



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 31 873 T2 2008.12.04**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 327 630 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 31 873.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/ES01/00378**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 974 344.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/032880**

(86) PCT-Anmeldetag: **10.10.2001**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **25.04.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.07.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **12.12.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **04.12.2008**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 239/46 (2006.01)**

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

200002532 20.10.2000 ES

(73) Patentinhaber:

Laboratorios DEL Dr. Esteve, S.A., Barcelona, ES

(74) Vertreter:

**WAGNER & GEYER Partnerschaft Patent- und
Rechtsanwälte, 80538 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**CORBERA-ARJONA, Jordi, E-08041 Barcelona,
ES; VANO-DOMENECH, David, E-08041
Barcelona, ES; MESQUIDA-ESTEVEZ, Maria Neus,
E-08041 Barcelona, ES; FRIGOLA-CONSTANSA,
Jordi, E-08041 Barcelona, ES**

(54) Bezeichnung: **NEUE DERIVATE VON CYANOARYL-(ODER CYANOHETEROARYL-) CARBONYLPIPERAZINYL-
PYRIMIDINEN, IHRE HERSTELLUNG UND ANWENDUNG ALS MEDIZIN**

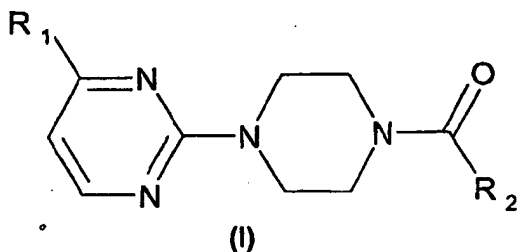
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, 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

Bereich der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Cyanoaryl-(oder Cyanoheteroaryl)-Carbonyl-Piperazinyl-pyrimidine mit der allgemeinen Formel (I), so wie ihre physiologisch akzeptablen Salze, ihre Herstellungsverfahren, ihre Anwendung als Arzneimittel bei human- und/oder veterinärtherapeutischer Verwendung und die sie enthaltenden pharmazeutischen Zusammensetzungen.



[0002] Die neuen Verbindungen, die Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, können in der Pharmaindustrie als Intermediate und zum Herstellen von Medikamenten verwendet werden.

Hintergrund der Erfindung

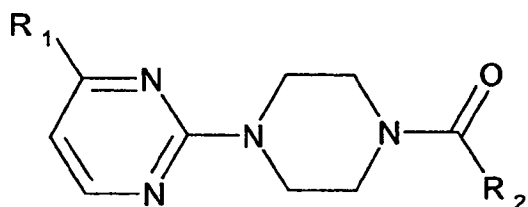
[0003] In unserer Patentanmeldung WO 99/05121 beschreiben wir mehrere Derivate von Acyl-piperazinyl-pyrimidinen, unter denen sich die Verbindungen mit der allgemeinen Formel (I) befinden, als Produkte mit sedativer, antikonvulsiver, hypnotischer und allgemein anästhesierender Wirkung. In dem Patent sind Derivate mit der allgemeinen Formel (I) beschrieben, in denen R_2 unter anderem ein Arylradikal oder ein Heteroarylradikal repräsentiert. Der Ausdruck "Aryl" repräsentiert ein Phenylradikal, unsubstituiert oder mit 1, 2 oder 3 gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert, wie zum Beispiel Fluor, Chlor, Brom, Amin, Acetamid, Nitro, Methyl, Trifluormethyl oder Methoxy. Der Ausdruck "Heteroaryl" repräsentiert einen heteroaromatischen Ring mit 5 oder 6 substituierten oder nicht substituierten Gliedern oder kondensierte heteroaromatische Systeme mit 9 oder 10 substituierten oder nicht substituierten Gliedern, die 1 oder 2 Heteroatome enthalten, wie zum Beispiel Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, wobei die Substituenten Gruppen sind, wie zum Beispiel Fluor, Chlor, Brom, Amin, Acetamid, Nitro, Methyl, Trifluormethyl oder Methoxy.

[0004] Wir haben nun herausgefunden, dass das Einführen einer Cyanogruppe ($-C\equiv N$) in Aryl- oder Heteroarylradikale zu neuen Verbindungen mit der allgemeinen Formel (I) führt, die wirkungsvoller sind als jene früher beschriebenen, die interessante biologische Eigenschaften aufweisen, die sie besonders geeignet für eine Verwendung in Human- und/oder Veterinärtherapie machen. Die Verbindungen, die Gegenstand dieser Erfindung sind, sind als Agenzien verwendbar, die bei dem zentralen Nervensystem von Säugetieren, einschließlich des Menschen, einwirken. Insbesondere sind die neuen Verbindungen als Sedativa, Antikonvulsiv, Hypnotika und allgemeine Anästhetika verwendbar.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0005] Die vorliegende Erfindung stellt neue Verbindungen mit den folgenden Eigenschaften zur Verfügung: Sedativum, Antikonvulsivum, Analgetikum, Muskelrelaxans, Antitussivum, Anxiolytikum, Antipsychotikum, Antidepressivum, Mittel gegen zerebrale Ischämie, Antimigränemittel, bei Schlafstörungen, bei neurodegenerativen Erkrankungen, kognitiven Erkrankungen und Alzheimer-Erkrankung, Hypnotikum oder allgemeines Anästhetikum in Säugetieren, einschließlich dem Menschen. Genauer ausgedrückt sind die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen in der Lage, Sedation des Bewusstseins zu verursachen, als Hypnotika zu wirken und als Mittel, die allgemeine Anästhesie herbeizuführen oder aufrecht zu halten vermögen, in Abhängigkeit von der Dosis und dem Weg der Verabreichung.

[0006] Die Verbindungen, die Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, weisen die allgemeine Formel (I) auf



(I)

worin R_1 ein Alkoxyradikal und R_2 ein Cyanoaryl oder ein Cyanoheteroarylradikal repräsentiert.

[0007] In der vorliegenden Erfindung repräsentiert der Ausdruck "Alkoxy" ein OR_3 -Radikal, worin R_3 C_1 - C_4 -Alkyl ist (d. h. ein Alkylradikal, das sich von einem gesättigten Kohlenwasserstoff mit einer linearen oder verzweigten Kette mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ableitet), wie zum Beispiel Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, sec-Butoxy oder tert-Butoxy.

[0008] Der Ausdruck "Cyanoaryl" repräsentiert ein Phenylradikal, das mit wenigstens einem Cyanoradikal ($-C\equiv N$) substituiert ist.

[0009] Der Ausdruck "Cyanoheteroaryl" repräsentiert ein Radikal eines heteroaromatischen Rings mit 5 oder 6 Gliedern oder ein Radikal eines kondensierten heteroaromatischen Systems mit 9 oder 10 substituierten oder nicht substituierten Gliedern, die 1 oder 2 Heteroatome enthalten, wie zum Beispiel Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, wobei alle mit wenigstens einem Cyanoradikal ($-C\equiv N$) substituiert sind, wie zum Beispiel 3-Cyano-2-furyl, 3-Cyano-2-thienyl, 5-Cyano-2-thienyl, 3-Cyano-2-pyrrolyl, 3-Cyano-2-pyridyl, 2-Cyano-3-pyridyl, 2-Cyano-4-pyridyl, 3-Cyano-2-indolyl, 2-Cyano-3-indolyl, 3-Cyano-2-benzo[b]thienyl oder 2-Cyano-3-benzo[b]thienyl.

[0010] Die vorliegende Erfindung betrifft auch die physiologisch akzeptablen Salze der Verbindungen mit der allgemeinen Formel (I), insbesondere die Additionssalze von Mineralsäuren, wie zum Beispiel Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure und organischen Säuren, wie zum Beispiel p-Toluolsulfon- oder Methanulfonsäure.

[0011] Die neuen Derivate der allgemeinen Formel (I) können durch die nachfolgend angegebenen Verfahren A–G hergestellt werden:

VERFAHREN A:

[0012] Verbindungen mit der allgemeinen Formel (I) können erhalten werden durch Umsetzen des Amins mit der allgemeinen Formel (II), in der R_1 wie oben beschrieben ist, mit einer Carbonsäure mit der allgemeinen Formel R_2COOH (III), in der R_2 die oben beschriebene Bedeutung aufweist, oder mit einem Salz dieser Säure oder einem Reaktionsderivat R_2COX (IV), (Diagramm 1).

