuren wie beispielsweise Perbenzoesäure oder halogensubstituierte Perbenzoesäuren, z.B. 3-Chlorperbenzoesäure, Peroxyalkansäuren, z.B. Peressigsäure, Alkylhydroperoxide, z.B. tert.-Butylhydroperoxid, in Frage. Als Lösungsmittel eignen sich beispielsweise Wasser, niedere Alkanole, z.B. Ethanol und dergleichen, Kohlenwasserstoffe, z.B. Toluol, Ketone, z.B. 2-Butanon, halogenierte Kohlenwasserstoffe, z.B. Dichlormethan, und Mischungen solcher Lösungsmittel.

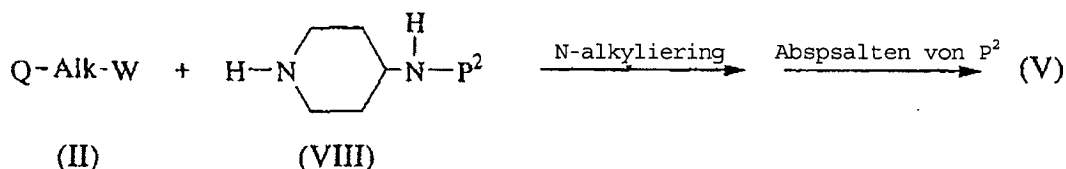
[0027] Die Ausgangsmaterialien und einige der Zwischenprodukte sind bekannte Verbindungen, die im Handel erhältlich sind oder nach im Stand der Technik bekannten herkömmlichen Reaktionsvorschriften dargestellt werden können. So lassen sich Zwischenprodukte der Formel (III) beispielsweise nach den in WO-93/17017 beschriebenen Vorschriften darstellen.

[0028] In den folgenden Absätzen sind mehrere Verfahren zur Herstellung der in den obigen Darstellungen eingesetzten Zwischenprodukte beschrieben.

[0029] Zwischenprodukte der Formel (III) lassen sich darstellen, indem man ein Zwischenprodukt der Formel (VII), in welchem P¹ für eine Schutzgruppe wie z.B. Alkyloxycarbonyl steht, mit einem Zwischenprodukt der Formel (VI) nach im Stand der Technik bekannten N-Alkylierungsverfahren umsetzt und anschließend P¹ abspaltet.



[0030] Zwischenprodukte der Formel (V) lassen sich darstellen, indem man ein Zwischenprodukt der Formel (VIII), in welchem P^2 für eine geeignete Schutzgruppe wie z.B. Alkyloxycarbonyl steht, mit einem Zwischenprodukt der Formel (II) nach im Stand der Technik bekannten N-Alkylierungsverfahren umsetzt und anschließend P^2 abspaltet.



[0031] Einige der Verbindungen der Formel (I) und einige der Zwischenprodukte der vorliegenden Erfindung enthalten wenigstens ein asymmetrisches Kohlenstoffatom. Reine stereochemisch isomere Formen dieser Verbindungen und dieser Zwischenprodukte lassen sich unter Anwendung von im Stand der Technik bekannten Vorschriften erhalten. So lassen sich beispielsweise Diastereoisomere durch physikalische Methoden wie selektive Kristallisierung oder chromatographische Verfahren, z.B. Gegenstromverteilung, Flüssigchromatographie und ähnliche Methoden trennen. Enantiomere lassen sich aus racemischen Mischungen erhalten, indem man die racemischen Mischungen zunächst mit geeigneten Mitteln für die Racematspaltung wie beispielsweise chiralen Säuren in Mischungen diastereomerer Salze bzw. Verbindungen umwandelt, dann diese Mischungen diastereomerer Salze bzw. Verbindungen beispielsweise durch selektive Kristallisation oder chromatographische Verfahren, z.B. Flüssigchromatographie und ähnliche Methoden, physikalisch trennt, und schließlich die getrennten diastereomeren Salze bzw. Verbindungen in die entsprechenden Enantiomere umwandelt.

[0032] Bei einem alternativen Verfahren zur Trennung der enantiomeren Formen der Verbindungen der Formel (I) und der Zwischenprodukte bedient man sich der Flüssigchromatographie, insbesondere der Flüssigchromatographie mit einer chiralen stationären Phase.

[0033] Reine stereochemisch isomere Formen der Verbindungen der Formel (I) lassen sich auch aus den reinen stereochemisch isomeren Formen der entsprechenden Zwischenprodukte und Ausgangsmaterialien erhalten, vorausgesetzt, die vorgenommenen Umwandlungen verlaufen stereospezifisch. In den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallen sowohl die reinen als auch die gemischten stereochemisch isomeren Formen der Verbindungen der Formel (I).

[0034] Die Verbindungen der Formel (I) und deren N-Oxide, pharmazeutisch unbedenkliche Säureadditionssalze und stereochemisch isomere Formen sind wirksame Antagonisten des Dopamin- D_4 -Rezeptors, d.h. sie zeigen ein hohes Ausmaß an Bindungsaffinität zum Dopamin- D_4 -Rezeptor, und hemmen somit die Bindung eines endogenen Liganden, insbesondere Dopamin, an den Dopamin- D_4 -Rezeptor, wie in dem im folgenden beschriebenen pharmakologischen Beispiel gezeigt wird. Die antagonistische Wirkung der Bindung der vorliegenden Verbindungen an den Dopamin- D_4 -Rezeptor wurde in Assays zur Signalübertragung bestätigt.

[0035] Die vorliegenden Verbindungen zeigen eine interessante Aktivität im sogenannten „differential reinforcement test low rate 72 seconds“-Test (DRL-72), bei dem es sich um einen in-vivo-Test handelt, bei dem die meisten klinisch wirksamen Antidepressiva, in hohen Dosen verabreicht, Wirkung zeigen. In diesem Test können Ratten Futter durch Drücken eines Hebels nur dann erhalten, wenn sie zwischen zwei Hebeldrücken nicht weniger als 72 Sekunden gewartet haben. Die vorliegenden D_4 -Antagonisten induzieren ein effizienteres Verhalten bei den Ratten, während es unbehandelte Tiere schwierig finden, ihre impulsive Neigung zum Drücken des Hebels zu kontrollieren und einem geeigneten Timing hinzustellen, um ihre Belohnung zu optimieren. Der Nutzen dieses DRL-72-Tests als Modell für spezifische D_4 -Antagonisten wie die vorliegenden Verbindungen wird weiter durch die Tatsache gestützt, daß (a) Manki et al. (Journal of Affective Disorders 40 (1996), 7–13) gefunden haben, daß es eine signifikante Assoziation zwischen D_4 -Rezeptorgenpolymorphismus und Gemütskrankheiten gibt, und (b) durch die Tatsache, daß bekannt ist, daß die D_4 -Rezeptordichte sowohl bei

Primaten, Menschen als auch Nagetieren im Hippocampus und im entorhinalen und zerebralen Cortex am größten ist.