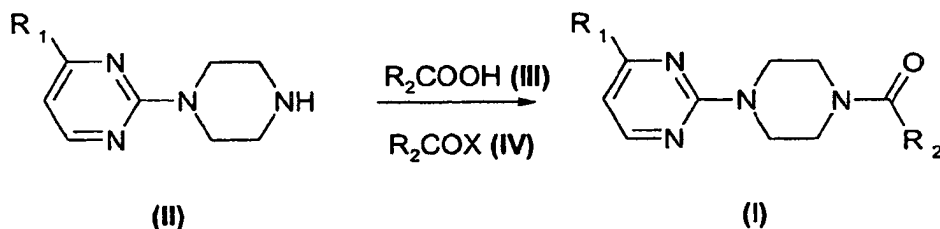


Diagramm 1

[0013] Beispiele von diesen Salzen umfassen Salze von Alkalimetallen, wie zum Beispiel Natrium- und Kaliumsalze, Erdalkalimetallen, wie zum Beispiel Calcium- und Magnesiumsalze, Ammoniumsalz und Salze von organischen Basen, wie zum Beispiel Triethylamin, Trimethylamin, Pyridin und Picolin.

[0014] Beispiele von Reaktionsderivaten mit der allgemeinen Formel R_2COX (IV) umfassen jene, in denen X ein Halogenatom ist, bevorzugt ein Chlor- oder Bromatom, eine Azidgruppe ($-N_3$), eine 1-Imidazolylgruppe, eine $O-CO-R_4$ -Gruppe, in der R_4 ein Alkylradikal mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder ein Arylradikal sein kann,

wahlweise substituiert mit einem oder mehreren Halogenatomen, oder eine OR_5 -Gruppe, in der R_5 eine aromatische Gruppe mit einem oder zwei Ringen repräsentiert, substituiert mit einem oder mehreren Halogenatomen oder Nitroradikalen, bevorzugt durch die Gruppen 4-Nitrophenyl, 2,4-Dinitrophenyl, Pentachlorphenyl, Pentafluorphenyl, 1-Benzotriazolyl oder N-Succinimid. Die Verbindungen mit der allgemeinen Formel (I) können anstelle des Verwendens der oben erwähnten Reaktionsderivate direkt durch Umsetzen desamins (II) mit einer Carbonsäure mit der allgemeinen Formel R_2COOH (III) hergestellt werden, wobei es in diesem Fall bevorzugt ist, dass die Umsetzung bzw. das zur Reaktion bringen in der Anwesenheit von die Carbonyl-Gruppen-Aktivierungsreagenzien stattfindet, wie zum Beispiel N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Diisopropylcarbodiimid oder 3-(3-Dimethylamino)propyl-1-ethylcarbodiimid. Diese Umsetzung kann auch unter Verwenden der oben erwähnten Carbodiimide in der Anwesenheit von 1-Benzotriazol oder N-Hydroxysuccinimid stattfinden. Säuren mit der allgemeinen Formel (III) und das Amin mit der allgemeinen Formel (II) reagieren auch direkt in der Anwesenheit von N,N'-Carbonyldiimidazol oder dem Anhydrid von Propanphosphonsäure.

[0015] Die Umsetzung findet in einem organischen Lösungsmittel statt, zum Beispiel einem organischen chlorierten Kohlenwasserstoff, wie zum Beispiel Dichlormethan oder Chloroform, einem linearen oder zyklischen Ether, wie zum Beispiel 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem polaren aprotischen Lösungsmittel, wie zum Beispiel Pyridin, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Dimethylformamid, oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel. Die Umsetzung bzw. das zur Reaktion bringen kann in der Anwesenheit einer anorganischen oder organischen Base stattfinden, wie zum Beispiel einem aliphatischen Amin, bevorzugt Triethylamin oder N-Methylmorpholin, und wird bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels für eine Zeitdauer zwischen zehn Minuten und vierundzwanzig Stunden gerührt, wobei die bevorzugten Bedingungen zwischen dreißig Minuten und fünf Stunden sind.

VERFAHREN B:

[0016] Die neuen Derivate mit der allgemeinen Formel (I), worin R_1 wie oben beschrieben ist, und R_2 ein Cyanoarylradikal repräsentiert, können nach dem in Diagramm 2 gezeigten Verfahren hergestellt werden:

Die Umsetzung desamins mit der allgemeinen Formel (II), worin R_1 wie oben beschrieben ist, mit 3-Bromphthalid (V) ergibt das Aldehyd mit der allgemeinen Formel (VI), worin R_1 wie oben beschrieben ist (Alonso, R., Castedo, L., Dominguez, D., J. Org. Chem. 1989, 54(2), 424).

[0017] Die Umsetzung findet in einem organischen Lösungsmittel statt, zum Beispiel einem organischen chlorierten Kohlenwasserstoff, wie zum Beispiel Dichlormethan oder Chloroform, einem linearen oder zyklischen Ether, wie zum Beispiel 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem polaren aprotischen Lösungsmittel, wie zum Beispiel Pyridin, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Dimethylformamid, oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel. Die Umsetzung kann in der Anwesenheit einer anorganischen oder organischen Base stattfinden, wie zum Beispiel einem aliphatischen Amin, bevorzugt Triethylamin oder N-Methylmorpholin, und wird bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels für eine Zeitdauer zwischen zehn Minuten und vierundzwanzig Stunden gerührt, wobei die bevorzugten Bedingungen zwischen dreißig Minuten und fünf Stunden sind.

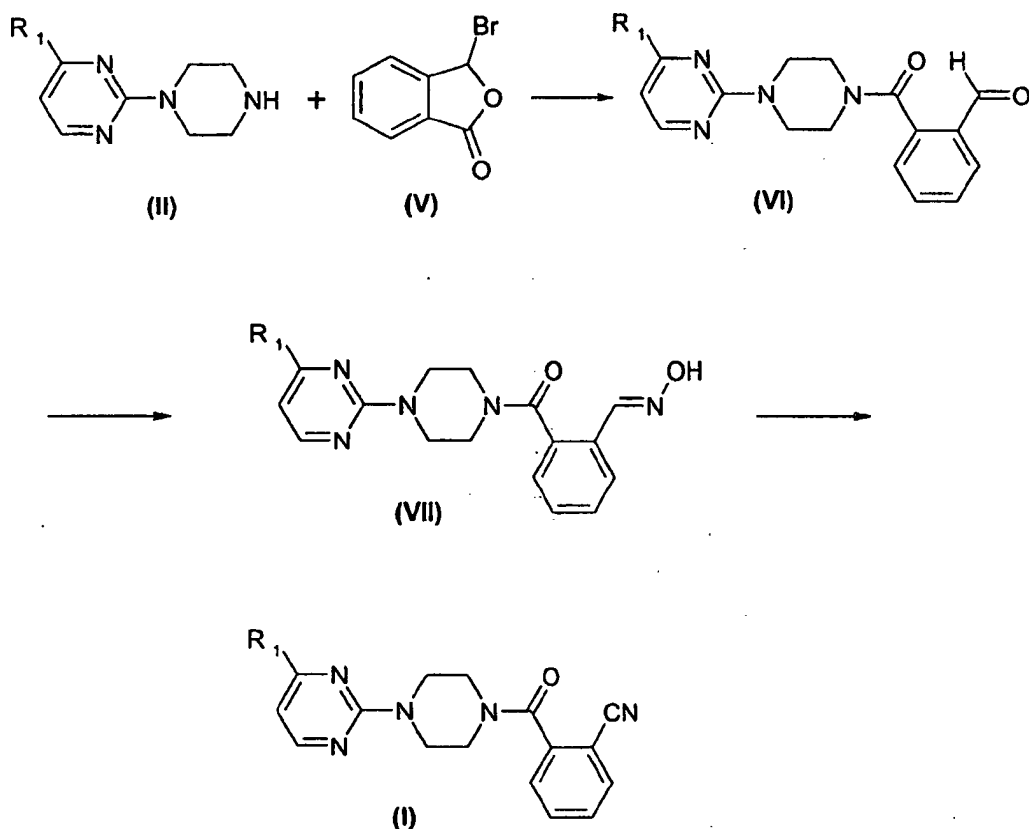


Diagramm 2

[0018] Das Oxim mit allgemeiner Formel (VII), in dem R_1 wie oben beschrieben ist, wird erhalten durch die Umsetzung des Aldehyds mit allgemeiner Formel (VI) mit Hydroxylamin oder einem Hydroxylaminsalz. Die Umsetzung findet in einem organischen Lösungsmittel statt, wie zum Beispiel Ethanol oder einer Mischung von Ethanol und Wasser oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel. Die Umsetzung findet in der Anwesenheit einer Base statt, wie zum Beispiel Natriumhydroxid, Natriumcarbonat oder Natriumacetat, oder einem aliphatischen Amin, bevorzugt Pyridin, Triethylamin oder N-Methylmorpholin, und wird bei einer Temperatur zwischen der Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels für eine Zeitdauer zwischen einer Stunde und vierundzwanzig Stunden gerührt.