[0036] Durch Antagonisieren des Dopamin-D₄-Rezeptors werden eine Reihe von Symptomen, die mit durch die Aktivierung, insbesondere die exzessive Aktivierung, dieses Rezeptors induzierten Phänomenen assoziiert sind, unterdrückt bzw. gelindert. Infolgedessen sind die vorliegenden Verbindungen aufgrund ihrer Fähigkeit zur Modulation der durch Dopamin D₄ vermittelten Neurotransmission bei der Behandlung und/oder Prävention verschiedener damit assoziierter Krankheiten wie Schlafstörungen, sexuellen Störungen, Denkstörungen, einer gestörten Informationsverarbeitung, Psychose, affektiver Psychose, unorganischer Psychose, Persönlichkeitsstörungen, psychiatrischen Gemütsstörungen, Verhaltens- und Impulsstörungen, Schizophrenie und schizoaffektiven Erkrankungen, Polydipsie, bipolaren Störungen, dysphorischer Manie, Angstzuständen und verwandten Erkrankungen, Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts, Obesitas, Erbrechen, bakteriellen Infektionen des ZNS wie Hirnhautentzündung, Lernschwierigkeiten, Gedächtnisstörungen, Parkinson-Krankheit, Depression, extrapyramidalen Nebenwirkungen von Neuroleptika, malignem neuroleptischem Syndrom, Störungen von Hypothalamus/Hypophyse, dekompensierter Herzinsuffizienz, Abhängigkeit von chemischen Substanzen wie Drogen- oder Alkoholabhängigkeit, Gefäß- und Herz-Kreislaufstörungen, Augenerkrankungen, Dystonie, dystonem Syndrom, Tourette-Syndrom und anderen Hyperkinesen, Demenz, Ischämie, Bewegungsstörungen wie Akathisie, Bluthochdruck und durch ein hyperaktives Immunsystem verursachten Erkrankungen wie Allergien und Entzündungen von potentiell Nutzen.

[0037] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigen eine deutliche größere Affinität für den Dopamin-D₄-Rezeptor als für andere Dopaminrezeptoren wie den Dopamin-D₂-Rezeptor. Eine solche Abkopplung von der antagonistischen Wirkung auf den Dopamin-D₄-Rezeptor von der Wirkung auf andere Dopaminrezeptoren kann bei der Behandlung und/oder Prävention der oben erwähnten Störungen von zusätzlichem Nutzen sein. So weisen beispielsweise Van Tol et al. (Nature 1991, 350, 610-614) darauf hin, daß Verbindungen, die selektiv mit dem Dopamin-D₄-Rezeptor in Wechselwirkung treten können und eine weniger ausgeprägte Wirkung am Dopamin-D₂-Rezeptor haben, eine gleichermaßen nutzbringende antipsychotische Wirkung wie klassische Antipsychotika haben, mit dem zusätzlichen Vorteil, daß sie weniger dazu tendieren, die unerwünschten extrapyramidalen oder neuroendokrinen Nebenwirkungen klassischer Antipsychotika zu entfalten. Aus diesem Grund eignen sich die vorliegenden Verbindungen als Antipsychotika besonders geeignet, vor allem zur Behandlung und/oder Prävention psychotischer Störungen wie Schizophrenie.

[0038] Über ihre antagonistische Wirkung am Dopamin-D₄-Rezeptor hinaus zeigen die in Rede stehenden Verbindungen auch eine variable Affinität für andere Rezeptoren wie beispielsweise die σ -Bindungsstelle.

[0039] Angesichts des Nutzens der in Rede stehenden Verbindungen bei der Behandlung und/oder Prävention von mit einer übermäßigen Aktivierung des Dopamin-D₄-Rezeptors assoziierten Störungen, insbesondere der Behandlung psychotischer Störungen wie Schizophrenie, betrifft die vorliegende Erfindung auch wie oben definierte Verbindungen der Formel (I) zur Verwendung als Medizin. Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung auch die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung psychotischer Störungen. Diese Verwendung schließt insbesondere die systemische Verabreichung einer den Dopamin-D₄-Rezeptor antagonistischen Menge einer Verbindung der Formel (I), eines N-Oxids oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzes davon ein.

[0040] Der Ausdruck „eine den Dopamin-D₄-Rezeptor antagonistische Menge“ bezieht sich, so wie er hier verwendet wird, auf eine Menge, die ausreicht, die Bindung eines endogenen Liganden, insbesondere Dopamin, an den Dopamin-D₄-Rezeptor zu hemmen. Dem Fachmann für die Behandlung der oben erwähnten Störungen sollte es möglich sein, festzustellen, daß eine wirksame, den Dopamin-D₄-Rezeptor antagonistische Menge von etwa 0,01 mg/kg bis etwa 10 mg/kg Körpergewicht, besonders bevorzugt von etwa 0,04 mg/kg bis etwa 4 mg/kg Körpergewicht, beträgt. Die Verbindungen können 1- bis 4-mal pro Tag verabreicht werden.

[0041] Zur Linderung der Symptome psychotischer Erkrankungen wie Schizophrenie, ohne dabei unerwünschte Nebenwirkungen zu verursachen, wird die Dosierungskonzentration der erfindungsgemäßen Verbindung Idealerweise so gewählt, daß die verabreichte Dosis eine im wesentlichen vollständige Blockierung des Dopamin-D₄-Rezeptors bewirkt und dabei eine günstige Besetzung des Dopamin-D₂-Rezeptors zeigt, bei der es zu keinen oder nur geringen unerwünschten extrapyramidalen oder neuroendokrinen Nebenwirkungen kommt.

[0042] Falls gewünscht können die erfindungsgemäßen Verbindungen zusammen mit einem anderen Antipsychotikum, beispielsweise einem, das seine Wirkung über einen oder mehrere der folgenden Mechanismen

entfaltet: Dopamin- D_2 -Rezeptorblockade, 5-HT $_2$ -Rezeptorblockade, 5-HT $_{1A}$ -Agonismus und 5-HT $_3$ -Antagonismus, verabreicht werden. Man kann sich vorstellen, daß es in solchen Fällen zu einer verstärkten antipsychotischen Wirkung ohne eine entsprechende Zunahme an Nebenwirkungen kommt, wie sie beispielsweise durch eine starke Dopamin- D_2 -Rezeptorblockade verursacht werden; oder alternativ dazu kann man sich vorstellen, daß es zu einer vergleichbaren antipsychotischen Wirkung mit weniger Nebenwirkungen kommt. Eine solche gemeinsame Verabreichung kann dann wünschenswert sein, wenn sich der Patient bereits beispielsweise in einer antischizophrenen Behandlung mit herkömmlichen antischizophrenen Medikamenten befindet.