[0019] Die Transformation des Oxims mit der allgemeinen Formel (VII), in dem R_1 wie oben beschrieben ist, in das Cyanoderivat mit allgemeiner Formel (I), in dem R_1 wie oben beschrieben ist, wird erhalten durch die Umsetzung des Oxims (VII) mit verschiedenen Dehydratisierungsreagenzien, wie zum Beispiel $(\text{PhO})_2\text{PHO}$, $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{OC}(=\text{S})\text{Cl}$, $\text{N,N}'\text{-Carbonyldiimidazol}$, sowie in der Anwesenheit von Cu(II) -Ionen, wie zum Beispiel $\text{Cu}(\text{AcO})_2$, oder durch Acylierung des Aldoxims mit Essigsäureanhydrid oder Trifluoressigsäureanhydrid und späterer Ausbildung des Cyanoradikals mit Basen, wie zum Beispiel Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Pyridin oder Triethylamin. Die Umsetzung findet bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels über eine Zeitdauer zwischen einer Stunde und 4 Tagen statt.

VERFAHREN C:

[0020] Die neuen Derivate mit der allgemeinen Formel (I), in denen R_1 wie oben beschrieben ist, und R_2 ein Cyanoaryl- oder Cyanopyridylradikal repräsentiert, können entsprechend dem Verfahren hergestellt werden, das im Diagramm 3 dargestellt ist:

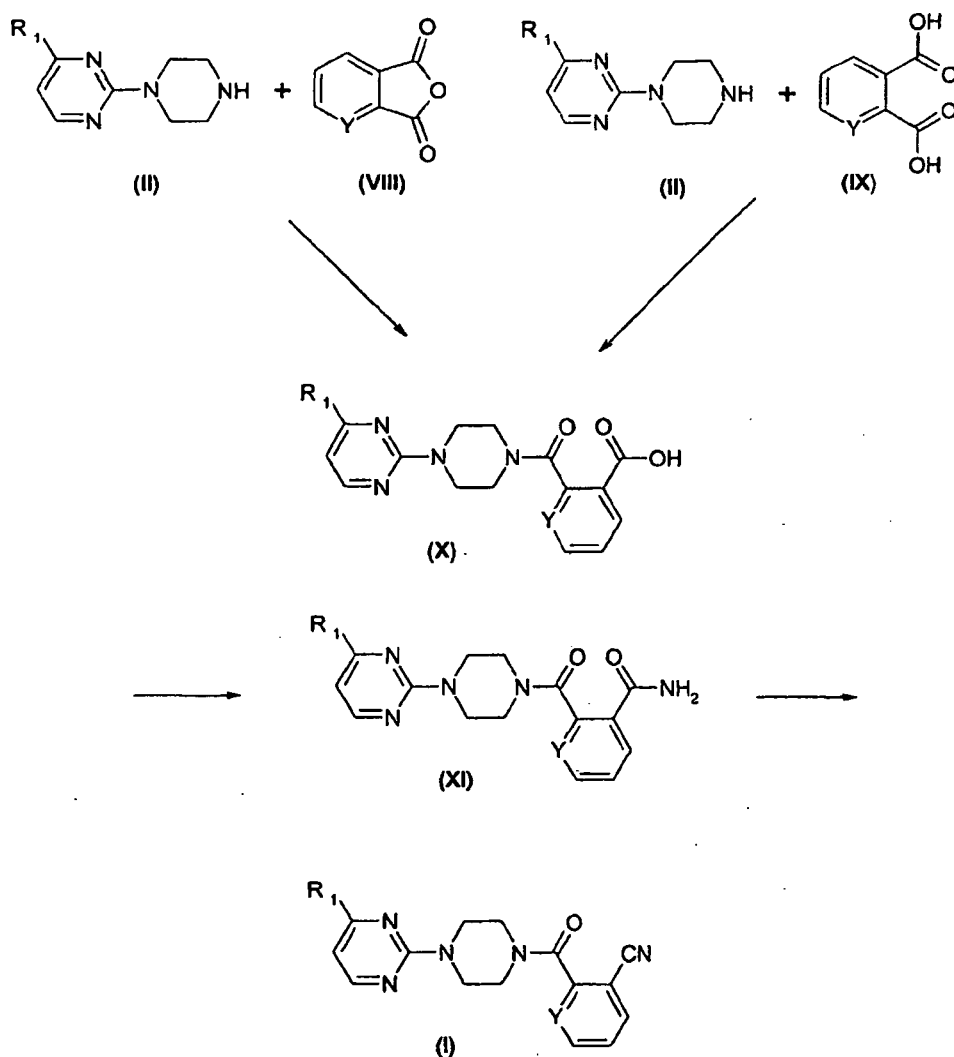


Diagramm 3

[0021] Die Umsetzung des Amins mit allgemeiner Formel (II), in dem R₁ wie oben beschrieben ist, mit einem Anhydrid mit der allgemeinen Formel (VIII), in dem Y ein Stickstoffatom (N) oder ein an ein Wasserstoffatom gebundenes aromatisches Kohlenstoffatom (CH) repräsentiert, oder die Umsetzung des Amins mit der allgemeinen Formel (II), in dem R₁ wie oben beschrieben ist, mit einer Säure mit der allgemeinen Formel (IX), in der Y ein Stickstoffatom (N) oder ein an ein Wasserstoffatom gebundenes aromatisches Kohlenstoffatom (CH) repräsentiert, erzeugt die Säure mit der allgemeinen Formel (X), in dem R₁ und Y wie oben beschrieben sind.

[0022] Die Umsetzung mit dem Anhydrid (VIII) findet in einem organischen Lösungsmittel statt, zum Beispiel einem organischen chlorierten Kohlenwasserstoff, wie zum Beispiel Dichlormethan oder Chloroform, einem linearen oder zyklischen Ether, wie zum Beispiel 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem polaren aprotischen Lösungsmittel, wie zum Beispiel Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Acetonitril, oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel. Die Umsetzung kann in der Anwesenheit einer anorganischen oder organischen Base erfolgen, wie zum Beispiel einem aliphatischen Amin, bevorzugt Triethylamin oder N-Methylmorpholin, und wird bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels für eine Zeitdauer zwischen zehn Minuten und vierundzwanzig Stunden gerührt, wobei die bevorzugten Bedingungen zwischen dreißig Minuten und fünf Stunden betragen.

[0023] Die Umsetzung der Säure mit allgemeiner Formel (IX) findet in der Anwesenheit von Carbonyl-Gruppen-Aktivierungsreagenzien, wie zum Beispiel N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Diisopropylcarbodiimid oder 3-(3-Dimethylamino)propyl-1-ethylcarbodiimid statt. Diese Umsetzung kann auch unter Verwenden der Carbodiimide in der Anwesenheit von 1-Benzotriazol oder N-Hydroxysuccinimid oder durch Umsetzung der Säure (IX) mit Reagenzien, wie zum Beispiel Thionylchlorid, Oxalylchlorid, Ethylchlorformiat, Pivaloylchlorformiat oder Methansulfonylchlorid erfolgen. Die Säure mit der allgemeinen Formel (IX) und das Amin mit der allgemeinen Formel (II) reagieren auch direkt in der Anwesenheit von N,N'-Carbonyldiimidazol oder dem Anhydrid von Propanphosphonsäure. Die Umsetzung findet in einem organischen Lösungsmittel statt, wie zum Bei-

spiel Methylenchlorid, Chloroform, Pyridin oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel. Die Umsetzung findet in der Anwesenheit einer Base statt, wie zum Beispiel Natriumhydroxid, Natriumcarbonat oder Natriumacetat oder einem aliphatischen Amin, bevorzugt Pyridin, Triethylamin oder N-Methylmorpholin und wird bei einer Temperatur zwischen der Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels für eine Zeitdauer zwischen einer Stunde und vierundzwanzig Stunden gerührt.

[0024] Das Amid mit der allgemeinen Formel (XI), in dem R_1 und Y wie oben angegeben sind, wird erhalten durch Umsetzen der Säure mit der allgemeinen Formel (X) mit Carbonyl-Gruppen-Aktivierungsreagenzien und späterer Behandlung mit Ammoniak. Aktivierung der Carbonylgruppe der Säure mit der allgemeinen Formel (X) wird durch Umsetzen von (X) mit Recktanten, wie zum Beispiel Thionylchlorid, Oxalylchlorid, Ethylchlorformiat, Pivaloylchlorformiat oder Methansulfonylchlorid erhalten. Die Umsetzung der Säure (X) mit Ammoniak kann auch in der Anwesenheit von Carbonyl-Gruppen-Aktivierungsreagenzien stattfinden, wie zum Beispiel N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Diisopropylcarbodiimid oder 3-(3-Dimethylamino)propyl-1-ethylcarbodiimid. Diese Umsetzung kann auch unter Verwenden der oben erwähnten Carbodiimide in der Anwesenheit von 1-Benzotriazol oder N-Hydroxysuccinimid stattfinden. Die Säure mit der allgemeinen Formel (X) und das Ammoniak können auch direkt in der Anwesenheit von N,N'-Carbonyldiimidazol reagieren. Die Umsetzung findet in einem organischen Lösungsmittel statt, wie zum Beispiel Methylenchlorid, Chloroform, Pyridin oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel. Die Umsetzung findet in der Anwesenheit einer Base statt, wie zum Beispiel Natriumhydroxid, Natriumcarbonat oder Natriumacetat, einem aliphatischen Amin, bevorzugt Pyridin, Triethylamin oder N-Methylmorpholin und wird bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels für eine Zeitdauer zwischen einer und vierundzwanzig Stunden gerührt.