[0043] Zur Verabreichung können die erfindungsgemäßen Verbindungen als verschiedene pharmazeutische Zusammensetzungen formuliert werden. Zur Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen vereinigt man eine wirksame, den Dopamin- D_4 -Rezeptor antagonisierende Menge der jeweiligen Verbindung in Säureadditionssalzform oder in Form der freien Base als Wirkstoff in Form einer innigen Mischung mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger, der je nach der zur Verabreichung gewünschten Darreichungsform verschiedenste Formen annehmen kann. Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen liegen wünschenswerterweise in Einheitsdosisform vor, die sich vorzugsweise zur oralen, oder perkutanen Verabreichung oder zur parenteralen Injektion eignet. Bei der Herstellung der Zusammensetzungen in oraler Dosisform können beispielsweise alle üblichen pharmazeutischen Medien verwendet werden, wie beispielsweise Wasser, Glykole, Öle, Alkohole und dergleichen bei oralen Flüssigpräparaten wie Suspensionen, Sirupen, Elixiren und Lösungen, oder feste Träger wie Stärken, Zucker, Kaolin, Gleitmittel, Bindemittel, Sprengmittel und dergleichen bei Pulvern, Pillen, Kapseln und Tabletten. Aufgrund ihrer leichten Verabreichbarkeit stellen Tabletten und Kapseln die vorteilhafteste orale Einzeldosisform dar, wobei man natürlich feste pharmazeutische Träger verwendet. Bei Zusammensetzungen zur parenteralen Applikation besteht der Träger in der Regel zumindest größtenteils aus sterilem Wasser, wenngleich auch andere Bestandteile, z.B. zur Förderung der Löslichkeit, vorhanden sein können. Es lassen sich beispielsweise Injektionslösungen herstellen, bei denen der Träger aus Kochsalzlösung, Glucoselösung oder einer Mischung von Kochsalz- und Glucoselösung besteht. Injektionslösungen, die Verbindungen der Formel (I) enthalten, können zwecks langanhaltender Wirkung in einem Öl formuliert werden. Als Öle für diesen Zweck eignen sich beispielsweise Erdnußöl, Sesamöl, Baumwollsamöl, Maisöl, Sojabohnenöl, synthetische Glycerinester langkettiger Fettsäuren und Gemische aus diesen und anderen Ölen. Ferner lassen sich auch Injektionssuspensionen herstellen, wobei geeignete flüssige Träger, Suspendiermittel und dergleichen verwendet werden können. Bei den zur perkutanen Verabreichung geeigneten Zusammensetzungen enthält der Träger gegebenenfalls ein Penetriermittel und/oder ein geeignetes Netzmittel, gegebenenfalls in Kombination mit kleineren Mengen geeigneter Zusatzstoffe jeglicher Art, wobei diese Zusatzstoffe keine wesentliche negative Wirkung auf die Haut ausüben. Derartige Zusatzstoffe können die Aufbringung auf die Haut erleichtern und/oder für die Herstellung der gewünschten Zusammensetzungen von Nutzen sein. Diese Zusammensetzungen können auf verschiedenen Wegen verabreicht werden, z.B. als transdermales Pflaster, Direktauftrag oder Salbe. Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (I) sind aufgrund ihrer gegenüber der entsprechenden freien Basenform erhöhten Wasserlöslichkeit offensichtlich besser für die Herstellung von wäßrigen Zusammensetzungen geeignet.

[0044] Zwecks einfacher Verabreichung und einheitlicher Dosierung ist es besonders vorteilhaft, die obengenannten pharmazeutischen Zusammensetzungen in Einzeldosisform zu formulieren. Unter dem Begriff Einzeldosisform sind in der Beschreibung und in den Ansprüchen physikalisch diskrete Einheiten zu verstehen, die sich als Einheitsdosen eignen, wobei jede Einheit eine vorbestimmte Menge des Wirkstoffs enthält, die so berechnet ist, daß in Verbindung mit dem erforderlichen pharmazeutischen Träger die gewünschte therapeutische Wirkung erzielt wird. Beispiele für solche Einzeldosisformen sind Tabletten (darunter Tabletten mit Bruchrille und Dragees), Kapseln, Pillen, Pulverbeutel, Oblaten, Injektionslösungen, Injektionssuspensionen, Teelöffelvoll, Eßlöffelvoll und dergleichen sowie deren getrennte Vielfache.

[0045] Aufgrund ihres hohen Grads an Spezifität für den Dopamin- D_4 -Rezeptor eignen sich die wie oben definierten Verbindungen der Formel (I) auch zum Markieren bzw. Identifizieren von Rezeptoren, insbesondere Dopamin- D_4 -Rezeptoren. Für diesen Zweck ist es erforderlich, daß die Verbindungen der vorliegenden Erfindung markiert werden, insbesondere dadurch, daß man ein oder mehrere Atome im Molekül teilweise oder vollständig durch ihre radioaktiven Isotope ersetzt. Markierte Verbindungen, die von Interesse sind, sind beispielsweise die Verbindungen, die wenigstens ein Halogen enthalten, bei dem es sich um ein radioaktives Isotop von Iod, Brom oder Fluor handelt; oder die Verbindungen, die wenigstens ein ^{11}C -Atom oder Tritiumatom enthalten.

[0046] Eine besondere Gruppe besteht aus den Verbindungen der Formel (I), in denen Q für Aryl oder Heteroaryl steht, das durch ein radioaktives Halogenatom substituiert ist, oder den Verbindungen, in denen R^4 für ein radioaktives Halogenatom steht. Im Prinzip kann man alle Verbindungen der Formel (I), die ein Halogenatom enthalten, radioaktiv markieren, indem man das Halogenatom durch ein geeignetes Isotop ersetzt. Als Ha-

logen-Radioisotope eignen sich für diesen Zweck radioaktive Iodide, z. B. ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I ; radioaktive Bromide, z. B. ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br und ^{82}Br , und radioaktive Fluoride, z.B. ^{18}F . Ein radioaktives Halogenatom läßt sich durch eine geeignete Austauschreaktion oder durch Anwendung einer der oben für die Darstellung von Halogenderivaten der Formel (I) beschriebenen Vorschriften, insbesondere den Reaktionen zur Umwandlung von Verbindungen der Formel (I-b-1) in Verbindungen der Formel (I-b-2), einführen.

[0047] Bevorzugte markierte Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I), in denen Q für Aryl oder Heteroaryl steht, das durch ^{123}I , ^{125}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br oder ^{18}F substituiert ist; oder in denen R^4 für ^{123}I , ^{125}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br oder ^{18}F steht. Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel (I), in denen R^4 für ^{125}I steht.

[0048] Eine andere interessante Art, auf die man eine Verbindung der Formel (I) radioaktiv markieren kann, ist durch Substitution eines Kohlenstoffatoms durch ein ^{11}C -Atom oder durch Substitution eines Wasserstoffatoms durch ein Tritiumatom. Ein solches ^{11}C -Atom läßt sich zweckmäßigerweise einführen, indem man eine Verbindung der Formel (I), in der R^1 , R^2 und/oder R^3 für Wasserstoff steht, mit einem mit ^{11}C markierten Alkylierungsmittel N-alkyliert. Mit Tritium radioaktiv markierte Verbindungen der Formel (I-a) lassen sich durch reduktive N-Alkylierung von Zwischenprodukten der Formel (III) mit Zwischenprodukten der Formel (IV) in Gegenwart von $^3\text{H}_2$ -Gas als Reduktionsmittel und in Kombination mit einem geeigneten Katalysator darstellen. Die Verbindungen der Formel (I), die ein Halogenatom enthalten, können ebenfalls geeigneterweise in tritiummarkierte Verbindungen der Formel (I) überführt werden, indem man das Halogenatom mit $^3\text{H}_2$ -Gas in Gegenwart eines geeigneten Katalysators wie beispielsweise Palladium-auf-Aktivkohle austauscht.