[0025] Die Transformation des Amids mit der allgemeinen Formel (XI), in dem R_1 und Y wie oben beschrieben sind, in das Cyanoderivat mit der allgemeinen Formel (I), in dem R_1 und Y wie oben beschrieben sind, wird erzielt durch Dehydratation des Amids (XI) mit verschiedenen Reagenzien, wie zum Beispiel Thionylchlorid, Oxalylchlorid, Trifluoressigsäureanhydrid, katalytischem Bu_2SnO oder bevorzugt Methansulfonylchlorid (A. D. Dunn, M. J. Mills und W. Henry, Org. Prep. Proced. Int., 1982 Vol. 14(6) 396–399) oder anderen Dehydratationsreagenzien. Die Umsetzung findet in einem organischen Lösungsmittel statt, wie zum Beispiel Dimethylformamid, Methylenchlorid, Toluol und in der Anwesenheit einer Base, wie zum Beispiel Triethylamin oder Pyridin bei einer Temperatur zwischen $0^\circ C$ und dem Siedepunkt des Lösungsmittels für eine Zeitdauer zwischen einer Stunde und vierundzwanzig Stunden.

VERFAHREN D:

[0026] Die neuen Derivate mit der allgemeinen Formel (I), in denen R_1 wie oben beschrieben ist, und R_2 ein Cyanoaryl- oder Cyanopyridylradikal repräsentiert, können entsprechend dem im Diagramm 4 dargestellten Verfahren hergestellt werden.

[0027] Durch Umsetzung desamins mit der allgemeinen Formel (II), in dem R_1 wie oben beschrieben ist, mit einer Carbonsäure mit der allgemeinen Formel (XII), in der R_6 ein Alkylradikal repräsentiert, wie zum Beispiel Methyl oder Ethyl, und Y ein Stickstoffatom (N) oder ein an ein Wasserstoffatom gebundenes aromatisches Kohlenstoffatom (CH) repräsentiert, wird das Amid mit der allgemeinen Formel (XIII) erhalten, in dem R_1 , R_6 und Y wie oben beschrieben sind.

[0028] Die Umsetzung findet durch Behandeln der Säure mit allgemeiner Formel (XII) mit Carbonyl-Gruppen-Aktivierungsreagenzien und späterer Behandlung mit dem Amin mit der allgemeinen Formel (II) statt. Die Aktivierung der Carbonylgruppe der Säure mit der allgemeinen Formel (XII) wird erreicht durch Behandlung mit Reagenzien, wie zum Beispiel Thionylchlorid, Oxalylchlorid, Ethylchlorformiat, Pivaloylchlorformiat oder Methansulfonylchlorid. Die Umsetzung der Säure (XII) und desamins mit der allgemeinen Formel (II) kann auch in der Anwesenheit von Carbonyl-Gruppen-Aktivierungsreagenzien, wie zum Beispiel N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Diisopropylcarbodiimid oder 3-(3-Dimethylamino)propyl-1-ethylcarbodiimid stattfinden. Diese Umsetzung kann auch mit den oben erwähnten Carbodiimiden in der Anwesenheit von 1-Benzotriazol oder N-Hydroxysuccinimid bewirkt werden. Die Säure mit der allgemeinen Formel (XII) und das Amin (II) reagieren auch direkt in der Anwesenheit von N,N'-Carbonyldiimidazol oder dem Anhydrid von Propanphosphonsäure. Die Umsetzung findet in einem organischen Lösungsmittel statt, wie zum Beispiel Methylenchlorid, Chloroform, Pyrimidin oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel. Die Umsetzung findet in der Anwesenheit einer Base statt, wie zum Beispiel Natriumhydroxid, Natriumcarbonat, Natriumacetat oder einem aliphatischen Amin, bevorzugt Pyrimidin, Triethylamin oder N-Methylmorpholin und wird bei einer Temperatur zwischen der Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels für eine Zeitdauer zwischen einer Stunde und vierundzwanzig Stunden gerührt.

[0029] Die Hydrolyse der Estergruppe des Amids mit der allgemeinen Formel (XIII), in dem R_1 , R_6 und Y wie oben beschrieben sind, führt zur Ausbildung der Säure mit der allgemeinen Formel (XIV), in der R_1 und Y wie oben beschrieben sind. Hydrolyse wird durch herkömmliche Verfahren erreicht, wie zum Beispiel Verseifung mit Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Lithiumhydroxid, Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder durch Hydrolyse in einem sauren Medium, wie zum Beispiel Salzsäure. Die Umsetzung findet in einem Lösungsmittel statt, wie zum Beispiel Methanol, Ethanol, Wasser, Tetrahydrofuran oder in einer Mischung davon bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt der Lösung für eine Zeitdauer zwischen einer Stunde und vierundzwanzig Stunden.

[0030] Das Amid mit der allgemeinen Formel (XV), in dem R_1 und Y wie oben beschrieben sind, wird durch Umsetzung der Säure mit der allgemeinen Formel (XIV) mit Carbonyl-Gruppen-Aktivierungsreagenzien und späterer Behandlung mit Ammoniak erhalten. Die Aktivierung der Carbonylgruppe der Säure mit der allgemeinen Formel (XIV) wird durch Reagenzien, wie zum Beispiel Thionylchlorid, Oxalylchlorid, Ethylchlorformiat, Pivaloylchlorformiat oder Methansulfonylchlorid erreicht. Umsetzung der Säure (XIV) mit Ammoniak kann auch in der Anwesenheit von Carbonyl-Gruppen-Aktivierungsreagenzien, wie zum Beispiel N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Diisopropylcarbodiimid oder 3-(3-Dimethylamino)propyl-1-ethylcarbodiimid stattfinden. Diese Umsetzung kann auch mit den oben erwähnten Carbodiimiden in der Anwesenheit von 1-Benzotriazol oder N-Hydroxysuccinimid stattfinden. Die Säure mit der allgemeinen Formel (XIV) und Ammoniak reagieren auch direkt in der Anwesenheit von N,N'-Carbonyldiimidazol. Die Umsetzung findet in einem organischen Lösungsmittel statt, wie zum Beispiel Methylchlorid, Chloroform oder Pyridin, oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel. Die Umsetzung findet in der Anwesenheit einer Base statt, wie zum Beispiel Natriumhydroxid, Natriumcarbonat, Natriumacetat oder einem aliphatischen Amin, bevorzugt Pyridin, Triethylamin oder N-Methylmorpholin und wird bei einer Temperatur zwischen der Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels für eine Zeitdauer zwischen einer Stunde und vierundzwanzig Stunden gerührt.