[0049] Die radioaktiv markierten Verbindungen der Formel (I) können somit in einem Verfahren zur spezifischen Markierung von Dopamin- D_4 -Rezeptorstellen in biologischem Material Verwendung finden. Dieses Verfahren umfaßt die folgenden Schritte: (a) radioaktives Markieren einer Verbindung der Formel (I), (b) Verabreichung dieser radioaktiv markierten Verbindung an biologisches Material und anschließend (c) Nachweis der Emission der radioaktiven Verbindung. Unter den Ausdruck biologisches Material fallen alle Arten von Material biologischen Ursprungs. Insbesondere bezieht sich dieser Ausdruck auf Gewebeproben, Plasma oder Körperflüssigkeiten, aber auch auf Tiere, vor allem Warmblüter, oder Teile von Tieren wie Organe. Die radioaktiv markierten Verbindungen der Formel (I) eignen sich auch als Mittel, mit denen untersucht werden kann, ob eine Testverbindung dazu in der Lage ist, sich an einer Dopamin- D_4 -Rezeptorstelle zu binden bzw. diese Stelle zu besetzen. Der Grad, in dem eine Testverbindung eine Verbindung der Formel (I) von der Dopamin- D_4 -Rezeptorstelle verdrängt, zeigt, ob sich die Verbindung als Agonist, Antagonist oder gemischter Agonist/Antagonist an einem Dopamin- D_4 -Rezeptor eignet. Bei einer Verwendung in in-vivo-Assays werden die radioaktiv markierten Verbindungen in einer geeigneten Zusammensetzung an das Tier verabreicht, und die Stellen, an denen sich die radioaktiv markierten Verbindungen anreichern, werden durch Verfahren zur Bilddarstellung wie beispielsweise „Single Photon Emission Computerized Tomography“ (SPECT) oder „Positron Emission Tomography“ (PET) und dergleichen, nachgewiesen. Auf diese Weise läßt sich die Verteilung der Dopamin- D_4 -Rezeptorstellen im Körper nachweisen, und Organe, die Dopamin- D_4 -Rezeptorstellen enthalten, wie beispielsweise das Hirn, können durch die oben erwähnten Verfahren zur Bilddarstellung sichtbar gemacht werden. Dieses Verfahren zur Abbildung eines Organs durch Verabreichen einer radioaktiv markierten Verbindung der Formel (I), die sich an die Dopamin- D_4 -Rezeptorstellen bindet, und Nachweis der Emissionen von der radioaktiven Verbindung wird ebenfalls durch die vorliegende Erfindung bereitgestellt.

[0050] Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern, ohne daß dadurch der Umfang der Erfindung eingeschränkt wird.

A. Darstellung von Zwischenprodukten

Beispiel A.1

a) Eine Mischung aus 4-(Methylamino)-1-piperidincarbonsäureethylester (111,75 g) und 2-Chlor-N,N-dimethyl-4-pyrimidinamin (47,3 g) wird in einem Ölbad unter Rühren 22 Stunden lang auf 120°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt und das Produkt wird in Trichlormethan (500 ml) aufgenommen. Wasser (300 ml) wird zugegeben, und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit Wasser (200 ml) gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand verfestigt sich beim Verreiben mit Petrolether. Das Produkt wird abfiltriert und aus Diisopropylether (390 ml) kristallisiert. Nach Abkühlen auf 0°C wird das Produkt abfiltriert und getrocknet, wodurch man 55,5 g (59,7%) 4-[[4-Dimethylamino-2-pyrimidinyl]methylamino]-1-piperidincarbonsäureethylester (Zwischenprodukt 1) erhält.

b) Eine Mischung aus Zwischenprodukt 1 (52,5 g), Kaliumhydroxid (95,4 g) und 2-Propanol (950 ml) wird unter Rühren 18 Stunden lang auf Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird eingedampft, und der

Rückstand wird mit Wasser (900 ml) versetzt. Das Ganze wird 30 Minuten lang in einem kochenden Wasserbad gerührt, und es wird weiter abgedampft, bis alle Spuren von 2-Propanol entfernt sind. Nach dem Abkühlen wird das Produkt zweimal mit Dichlormethan (270 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit 280 Teilen Diisopropylether (390 ml) gewaschen. Nach dem Abkühlen auf 0°C wird das Produkt abfiltriert und getrocknet, wodurch man 29 g (72,5%) N²,N⁴,N⁴-Trimethyl-N²-(4-piperidiny)-2,4-pyrimidindiamin (Zwischenprodukt 2) erhält.

[0051] Die folgenden Verbindungen wurden auf ähnliche Weise dargestellt:

N⁴-Ethyl-N²-methyl-N²-(4-piperidiny)-2,4-pyrimidindiamin (Zwischenprodukt 3);
 N⁴-Cyclopropyl-N²-methyl-N²-(4-piperidiny)-2,4-pyrimidindiamin (Zwischenprodukt 4);
 N-Methyl-N-(4-piperidiny)-4-(1-pyrrolidiny)-2-pyrimidinamin (Zwischenprodukt 5);
 N²,N⁴-Dimethyl-N²-(4-piperidiny)-2,4-pyrimidindiamin (Zwischenprodukt 6);
 N²-Butyl-N⁴,N⁴-dimethyl-N²-(4-piperidiny)-2,4-pyrimidindiamin (Zwischenprodukt 7);
 N⁴,N⁴-Dimethyl-N²-methyl-N²-(4-piperidiny)-2,4-pyrimidindiamin (Zwischenprodukt 8);
 N²-Methyl-N²-(4-piperidiny)-N⁴,N⁴-dipropyl-2,4-pyrimidindiamin (Zwischenprodukt 9);
 N²-Ethyl-N⁴,N⁴-dimethyl-N²-(4-piperidiny)-2,4-pyrimidindiamin (Zwischenprodukt 10);
 N⁴,N⁴-Dimethyl-N²-(4-piperidiny)-2,4-pyrimidindiamin (Zwischenprodukt 11);
 N²-Methyl-N²-(4-piperidiny)-2,4-pyrimidindiamin (Zwischenprodukt 12);
 N⁴-Butyl-N²-methyl-N²-(4-piperidiny)-2,4-pyrimidindiamin (Zwischenprodukt 13); und
 N²-Methyl-N⁴-(1-methylethyl)-N²-(4-piperidiny)-2,4-pyrimidindiamin (Zwischenprodukt 14).

Beispiel. A.2

[0052] Eine Lösung von Zwischenprodukt (7) (6,8 g) in 2-Propanol. (32 ml) wurde mit konzentrierter Salpetersäure angesäuert. Das kristallisierte Produkt wurde abfiltriert und getrocknet, wodurch man 7 g (70,7%) N²-Butyl-N⁴,N⁴-dimethyl-N²-(4-piperidiny)-2,4-pyrimidindiamindinitrat (Zwischenprodukt 15; Schmp. 168,6°C) erhielt. Auf ähnliche Weise wurden die Dinitratsalze der Zwischenprodukte (8) und (9) dargestellt.

B. Darstellung der Endprodukte

Beispiel B.1

[0053] Eine Mischung aus Brommethylbenzol (0,06 g), Zwischenprodukt 3 (0,100 g) und Natriumcarbonat (0,100 g) in 4-Methyl-2-pentanone (2 ml) wurde über Nacht bei 60°C gerührt. Die Mischung wurde filtriert, mit CH₂Cl₂ auf ein Gesamtvolumen von 15 ml verdünnt und anschließend durch Hochleistungsflüssigchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: A = CH₂Cl₂ und B = CH₂Cl₂/CH₃OH 90/10 : von 100% A bis 100 B in 20 Minuten; 125 ml/min) aufgereinigt. Die gewünschten Fraktionen wurden gesammelt und das Lösungsmittel wurde abgedampft, wodurch man 0,03 g N⁴-Ethyl-N²-methyl-N²-[1-(phenylmethyl)-4-piperidiny]-2,4-pyrimidindiamin (Verbindung 6) erhielt.

Beispiel B.2

[0054] Unter Anwendung der gleichen Vorschrift wie in Beispiel B.1 beschrieben, wobei allerdings 4-Methyl-2-pentanone durch N,N-Dimethylformamid ersetzt wurde, wurde Zwischenprodukt 2 mit 1-(2-Chlorethyl)-3-methoxybenzol umgesetzt, wodurch man N²-[1-[2-(3-Methoxyphenoxy)ethyl]-4-piperidiny]-N²,N⁴,N⁴-trimethyl-2,4-pyrimidindiamin (Verbindung 26, Schmp. 104,8°C) erhielt.