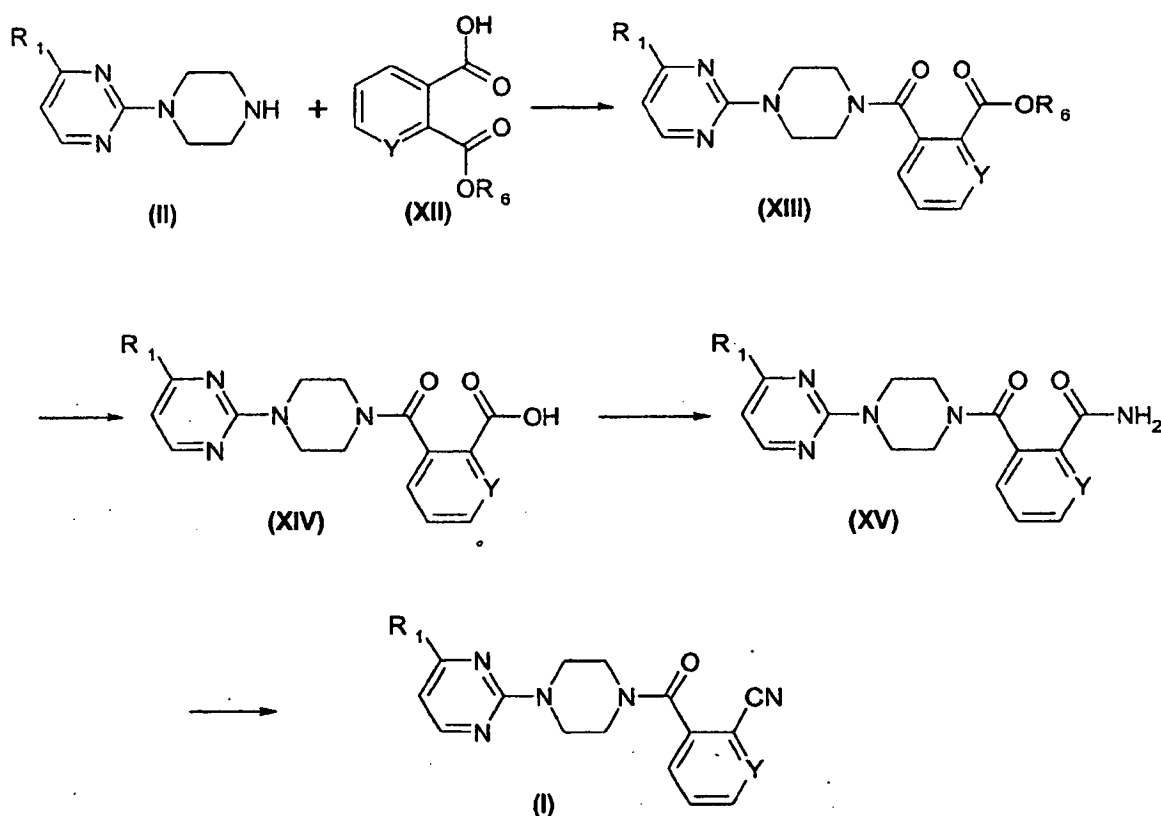


Diagramm 4

[0031] Die Transformation des Amids mit der allgemeinen Formel (XV), in dem R_1 und Y wie oben beschrieben sind, in das Cyanoderivat mit der allgemeinen Formel (I), in dem R_1 und Y wie oben beschrieben sind, wird durch Dehydratation des Amids (XV) durch verschiedene Reagenzien erreicht, wie zum Beispiel Thionylchlorid, Oxalylchlorid, Trifluoressigsäureanhydrid, katalytischem Bu_2SnO oder bevorzugt Methansulfonylchlorid (AD. Dunn, M. J. Mills und W. Henry, Org. Prep. Proced. Int., 1982 Vol. 14(6) 396–399) oder anderen Dehydratisierungsreagenzien. Die Umsetzung findet in einem organischen Lösungsmittel statt, wie zum Beispiel DMF, Methylchlorid oder Toluol und in der Anwesenheit einer Base, wie zum Beispiel Triethylamin oder Py-

ridin bei einer Temperatur zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels für eine Zeitdauer zwischen einer Stunde und vierundzwanzig Stunden.

VERFAHREN E:

[0032] Die neuen Derivate mit der allgemeinen Formel (I), in denen R_1 wie oben beschrieben ist und R_2 Cyanothienyl- oder Cyanofurylradikal repräsentiert, können durch das in Diagramm 5 dargestellte Verfahren hergestellt werden:

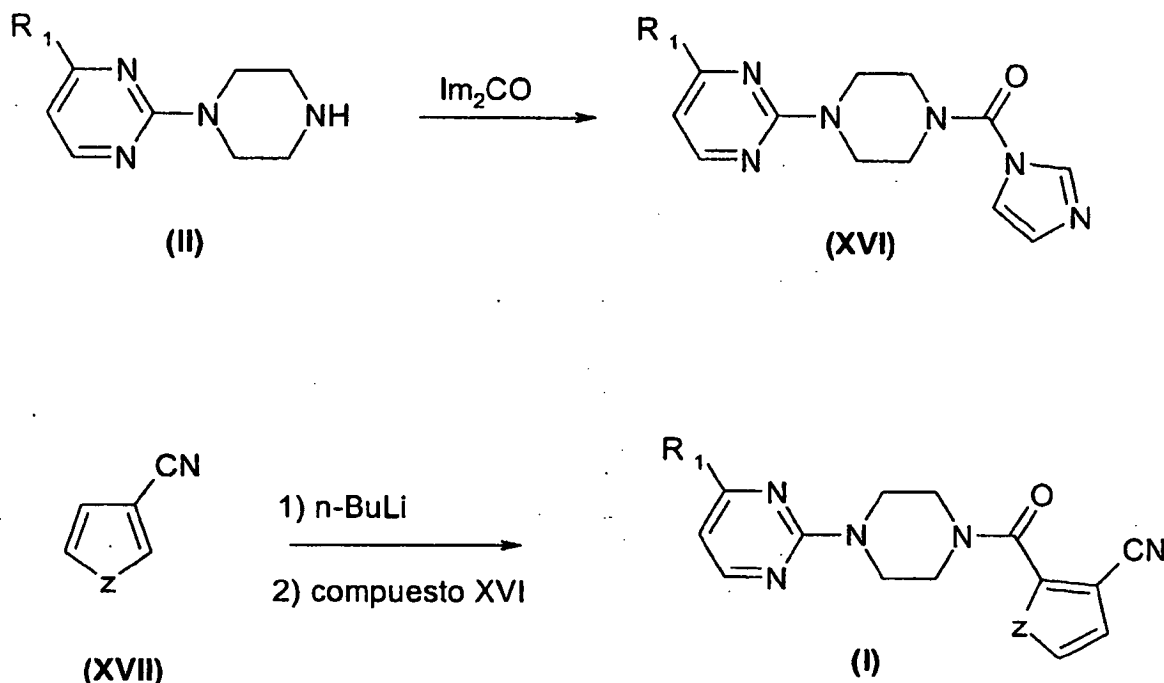


Diagramm 5

[0033] Die Umsetzung des Amins mit der allgemeinen Formel (II), in dem R_1 wie oben beschrieben ist, mit N,N'-Carbonyldiimidazol ergibt die Verbindung mit der allgemeinen Formel (XVI). Die Umsetzung findet in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel statt, wie zum Beispiel Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid, bei einer Temperatur im Bereich zwischen 0°C und Raumtemperatur und für eine Dauer zwischen einer und vierundzwanzig Stunden.

[0034] Die Metallierung einer Verbindung mit der allgemeinen Formel (XVII), in der Z ein Schwefelatom (S) oder ein Sauerstoffatom (O) repräsentiert, mit $n\text{-BuLi}$, sec-BuLi oder tert-BuLi in einem wasserfreien Lösungsmittel, wie zum Beispiel Tetrahydrofuran bei einer Temperatur von -78°C und späterer Zugabe der Verbindung (XVI) ergibt das Cyanoderivat mit der allgemeinen Formel (I), in dem R_1 und Z wie oben beschrieben sind.

VERFAHREN F:

[0035] Die neuen Derivate mit allgemeiner Formel (I), in denen R_1 und R_2 wie oben beschrieben sind, können durch Umsetzung des Chlorpyrimidinderivats mit der allgemeinen Formel (XVIII), in dem R_1 wie oben beschrieben ist, mit einem Piperazinderivat mit der allgemeinen Formel (XIX), in dem R_2 wie oben beschrieben ist, gemäß dem im Diagramm 6 dargestellten Verfahren erhalten werden:

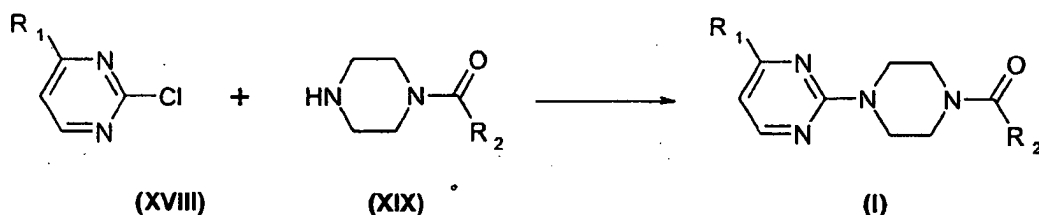


Diagramm 6

[0036] Die Umsetzung findet in einem organischen Lösungsmittel statt, wie zum Beispiel einem chlorierten organischen Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan oder Chloroform, einem linearen oder zyklischen Ether, wie zum Beispiel 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem aprotischen polaren Lösungsmittel, wie zum Beispiel Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Acetonitril, einem protischen polaren Lösungsmittel, wie zum Beispiel Methanol, Ethanol, Isopropanol oder n-Butanol, oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel zum Bewirken einer aromatischen nukleophilen Substitutionsreaktion. Die Umsetzung kann in der Anwesenheit von einer anorganischen Base, wie zum Beispiel Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder einer organischen Base, wie zum Beispiel einem aliphatischen Amin, bevorzugt Triethylamin oder N-Methylmorpholin stattfinden und wird bei einer Temperatur zwischen der Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels für eine Zeitdauer im Bereich zwischen zehn Minuten und vierundzwanzig Stunden gerührt, wobei die Zeitdauer zwischen dreißig Minuten und fünf Stunden die bevorzugten Bedingungen sind.

VERFAHREN G:

[0037] Salze der Verbindungen mit der allgemeinen Formel (I) werden durch Umsetzung mit einer anorganischen Säure, wie zum Beispiel Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder mit einer organischen Säure, wie zum Beispiel p-Toluolsulfonsäure oder Methansulfonsäure in einem geeigneten Lösungsmittel, wie zum Beispiel Methanol, Ethanol, Ethylether, Ethylacetat oder Aceton hergestellt, wobei die entsprechenden Salze durch herkömmliche Ausfällungs- oder Kristallisationstechniken erhalten werden.