Beispiel B.3

[0055] Unter Anwendung der gleichen Vorschrift wie in Beispiel B.1 beschrieben und unter Zugabe einer kleinen Menge an Kaliumiodid zur Reaktionsmischung wurde Zwischenprodukt 2 mit 1,1'-(4-Chlorbutyliden)bis[4-fluorbenzol] umgesetzt, wodurch man N²-[1-[4,4-Bis(4-fluorphenyl)butyl]-4-piperidiny]-N²,N⁴,N⁴-trimethyl-2,4-pyrimidindiamin (Verbindung 44, Schmp. 106,3°C) erhielt.

Beispiel B.4

[0056] Eine Mischung aus Chlormethylbenzol (1,9 g), Zwischenprodukt 2 (3 g) und Triethylamin (2,62 g) in N,N-Dimethylacetamid (55 ml) wurde 2 Stunden lang bei 75°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Eiswasser gegossen und mit Toluol extrahiert. Die abgetrennte organische Phase wurde dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet und filtriert, und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde in kochen-

dem Petrolether gelöst und mit Aktivkohle behandelt. Die warme Mischung wurde über Dicalite filtriert, und das Filtrat wurde eingeeengt. Das Konzentrat wurde in einem Eisbad gekühlt, und der so erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet, wodurch man 2,3 g (54,4%) N²,N⁴,N⁴-Trimethyl-N²-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-2,4-pyrimidindiamin (Verbindung 8) erhielt.

Beispiel B.5

[0057] Eine Mischung aus Zwischenprodukt 4 (4,9 g) und 1,3-Benzodioxol-5-carboxaldehyd (3 g) in Methanol (250 ml) wurde bei 50°C mit Platin-auf-Aktivkohle (2 g) als Katalysator in Gegenwart von Thiophen (4%; 1 ml) hydriert. Nach Ende der H₂-Aufnahme wurde der Katalysator über Dicalite abfiltriert, und das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: CH₂Cl₂/CH₃OH 90/10) aufgereinigt. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde in Methanol gelöst und in das Oxalsäuresalz (1:2) umgewandelt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet, wodurch man 7,43 g (66,2%) N²-[1-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)-4-piperidinyl]-N⁴-cyclopropyl-N²-methyl-2,4-pyrimidindiamin-oxalat (1:2) (Verbindung 67) erhielt.

Beispiel B.6

[0058] Eine Mischung aus 1-(2-Phenylethyl)-4-piperidinamin (8,17 g) und 2-Chlor-N,N-dimethyl-4-pyrimidinamin (6,3 g) wurde 20 Stunden lang bei 120°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser verdünnt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und filtriert, und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃) 96/4) aufgereinigt. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt, und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde aus CH₃CN kristallisiert. Der Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet, wodurch man 3,69 g (28,4%) N⁴,N⁴-Dimethyl-N²-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl]-2,4-pyrimidindiamin (Verbindung 11) erhielt.

Beispiel B.7

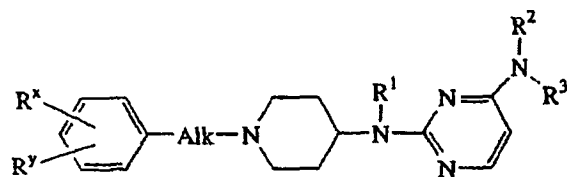
[0059] Eine Mischung aus Verbindung 67 (0,005 mol) und Calciumcarbonat (0,0065 mol) in CH₂Cl₂ (25 ml) und Methanol (10 ml) wurde bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung von Benzyltrimethylammoniumdichloriodat (0,005 mol) in CH₂Cl₂ (5 ml) und Methanol (5 ml) wurde bei Raumtemperatur zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet und filtriert, und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: CH₂Cl₂/CH₃OH 95/5) aufgereinigt. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand (1,6 g) wurde in Ethanol gelöst und mit Fumarsäure in das Fumarsäuresalz (3:2) überführt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet, wodurch man 1,28 g (41,1 %) N²-[1-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)-4-piperidinyl]-N⁴-cyclopropyl-N²-methyl-5-iod-2,4-pyrimidindiamin-fumarat(2:3)-hydrat-(1:1) (Verbindung 88) erhielt.

Beispiel B.8

[0060] Eine Mischung aus Verbindung 67 (1,6 mg), Essigsäure (0,5 ml; 100%), I¹²⁵ (100 µCu) und H₂O₂ (0,1 ml) wurde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Natriumsulfatlösung (1,8 ml; 1M) gequench, wodurch man N²-[1-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)-4-piperidinyl]-N⁴-cyclopropyl-N²-methyl-5-iod-¹²⁵I-2,4-pyrimidindiamin (Verbindung 89) erhielt.

[0061] In den Tabellen 1 bis 5 sind Verbindungen der Formel (I) aufgeführt, die nach einem der obigen Beispiele dargestellt wurden.

Tabelle 1

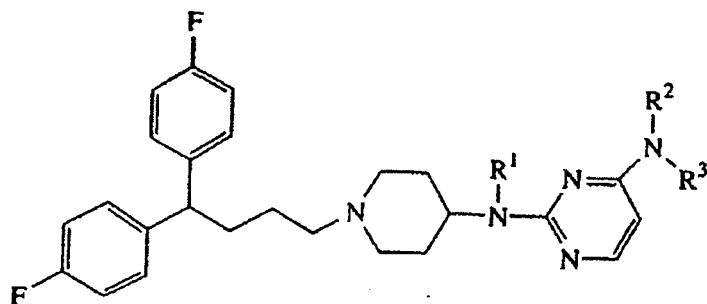


Verb. Nr.	Bsp. Nr.	R ^x	R ^y	Alk	R ¹	R ²	R ³	phys. Daten
1	B.1	H	H	(CH ₂) ₄	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
2	B.1	H	H	(CH ₂) ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
3	B.1	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
4	B.1	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
5	B.1	H	H	CH ₂	CH ₃	Cyclopropyl	H	-
6	B.1	H	H	CH ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	-
7	B.3	H	H	CH=CHCH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Fumarat/H ₂ O
8	B.4	H	H	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
9	B.5	H	H	CH ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	-
10	B.5	H	H	CH ₂	CH ₃	CH ₃	H	-
11	B.6	H	H	(CH ₂) ₂	H	CH ₃	CH ₃	-
12	B.5	H	3-CH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
13	B.1	H	4- Phenyl	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
14	B.1	H	2-Cl	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-

Verb. Nr.	Bsp. Nr.	R ^x	R ^y	Alk	R ¹	R ²	R ³	phys. Daten
16	B.1	H	2-F	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
17	B.1	H	3-F	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
18	B.1	H	3-CF ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
19	B.1	H	4-NO ₂	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
20	B.1	H	4-Cl	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
21	B.1	H	3-OCH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
22	B.1	H	4-OCH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
23	B.1	H	3-Cl	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
24	B.1	H	4-F	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
25	B.2	H	2-OCH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Schmp. 168,4°C/ .2 (COOH) ₂
26	B.2	H	3-OCH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Schmp. 104,8°C
27	B.4	H	4-Cl	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
28	B.5	H	2-CH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
29	B.5	H	4-CH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
30	B.5	H	2-CF ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
31	B.5	H	4-CF ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
32	B.5	H	2-OCH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
33	B.5	H	4-OH	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
34	B.5	H	4-CH(CH ₃) ₂	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
35	B.1	2-CH ₃	5-CH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
36	B.1	2-Cl	6-Cl	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
37	B.5	3-OCH ₃	4-OCH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
38	B.5	H	H	CH ₂	CH ₃	-(CH ₂) ₄ -*		-