[0038] Die bei der Herstellung der Cyanoderivate mit der allgemeinen Formel (I), wobei R_1 und R_2 wie oben beschrieben sind, entsprechend den in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verfahren verwendeten Carbonsäuren sind kommerziell erhältlich oder wurden durch mehrere in der wissenschaftlichen Literatur beschriebene Verfahren hergestellt (Kenneth A. Hold und Phillip Shadbolt, Br. Polym. J., 1983, 15(4), 201–207; Carol K. Sauers und Robert J. Cotter, J. Org. Chem., 1961, 26, 6–10; Louis A. Carpino, J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 2196–2201; A.D. Dunn, M. J. Mills und W. Henry, Org. Prep. Proced. Int., 1982, 14(6), 396–399; Pierre Dubus, Bernard Decroix, Jean Morel und Paul Pastour, Bull. Soc. Chim. Fr., 1976. (3–4. Pt. 2), 628–634; William M. Murray und J. Edward Semple, Synthesis, 1996, 1180–1182; Luc I. M. Spiessens und Marc J. OR. Anteunis, Bull. Soc. Chim. Belg., 1980, 89(3), 205–231; I. Thunus und M. Dejardin-Duchêne, J. Pharm. Belg., 1969, 51, 3–21; S. Fallab und H. Erlenmeyer, Helv. Chim. Acta, 1951, 34, 488–496).

[0039] Die folgenden Beispiele beschreiben die Herstellung von neuen erfindungsgemäßen Verbindungen. Es werden auch einige typische Verwendungen auf den verschiedenen Anwendungsgebieten sowie galenische Formulierungen beschrieben, die mit den Verbindungen anwendbar sind, die Gegenstand der Erfindung sind.

[0040] Die beschriebenen Verfahren werden ausschließlich zu Zwecken der Veranschaulichung zur Verfügung gestellt und sollten nicht als eine Definition der Grenzen der Erfindung verwendet werden.

VERFAHREN A:

Beispiel 1. – Herstellung von 2-[4-(2-Cyanobenzoyl)-1-piperazinyl]-4-methoxypyrimidin.

[0041] Zu einer Suspension von 2,0 g (14 mmol) 2-Cyanobenzoesäure in 100 mL CH_2Cl_2 wurden 1,5 mL (17,5 mmol) Oxalylchlorid und eine katalytische Menge Pyridin zugegeben. Die Suspension wurde bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird bei reduziertem Druck verdampft, was ein Rohprodukt ergibt, das in 100 mL CH_2Cl_2 suspendiert und langsam auf eine Lösung von 2,45 g (12,6 mmol) 4-Methoxy-2-(1-piperazinyl)pyrimidin und 4 mL (28 mmol) Triethylamin in 50 mL CH_2Cl_2 gegeben wird, die in einem Eisbad auf 0°C gekühlt ist. Die Lösung wird für eine Stunde bei 0°C gehalten und lässt sie (dann) Raumtemperatur erreichen. Die Reaktionsmischung wird mit H_2O gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird bei reduziertem Druck entfernt. Das resultierende Rohprodukt wird durch Chromatographie auf Silicagel unter Verwenden von Ethylacetat als Eluent gereinigt, was 2,06 g (6,4 mmol) 2-[4-(2-Cyanobenzoyl)-1-piperazinyl]-4-methoxypyrimidin mit Schmelzpunkt (Schmp.) = 166–168°C ergibt.

VERFAHREN B:

Beispiel 3: Herstellung von 2-[4-(2-Cyanobenzoyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidin.

[0042] Zu einer Lösung von 2,08 g (10 mmol) 4-Ethoxy-2-(1-piperazinyl)pyrimidin und 5 mL Triethylamin in

60 mL trockenem THF werden 2,15 g (10 mmol) 3-Bromphtalid zugegeben und bei Raumtemperatur für 4 Stunden gerührt. Das Triethylaminhydrobromid wird gefiltert und mit THF gewaschen, und das Lösungsmittel wird bei verringertem Druck entfernt, was ein Rohprodukt ergibt, das durch Chromatographie auf Silicagel unter Verwenden von Ethylacetat als Eluent gereinigt wird, was 2,45 g (7,20 mmol) 4-Ethoxy-2-[4-(2-formylbenzoyl)-1-piperazinyl]pyrimidin mit Schmp. = 134–136°C ergibt.

[0043] Zu einer Lösung von 2,45 g (7,2 mmol) 4-Ethoxy-2-[4-(2-formylbenzoyl)-1-piperazinyl]pyrimidin in Ethanol-H₂O (80:20) werden 2,5 g (18,4 mmol) AcONa \times 3H₂O und 0,75 g (8,6 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid gegeben. Die Reaktionsmischung wird refluxiert und ihre Entwicklung wird durch TLC überwacht. Das Lösungsmittel wird bei verringertem Druck entfernt, in CH₂Cl₂ verdünnt und mit H₂O gewaschen. Das organische Lösungsmittel wird bei verringertem Druck verdampft, was ein Öl ergibt, das in Ethylether kristallisiert wird, was 0,5 g (1,40 mmol) 4-Ethoxy-2-[4-[2-(hydroxyiminomethyl)benzoyl]-1-piperazinyl]pyrimidin mit Schmp. = 136–140°C ergibt.

[0044] Zu einer Lösung von 0,5 g (1,40 mmol) 4-Ethoxy-2-[4-[2-(Hydroxyiminomethyl)benzoyl]-1-piperazinyl]pyrimidin in 30 mL Ethylacetat werden 0,15 mL Essigsäureanhydrid gegeben und für 2 Stunden refluxiert. Das Lösungsmittel wird unter verringertem Druck verdampft, was das acetylierte Oxim ergibt.

[0045] Das acetylierte Oxim wird in 20 mL Acetonitril gelöst und es wird ein Überschuss an K₂CO₃ zugegeben und man rührt es bei Raumtemperatur für 78 Stunden. Der Festkörper wird abfiltriert, das Lösungsmittel bei verringertem Druck entfernt, in CH₂Cl₂ verdünnt und mit H₂O gewaschen. Das Lösungsmittel wird bei reduziertem Druck verdampft, was ein Rohprodukt ergibt, das in Ethylether kristallisiert, was 0,2 g (0,60 mmol) 2-[4-(2-Cyanobenzoyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxy-pyrimidin mit Schmp. = 151–154°C ergibt.

VERFAHREN C:

Beispiel 15. – Herstellung von 2-[4-(3-Cyano-2-pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidin.

[0046] Zu einer Suspension von 0,75 g (5,04 mmol) Chinolinsäureanhydrid in 25 mL Acetonitril werden 1,05 g (5,04 mmol) 4-Ethoxy-2-(1-piperazinyl)pyrimidin und 0,8 mL (5,07 mmol) Triethylamin gegeben und für 18 Stunden refluxiert. Das Lösungsmittel wird bei reduziertem Druck verdampft und das resultierende Rohprodukt wird durch Chromatographie auf Silicagel unter Verwenden von CHCl₃:MeOH 3:2 als Eluenten gereinigt, wodurch 0,6 g (1,68 mmol) 2-[4-(3-Carboxy-2-pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidin mit Schmp. = 186–189°C erhalten werden.

[0047] Zu einer Suspension von 0,3 g (0,8 mmol) 2-[4-(3-Carboxy-2-pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidin in 20 mL Methylenchlorid werden 0,5 mL (3,6 mmol) Triethylamin gegeben, auf 0°C gebracht und es werden 0,1 g (0,92 mmol) Ethylchlorformiat zugegeben, wobei die Lösung für 30 Minuten bei dieser Temperatur gehalten wird. Durch die resultierende Mischung wird für 1 Minute NH₃ (Gas) hindurchgeperlt und die Temperatur für 2 Stunden bei 0°C gehalten. Man lässt die Lösung Raumtemperatur erreichen und wäscht sie mit H₂O, das Methylenchlorid wird bei verringertem Druck entfernt, wobei eine festwerdende Paste erhalten wird, was 184 mg (0,51 mmol) 2-[4-(3-Carbamoyl-2-pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidin mit Schmp. = 161–163°C ergibt.

[0048] Zu einer Lösung von 84 mg (0,23 mmol) 2-[4-(3-Carbamoyl-2-pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidin in 15 mL Methylenchlorid werden 0,2 mL Triethylamin und 0,1 mL Methansulfonylchlorid gegeben. Die resultierende Mischung wird für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Lösung wird mit einer Lösung aus CO₃Na₂ gewaschen, das Lösungsmittel wird bei verringertem Druck entfernt, wobei ein Rohprodukt erhalten wird, das durch Chromatographie auf Silicagel unter Verwenden von Ethylacetat als einem Eluenten gereinigt wird, was 42 mg (0,12 mmol) 2-[4-(3-Cyano-2-pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidin mit Schmp. = 137–140°C ergibt.

VERFAHREN D:

Beispiel 19. – Herstellung von 2-[4-(2-Cyano-3-pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidin.