*: R² und R³ bilden zusammen einen bivalenten Rest

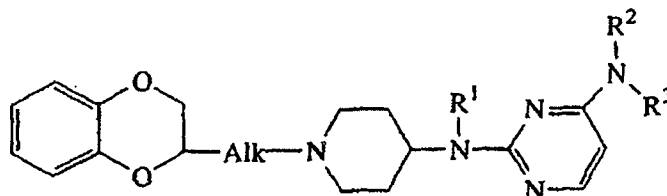
Tabelle 2



Verb.Nr.	Bsp.Nr.	R ¹	R ²	R ³	physische Daten
39	B.3	CH ₃	H	H	Schmp. 253,4°C/.2 (COOH) ₂
40	B.3	CH ₃	H	CH ₃	Schmp. 111,8°C
41	B.3	CH ₃	Cyclopropyl	H	Schmp. 168,9°C/.2 (COOH) ₂
42	B.3	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	Schmp. 168,9°C/.2 (COOH) ₂
43	B.3	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	Schmp. 186,7°C/.2 (COOH) ₂
44	B.3	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Schmp. 106,3°C
45	B.3	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	Schmp. 177,1°C/.3/2 (COOH) ₂
46	B.3	(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₃	CH ₃	Schmp. 102,1°C
47	B.3	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -*		Schmp. 173,2°C/.2 (COOH) ₂

*: R² und R³ bilden zusammen einen bivalenten Rest

Tabelle 3

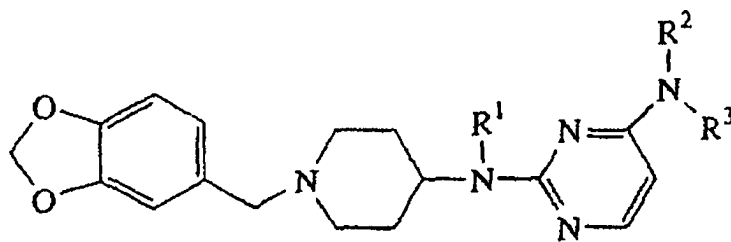


Verb. Nr.	Bsp. Nr.	Alk	R ¹	R ²	R ³	physische Daten
48	B.1	CH ₂	H	CH ₃	CH ₃	Schmp. 126,9°C
49	B.4	CH ₂	CH ₃	H	H	Schmp. 147,6°C
50	B.1	CH ₂	CH ₃	CH ₃	H	Schmp. 128,8°C
51	B.4	CH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Schmp. 97,4°C
52	B.1	CH ₂	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	Schmp. 189,1°C/2 (COOH) ₂
53	B.1	CH ₂	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H	Schmp. 194,2°C/2 (COOH) ₂
54	B.1	CH ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	Schmp. 170°C/3/2 (COOH) ₂
55	B.1	CH ₂	CH ₃	Cyclopropyl	H	Schmp. 166°C/

56	B.1	CH ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	.3/2 (COOH) ₂ .H ₂ O Schmp. 153,9°C/
57	B.1	CH ₂	CH ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	.2 (COOH) ₂ .H ₂ O Schmp. 141,7°C/
58	B.1	CH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₃	CH ₃	.2 (COOH) ₂ .H ₂ O Schmp.
59	B.1	CH ₂	(CH ₂) ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	132,5°C/2 (COOH) ₂ Schmp.
60	B.5	CH(CH ₃)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	132,8°C/2 (COOH) ₂ Schmp. 211°C/
61	B.1	CH ₂	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -*		.2 (E)-2- Butendioat Schmp. 107°C

*: R² und R³ bilden zusammen einen bivalenten Rest

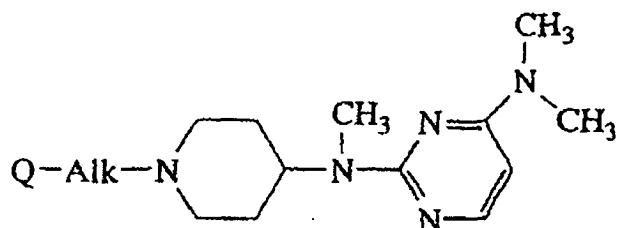
Tabelle 4



Verb.Nr.	Bsp.Nr.	R ¹	R ²	R ³	physische Daten
62	B.5	CH ₃	CH ₃	H	-
63	B.4	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Schmp. 127,1°C
64	B.5	CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	-
65	B.5	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	-
66	B.5	CH ₃	Cyclopropyl	H	-
67	B.5	CH ₃	Cyclopropyl	H	Oxalat (1:2)
68	B.5	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	-
69	B.5	(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₃	CH ₃	-
70	B.5	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -*		-

*: R² und R³ bilden zusammen einen bivalenten Rest

Tabelle 5



Verb.Nr.	Bsp.Nr.	Q	Alk	physische Daten
71	B.3	Phenoxy	-	.2 (COOH) ₂ .H ₂ O ; Schmp. 142,5°C
72	B.4	Phenoxy	CH(CH ₃)CH ₂ - (CH ₂) ₂	.2 (COOH) ₂ ; Schmp. 192,6°C
73	B.4	Phenoxy	(CH ₂) ₄	.2 (COOH) ₂ ; Schmp. 162,8°C
74	B.4	4-Fluorphenoxy	(CH ₂) ₃	Schmp. 113,8°C
75	B.4	2-Acetylphenoxy	(CH ₂) ₂	Schmp. 133,2°C
76	B.4	2-Chlor-6-methylphenoxy	(CH ₂) ₂	.2 (COOH) ₂ ; Schmp. 171,9°C
77	B.1	2-Pyridinyl	CH ₂	-
78	B.5	3-Pyridinyl	CH ₂	-
79	B.5	4-Pyridinyl	CH ₂	-
80	B.5	2-Thienyl	CH ₂	-
81	B.1	1-Naphthalinyl	CH ₂	-

Verb.Nr.	Bsp.Nr.	Q	Alk	physische Daten
83	B.5	2-Naphthalinyl	CH ₂	-
84	B.1	2-Chinolinyl	CH ₂	-
85	B.4	3-Indolyl	(CH ₂) ₂	Schmp. 201,2°C
86	B.4		CH ₂	Schmp. 142,1°C
87	B.2		CH ₂	.3/2 Fumarat; Schmp. 226,3°C

C. Pharmakologisches Beispiel

Beispiel C.1.: in-vitro-Bindungsaffinität für den Dopamin-D₄-Rezeptor

[0062] Die Wechselwirkung der Verbindungen der Formel (I) mit den Dopamin-D₄-Rezeptoren wurde durch in-vitro-Radioligandenbindungsexperimente untersucht.

[0063] Eine niedrige Konzentration an ³H-Spiperon mit hoher Bindungsaffinität für den Dopamin-D₄-Rezeptor wurde mit einer Probe einer Membranzubereitung von transfektierten Zellen aus Eierstöcken chinesischer

Hamster (Chinese Hamster Ovary, CHO), die geklonte humane D₄-Rezeptoren exprimieren (Receptor Biology, Maryland, USA) in einem gepufferten Medium inkubiert. Nachdem sich ein Bindungsgleichgewicht eingestellt hatte, wurde die rezeptorgebundene Radioaktivität von der nichtgebundenen Radioaktivität abgetrennt, und die rezeptorgebundene Aktivität wurde ausgezählt. Die Wechselwirkung der der Inkubationsmischung in verschiedenen Konzentrationen zugesetzten Testverbindungen mit dem Dopamin-D₄-Rezeptor wurde in Verdrängungsbindungsexperimenten wie von Schotte et al. (Psychopharmacology 1996) beschrieben untersucht. Die Verbindungen mit den Nummern 1, 2, 5–10, 12–14, 16–24, 26–32, 34–45, 52, 53, 55, 59, 61–63, 66, 68, 70, 73–76, 78, 80, 81 und 83–88 hatten einen pIC₅₀ von größer als oder gleich 7 (der pIC₅₀ ist definiert als der -log IC₅₀, wobei die IC₅₀ die Konzentration an Testverbindung ist, die eine 50%ige Inhibierung der Dopamin-D₄-Rezeptoren bewirkt).