[0049] Zu einer Lösung von 1,33 g (7,45 mmol) 2-Methoxycarbonylnicotinsäure in 15 mL in einem Eisbad gekühltem DMF werden 1,20 g (7,45 mmol) N,N'-Carbonyldiimidazol gegeben und für 40 Minuten gerührt. Zu der Reaktionsmischung werden 1,53 g (7,45 mmol) 4-Ethoxy-2-(1-piperazinyl)pyrimidin gegeben und für zwei Stunden bei Raumtemperatur belassen. Die Lösung wird dann mit Ethylacetat verdünnt und mit H₂O gewa-

schen, mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel bei verringertem Druck entfernt, wobei ein Öl erhalten wird, das in Ethylether kristallisiert, was 1,5 g (4,04 mmol) 4-Ethoxy-2-[4-(2-methoxycarbonyl-3-pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl]pyrimidin mit Schmp. = 126–128°C ergibt.

[0050] Zu einer Lösung von 1,4 g (3,77 mmol) 4-Ethoxy-2-[4-(2-methoxycarbonyl-3-pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl]pyrimidin in 25 mL THF und 10 mL MeOH werden 0,158 g (3,77 mmol) LiOHxH₂O gegeben und bei Raumtemperatur für zwei Stunden gerührt. Durch die Lösung wird SO₂ hindurchgeperlt und das Lösungsmittel wird bei verdünntem Druck entfernt. Das resultierende Rohprodukt wird in 30 mL Methylenchlorid suspendiert und es werden 0,45 mL (3,3 mmol) Triethylamin zugegeben, und es wird auf 0°C gebracht und es werden 0,3 g (2,76 mmol) Ethylchlorformiat zugegeben, wobei die Lösung für 30 Minuten bei dieser Temperatur gehalten wird. Durch die resultierende Mischung wird für 1 Minute NH₃ (Gas) hindurchgeperlt und die Temperatur für 2 Stunden bei 0°C gehalten. Man lässt die Lösung Raumtemperatur erreichen und wäscht sie mit H₂O. Das Methylenchlorid wird bei verringertem Druck entfernt, und es wird eine Paste erhalten, die zu einem Rohprodukt fest wird, das in Ethylacetat kristallisiert, was 0,12 g (0,34 mmol) 2-[4-(2-Carbamoyl-3-pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidin mit Schmp. = 152–156°C ergibt.

[0051] Zu einer Lösung von 100 mg (0,28 mmol) 2-[4-(2-Carbamoyl-3-pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidin in 5 mL Pyridin werden 1,0 mL Methansulfonylchlorid gegeben. Die resultierende Mischung wird für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird bis zur Trockenheit verdampft und in Methylenchlorid und Wasser verteilt, mit NaHCO₃ gewaschen und das Lösungsmittel wird bei verringertem Druck entfernt, was ein Rohprodukt liefert, das durch Chromatographie auf Silicagel unter Verwenden von Ethylacetat als Eluent gereinigt wird, was 60 mg (0,18 mmol) 2-[4-(2-Cyano-3-pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidin mit Schmp. = 177–178°C ergibt.

VERFAHREN E:

Beispiel 9. – Herstellung von 2-[4-(3-Cyano-2-thienylcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-methoxypyrimidin.

[0052] Zu einer Lösung von 1,5 g (7,7 mmol) 4-Methoxy-2-(1-piperazinyl)pyrimidin in 20 mL auf 0°C gekühltem THF werden 1,25 g (7,7 mmol) N,N'-Carbonyldiimidazol gegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur für 3 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird bei verringertem Druck entfernt und es wird H₂O zugegeben, was einen Niederschlag ausbildet, der gefiltert wird, um 1,8 g (6,24 mmol) 2-[4-(1-Imidazolilcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-methoxypyrimidin mit Schmp. = 125–126°C zu erhalten.

[0053] Zu einer Lösung von 0,62 mL (6,8 mmol) 3-Cyanothiofen in 25 mL wasserfreiem, auf –78°C gekühltem THF und unter Argonatmosphäre werden langsam 4,26 mL (6,8 mmol) n-BuLi 1,6M in Hexan gegeben. Die Mischung wird für 30 Minuten bei –78°C gehalten und später wird langsam eine Lösung von 1,8 g (6,2 mmol) 2-[4-(1-Imidazolilcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-methoxypyrimidin in 25 mL wasserfreiem THF zugegeben. Man lässt die Mischung langsam Raumtemperatur erreichen und hält sie bei dieser Temperatur für 2 Stunden. Die Lösung wird über Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert, was ein Rohprodukt erzeugt, das durch Chromatographie über Silicagel unter Verwenden einer Mischung aus Ethylacetat:Hexan 7:3 als Eluent gereinigt wird, was 1,0 g (3,0 mmol) 2-[4-(3-Cyano-2-thienylcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-methoxypyrimidin mit Schmp. = 140–142°C ergibt.

VERFAHREN F:

Beispiel 1. – Herstellung von 2-[4-(2-Cyanobenzoyl)-1-piperazinyl]-4-methoxypyrimidin.

[0054] Zu einer Lösung von 1,0 g (6,8 mmol) 2-Cyanobenzoesäure in 20 mL wasserfreiem, auf 0°C gekühltem DMF werden 1,1 g (6,8 mmol) N,N'-Carbonyldiimidazol gegeben und für 40 Minuten gerührt. Später werden 1,26 g (6,8 mmol) 1-(tert-Butoxycarbonyl)piperazin zugegeben und für 2 Stunden bei Raumtemperatur belassen. Sie wird auf Wasser gegossen und mit Ethylether extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und bei verringertem Druck verdampft, was ein Rohprodukt ergibt, das in Petrolether fest wird, um 1,24 g (3,94 mmol) 4-(tert-Butoxycarbonyl)-1-(2-cyanobenzoyl)piperazin mit Schmp. = 126–128°C ergibt.

[0055] Zu einer Lösung von 1,2 g (3,81 mmol) 4-(tert-Butoxycarbonyl)-1-(2-cyanobenzoyl)piperazin in 10 mL auf 0°C gekühltem Methylenchlorid werden 10 mL Trifluoressigsäure gegeben und bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wird bis zur Trockenheit eingedampft und das resultierende Rohprodukt kristallisiert in Methylenchlorid:Ethylether, was 1,04 g (3,16 mmol) 1-(2-Cyanobenzoyl)piperazintrifluoacetat mit Schmp. = 136–141°C ergibt.

[0056] Eine Mischung von 1,0 g (3,04 mmol) 1-(2-Cyanobenzoyl)piperazintrifluoracetat, 0,5 g (3,35 mmol) 2-Chlor-4-methoxypyrimidin und 1,0 g (6,68 mmol) Kaliumcarbonat in 20 mL DMF wird für 1 Stunde auf 100°C erwärmt. Das Lösungsmittel wird bei verringertem Druck entfernt und es wird Wasser zugegeben. Der resultierende Festkörper wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und durch Chromatographie über Silicagel gereinigt, wobei als Eluent Ethylacetat verwendet wird, was 0,51 g (1,58 mmol) 2-[4-(2-Cyanobenzoyl)-1-piperazinyl]-4-methoxypyrimidin ergibt.

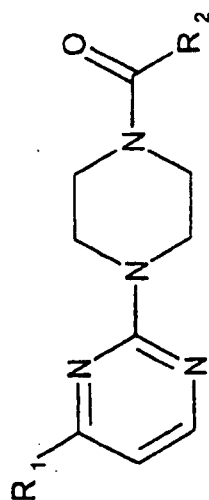
VERFAHREN G:

Beispiel 4 – Herstellung von 2-[4-(2-Cyanobenzoyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidinhydrochlorid.

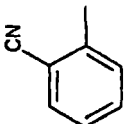
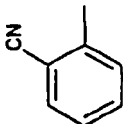
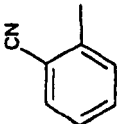
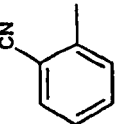
[0057] 4,76 g (14,12 mmol) 2-[4-(2-Cyanobenzoyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidin werden in Aceton gelöst und es werden einige Tropfen Ethylether/HCl und Ethylether zugegeben, was einen Niederschlag ausbildet, der abfiltriert und getrocknet wird, was 3,85 g (10,31 mmol) 2-[4-(2-Cyanobenzoyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidinhydrochlorid mit Schmp. = 147–151°C liefert.

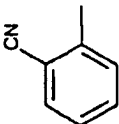




[0058] In Tabelle 1 sind einige Verbindungen beschrieben, die beispielhaft für die Erfindung sind, wobei die Verfahren zu ihrem Erhalten, Schmelzpunkt und spektroskopische Eigenschaften angegeben sind.