D. Beispiele für Zusammensetzungen

[0064] Der in diesen Beispielen verwendete Begriff „aktive Substanz“ (A.S.) bezieht sich auf eine Verbindung der Formel (I), ein pharmazeutisch unbedenkliches Additionssalz oder eine stereochemisch isomere Form davon.

Beispiel D.1: Kapseln

[0065] 20 Gramm der A.S., 6 Gramm Natriumlaurylsulfat, 56 Gramm Stärke, 56 Gramm Lactose, 0,8 Gramm kolloidales Siliciumdioxid und 1,2 Gramm Magnesiumstearat wurden kräftig miteinander verrührt. Die erhaltene Mischung wurde anschließend in 1000 geeignete gehärtete Gelatinekapseln gefüllt, die jeweils 20 mg der aktiven Substanz enthielten.

Beispiel D.2: LACKTABLETTEN

Herstellung des Tablettenkerns

[0066] Eine Mischung aus 100 Gramm der A.S., 570 Gramm Lactose und 200 Gramm Stärke wurde gut vermischt und anschließend mit einer Lösung aus 5 Gramm Natriumdodecylsulfat und 10 Gramm Polyvinylpyrrolidon in etwa 200 ml Wasser befeuchtet. Die feuchte Pulvermischung wurde gesiebt, getrocknet und nochmals gesiebt. Dann wurden 100 Gramm mikrokristalline Cellulose und 15 Gramm hydriertes Pflanzenöl zugesetzt. Das Ganze wurde gut vermischt und zu Tabletten verpreßt, was 10,000 Tabletten ergab, die jeweils 10 mg der aktiven Substanz enthielten.

Überzug

[0067] Eine Lösung von 10 Gramm Methylcellulose in 75 ml denaturiertem Ethanol wurde mit einer Lösung von 5 Gramm Ethylcellulose in 150 ml Dichlormethan versetzt. Anschließend wurden 75 ml Dichlormethan und 2,5 ml 1,2,3-Propantriol zugesetzt. 10 Gramm Polyethylenglykol wurden geschmolzen und in 75 ml Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe der letztgenannten Lösung zu der erstgenannten wurden 2,5 Gramm Magnesiumoctadecanoat, 5 Gramm Polyvinylpyrrolidon und 30 ml konzentrierte Farbsuspension zugesetzt, und das Ganze wurde homogenisiert. Die Tablettenkerne wurden mit der so erhaltenen Mischung in einer Überzugsvorrichtung überzogen.

Beispiel D.3: Lösung zur oralen Verabreichung

[0068] 9 Gramm 4-Hydroxybenzoesäuremethylester und 1 Gramm 4-Hydroxybenzoesäurepropylester wurden in 4 l kochendem gereinigtem Wasser gelöst. In 3 l dieser Lösung wurden zunächst 10 Gramm 2,3-Dihydroxybutandisäure und anschließend 20 Gramm der A.S. gelöst. Die letztgenannte Lösung wurde mit dem übrigen Teil der ersten Lösung vereinigt und dann mit 12 l 1,2,3-Propantriol und 3 l 70%iger Sorbitlösung versetzt. 40 Gramm Natriumsaccharin wurden in 0,5 l Wasser gelöst und mit 2 ml Himbeeressenz und 2 ml Stachelbeereessenz versetzt. Die letztere Lösung wurde mit der erstgenannten vereinigt und mit q.s. Wasser auf ein Volumen von 20 l aufgefüllt, was eine Lösung zur oralen Verabreichung ergab, die pro Teelöffel voll (5 ml) 5 mg der aktiven Substanz enthielt. Die erhaltene Lösung wurde in geeignete Behälter abgefüllt.

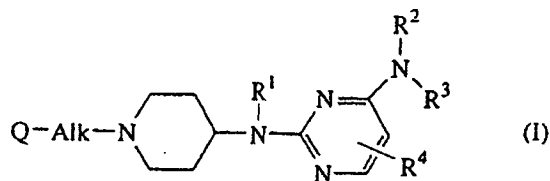
Beispiel D.4: INJEKTIONSLösUNG

[0069] 1,8 Gramm 4-Hydroxybenzoesäuremethylester und 0,2 Gramm 4-Hydroxybenzoesäurepropylester wurden in etwa 0,5 l kochendem Wasser für Injektionszwecke gelöst. Nach Abkühlen auf ungefähr 50°C wurde

die Lösung unter Rühren mit 4 Gramm Milchsäure, 0,05 Gramm Propylenglykol und 4 Gramm der A.S. versetzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit q.s. Wasser für Injektionszwecke auf ein Volumen von 1 l aufgefüllt, was eine Lösung mit 4 mg A.S. pro ml ergab. Die Lösung wurde durch Filtration sterilisiert und in sterile Behälter abgefüllt.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel



deren N-Oxidformen, pharmazeutisch unbedenkliche Säureadditionssalze und stereochemisch isomere Formen, wobei

Alk für C₁₋₆-Alkandiyyl oder C3-6-Alkendiyl steht;

R¹ für Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl steht;

R² und R³ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl stehen; oder

R² und R³ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin-, einen Piperidin- oder einen Perhydroazepinring bilden können;

R⁴ für Wasserstoff oder Halogen steht;

Q für Aryl, Aryloxy, Di(aryl)methyl oder Heteroaryl steht;

Aryl für Naphthyl oder Phenyl steht, wobei Naphthyl und Phenyl gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkyloxy, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, Halogen-C₁₋₄-alkyl, Nitro, Amino, Cyano und Phenyl substituiert sein können; und Heteroaryl für Chinolinyl, Isochinolinyl, Pyridinyl, Thienyl, Indolyl, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxinyl, 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder Benzodioxolanyl steht; wobei die Heteroarylreste gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus Halogen, Hydroxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkyloxy, C₁₋₄-Alkylcarbonyl, Halogen-C₁₋₄-alkyl und Phenyl substituiert sein können.

2. Verbindung nach Anspruch 1, wobei R⁴ für Wasserstoff steht.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, wobei Alk für geradkettiges C₁₋₆-Alkandiyyl steht und Q für gegebenenfalls substituiertes Phenyl, 2-Naphthyl, 2-Chinolinyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl oder 5-Benzodioxolanyl steht.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R¹ für C₁₋₄-Alkyl steht; R² für C₁₋₆-Alkyl oder C₃₋₇-Cycloalkyl steht und R³ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht; oder R² und R³ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidinring bilden.

5. Verbindung nach Anspruch 1, bei der es sich um die folgenden Verbindungen handelt:

N⁴-Cyclopropyl-N²-methyl-N²-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-2,4-pyrimidindiamin;
 N²-[1-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)-4-piperidinyl]-N⁴-ethyl-N²-methyl-2, 4-pyrimidindiamin;
 N²-[1-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethyl)-4-piperidinyl]-N⁴-Cyclopropyl-N²-methyl-2,4-pyrimidindiamin;
 N²-[1-[(4-Chlorphenyl)methyl]-4-piperidinyl]-N²,N⁴,N⁴-trimethyl-2,4-pyrimidindiamin;
 N²-[1-[(3-Fluorphenyl)methyl]-4-piperidinyl]-N²,N⁴,N⁴-trimethyl-2,4-pyrimidindiamin;
 N²,N⁴,N⁴-Trimethyl-N²-[1-[[4-(trifluormethyl)phenyl] methyl]-4-piperidinyl]-2,4-pyrimidindiamin;
 N²,N⁴,N⁴-Trimethyl-N²-[1-[(4-methylphenyl) methyl]-4-piperidinyl]-2,4-pyrimidindiamin;
 N²,N⁴,N⁴-Trimethyl-N²-[1-[(3-methylphenyl) methyl]-4-piperidinyl]-2,4-pyrimidindiamin; und
 deren stereochemisch isomere Formen und pharmazeutisch unbedenkliche Säureadditionssalze.