TABELLE 1

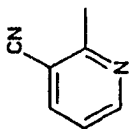
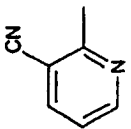
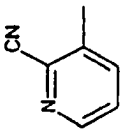
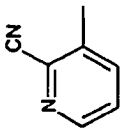



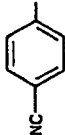
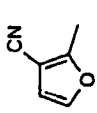
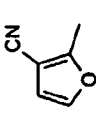
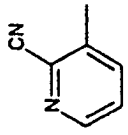
Beispiel	R ₁	R ₂	Base oder Salz	Verfahren	Schmp. (°C)	¹ H NMR (MHz) (Lösungsmittel) δ	IR, cm ⁻¹
1	CH ₃ O-		Base	A, B oder F	166-168	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,35 (m, 2H) 3,78-4,02 (a.c., 9H, (δ = 3,85, s)), 6,01 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,66 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	(KBr) 2226. 1632. 1598. 1565. 1431. 1259. 987.
2	CH ₃ O-		HCl	G	154-156	(300 MHz)(CDCl ₃) 3.52 (breites Band, 2H), 3,85-4,38 (a.c., 9H, (δ= 4,05, s)), 6,28 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,56 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,71 (m, 2H), 8,70 (d, J= 6,8 Hz, 1H).	(KBr) 3700-2300 (breites Band), 2228. 1644. 1609. 1485. 1257.
3	CH ₃ CH ₂ O-		Base	A, B oder F	151-154	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,34 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 3,34 (m, 2H), 3,77-3,99 (a.c., 6H), 4,29 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 5,99 (d, J= 5,8 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,66 (t, J= 7,7 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 8,03 (d, J= 5,8 Hz, 1H).	(KBr) 2220. 1632. 1560. 1491. 1432. 1256. 1002.

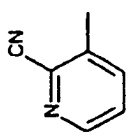
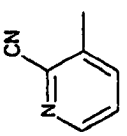
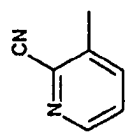
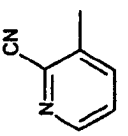
4	CH ₃ CH ₂ O-		HCl	G	147-151	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,43 (t, J= 7,3 Hz, 3H), 3,52 (breites Band, 2H), 3,85-4,35 (a.c., 6H), 4,48 (q, J= 7,3 Hz, 2H), 6,25 (d, J= 6,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 8,06 (d, J= 6,7 Hz, 1H).	(KBr) 3700-2300 (breites Band), 2228. 1638. 1605. 1481. 1433. 1254.
5	CH ₃ [CH ₂] ₂ O-		Base	A, B oder F	118-121	(300 MHz) (CDCl ₃) 0,97 (t, J= 7,4 Hz, 3H), 1,73 (m, 2H), 3,34 (breites Band, 2H), 3,77-3,98 (a.c., 6H), 4,18 (t, J= 6,7 Hz, 2H), 6,00 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,66 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J= 6,7 Hz, 1H).	(KBr) 2220. 1629. 1586. 1559. 1428. 1240. 1005.
6	CH ₃ [CH ₂] ₂ O-		HCl	G	147-149	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,02 (t, J= 7,0 Hz, 3H), 1,82 (m, 2H), 3,52 (breites Band, 2H), 3,84-4,17 (a.c., 4H), 4,36 (m, 4H), 6,27 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J= 7,4 Hz, 1H), 7,56 (t, J= 7,5 Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 8,05 (d, J= 6,6 Hz, 1H).	(KBr) 3300-2300 (breites Band), 2235. 1647. 1601. 1485. 1452. 1283. 1261.
7	CH ₃ [CH ₂] ₃ O-		Base	A, B oder F	71-73	(300 MHz) (CDCl ₃) 0,93 (t, J= 7,3 Hz, 3H), 1,42 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 3,35 (breites Singulett, 2H), 3,75-4,00 (a.c., 6H), 4,23 (t, J= 6,5 Hz, 2H), 5,99 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,66 (dt, J= 7,7 Hz, J'= 1,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	(KBr) 2966. 2225. 1632. 1561. 1500. 1464. 1240. 1006.

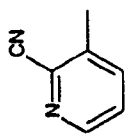
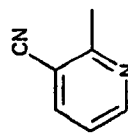
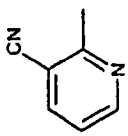
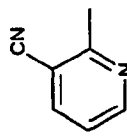
8	CH ₃ [CH ₂] ₃ O-		HCl	G	137-138	(300 MHz) (CDCl ₃) 0,97 (t, J= 7,6 Hz, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 3,52 (breites Band, 2H), 3,83-4,50 (a.c., 8H), 6,26 (d, J= 7,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,56 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 8,05 (d, J= 7,1 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2300 (breites Band), 1648. 1609. 1483. 1259. 1005.
9	CH ₃ O-		Base	A oder E	140-142	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,58-4,80 (breites Band, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,93 (m, 4H), 6,02 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	(KBr) 2220. 1626. 1587. 1563. 1511. 1434. 1340. 1259. 988.
10	CH ₃ O-		HCl	G	136-138	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,84 (breites Singulett, 4H), 4,00-4,45 (a.c., 7H, (δ= 4,07. s)), 6,30 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 8,10 (J= 6,8 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2300 (breites Band), 2231. 1634. 1612. 1481. 1355. 1259. 1003.
11	CH ₃ CH ₂ O-		Base	A oder E	152-155	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,35 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 3,71 (breites Band, 4H), 4,31 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 6,00 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	(KBr) 2230. 1626. 1436. 1338. 1253. 1002.
12	CH ₃ CH ₂ O-		HCl	G	171-174	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,44 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 3,83 (breites Band, 4H), 4,05 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,49 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 6,27 (d, J= 6,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 6,7 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2300 (breites Band), 2228. 1637. 1610. 1462. 1439. 1257.

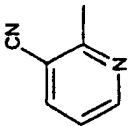
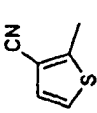
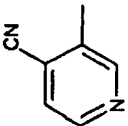
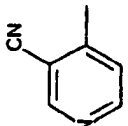
13	CH ₃ [CH ₂] ₂ O-		Base	A oder E	106-107	(300 MHz) (CDCl ₃) 0,96 (t, J= 7,3 Hz, 3H), 1,75(m, 2H), 3,71 (breites Band, 4H), 3,91 (breites Band, 4H), 4,20 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 6,01 (d, J= 5,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 5,8 Hz, 1H).	(KBr) 2230. 1628. 1582. 1560. 1436. 1255. 1003.
14	CH ₃ [CH ₂] ₂ O-		HCl	G	147-149	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,02 (t, J= 7,3 Hz, 3H), 1,83 (m, 2H), 3,83 (breites Band, 4H), 4,06 (breites Band, 2H), 4,37 (breites Triplet, J= 6,6 Hz, 4H), 6,28 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J= 5,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 6,8 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2300 (breites Band), 2234. 1638. 1606. 1483. 1439. 1258. 998.
15	CH ₃ CH ₂ O-		Base	A oder C	137-139	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,34 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 3,42 (m, 2H), 3,78-4,00 (a.s., 6H), 4,30 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 5,99 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J= 7,8 Hz, J= 4,9 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,78 (d, J= 4,9 Hz, 1H).	(KBr) 2230. 1637. 1607. 1558. 1444. 1341. 1316. 1258. 1002.
16	CH ₃ CH ₂ O-		HCl	G	170-172	(300 MHz) (CD ₃ OD) 1,43 (t, J= 7,2 Hz, 3H), 3,67 (breites Band, 2H), 3,93 (breites Band, 2H), 4,03 (breites Singulett, 4H), 4,55 (q, J= 7,2 Hz, 2H), 6,46 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, J= 7,8 Hz, J= 5,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 8,35 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,85 (m, 1H).	(KBr) 3200-2300 (breites Band), 2235. 1638. 1612. 1443. 1260. 1210. 997.

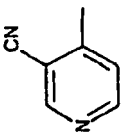
17	CH ₃ [CH ₂] ₂ O		Base	A oder C	93-95	(300 MHz) (CDCl ₃) 0,98 (t, J= 7,4 Hz, 3H), 1,75 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,81-4,01 (a.c., 6H), 4,19 (t, J= 6,7 Hz, 2H), 6,01 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J= 7,8 Hz, J'= 5,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 8,08 (dd, J= 7,8 Hz, J'= 1,1 Hz, 1H), 8,79 (dd, J= 5,0 Hz, J'= 1,1 Hz, 1H).	(KBr) 2234. 1640. 1583. 1561. 1441. 1236. 1009.
18	CH ₃ [CH ₂] ₂ O		HCl	G	152-155	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,02 (t, J= 7,4 Hz, 3H), 1,80 (m, 2H), 3,63 (breites Band, 2H), 3,90-4,20 (a.c., 4H), 4,38 (m, 4H), 6,27 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J= 7,8 Hz, J'= 4,9 Hz, 1H), 8,09 (m, 2H), 8,78 (d, J= 4,9 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2000 (breites Band), 2238. 1643. 1606. 1442. 1415. 1260. 1210. 999.
19	CH ₃ CH ₂ O-		Base	A oder D	177-178	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,34 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 3,37 (