6. Verbindung nach Anspruch 1, enthaltend wenigstens ein Halogen, bei dem es sich um ein radioaktives Isotop von Iod, Brom oder Fluor handelt, oder enthaltend wenigstens ein ¹¹C-Atom oder Tritiumatom.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend einen pharmazeutisch unbedenklichen Träger und, als Wirkstoff, eine den Dopamin-D₄-Rezeptor wirksam antagonisierende Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6.

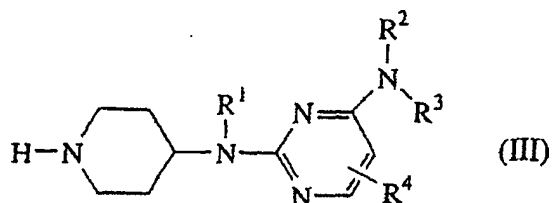
8. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 7, dadurch ge-

kennzeichnet, daß man einen pharmazeutisch unbedenklichen Träger innig mit einer den Dopamin-D₄-Rezeptor wirksam antagonisierenden Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 mischt.

9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Verwendung als Medizin.

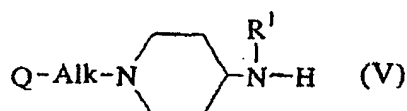
10. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von psychotischen Erkrankungen.

11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man
a) ein Zwischenprodukt der Formel

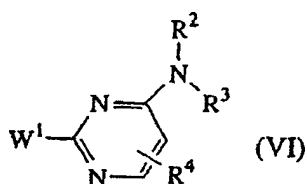


in welcher R¹, R², R³ und R⁴ wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einem Zwischenprodukt der Formel Q-Alk-W (II), in welcher W für eine geeignete reaktive Abgangsgruppe steht und Alk wie in Anspruch 1 definiert ist, in einem reaktionsinerten Lösungsmittel und in Gegenwart einer geeigneten Base und gegebenenfalls in Gegenwart von Kaliumiodid N-alkyliert;

b) ein Zwischenprodukt der Formel (V)

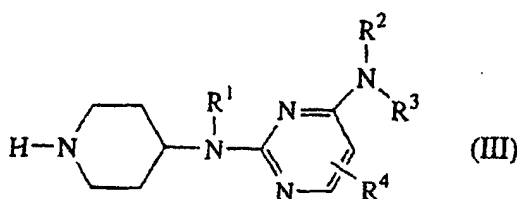


in welcher Q, Alk und R¹ wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einem Zwischenprodukt der Formel (VI)

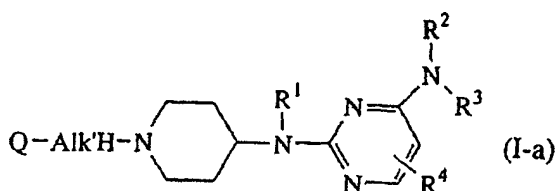


in welcher R², R³ und R⁴ wie in Anspruch 1 definiert sind und W¹ für eine geeignete Abgangsgruppe steht, umgesetzt;

c) ein Zwischenprodukt der Formel (III)



in welcher R¹, R², R³ und R⁴ wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einem Aldehyd oder Keton der Formel Q-Alk'=O (IV), wobei sich Q-Alk'=O von Q-Alk'H₂ ableitet, indem man zwei geminale Wasserstoffatome durch eine Oxogruppe ersetzt, in einem reaktionsinerten Lösungsmittel und in Gegenwart eines Reduktionsmittels reaktiv N-alkyliert und so eine Verbindung der Formel (I-a) bildet



in welcher Alk'H die Bedeutung von Alk in Anspruch 1 hat, wobei Alk jedoch über ein Kohlenstoffatom, das wenigstens ein Wasserstoffatom trägt, an den Stickstoff am Piperidinring gebunden ist;

d) Verbindungen der Formel (I) nach im Stand der Technik bekannten Transformationen ineinander umwandelt

und weiterhin, falls gewünscht, die Verbindungen der Formel (I) durch Behandlung mit einer Säure in ein therapeutisch aktives, nicht toxisches Säureadditionssalz umwandelt oder umgekehrt die Säureadditionssalzform durch Behandlung mit Alkali in die freie Base umwandelt; und, falls gewünscht, stereochemisch isomere Formen und/oder N-Oxide davon herstellt.

12. Radioaktiv markierte Verbindungen nach Anspruch 6 zur Verwendung in einem diagnostischen Verfahren.

13. Radioaktiv markierte Verbindungen nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß das diagnostische Verfahren darin besteht, einen Dopamin-D₄-Rezeptor in biologischem Material zu markieren bzw. zu identifizieren.

14. Radioaktiv markierte Verbindungen nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß man bei der Markierung die radioaktiv markierte Verbindung biologischem Material verabreicht und bei dem Identifizieren die Emissionen der radioaktiv markierten Verbindung nachweist.

15. Radioaktiv markierte Verbindungen nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß man bei dem diagnostischen Verfahren screenet, ob eine Testverbindung dazu fähig ist, sich an einen Dopamin-D₄-Rezeptor in biologischem Material anzulagern bzw. daran zu binden.

16. Radioaktiv markierte Verbindungen nach einem der Ansprüche 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß das biologische Material aus der aus Gewebeproben, Plasmaflüssigkeiten, Körperflüssigkeiten und Teilen von Tieren, Organen und warmblütigen Tieren ausgewählt ist.

17. Verwendung einer radioaktiv markierten Verbindung nach Anspruch 6 zur Herstellung eines Medikaments zur Markierung bzw. Identifizierung eines Dopamin-D₄-Rezeptors in biologischem Material.

18. Verwendung einer radioaktiv markierten Verbindung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß man bei der Markierung die radioaktiv markierte Verbindung biologischem Material verabreicht und bei dem Identifizieren die Emissionen der radioaktiv markierten Verbindung nachweist.

19. Verwendung einer radioaktiv markierten Verbindung nach Anspruch 6 zur Herstellung eines Medikaments zum Screening darauf, ob eine Testverbindung dazu in der Lage ist, sich an einen Dopamin-D₄-Rezeptor in biologischem Material anzulagern bzw. daran zu binden.

20. Verwendung einer radioaktiv markierten Verbindung nach Anspruch 6 zur Herstellung eines Medikaments zur Abbildung eines Organs, dadurch gekennzeichnet, daß man eine ausreichende Menge einer radioaktiv markierten Verbindung nach Anspruch 6 in einer geeigneten Zusammensetzung an biologisches Material verabreicht, wobei sich die radioaktiv markierte Verbindung an die Dopamin-D₄-Rezeptorstellen im biologischen Material bindet; und man die Emissionen der radioaktiv markierten Verbindung nachweist.

21. Verwendung einer radioaktiv markierten Verbindung nach einem der Ansprüche 17 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß das biologische Material aus der aus Gewebeproben, Plasmaflüssigkeiten, Körperflüssigkeiten und Teilen von Tieren, Organen und Warmblütern bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen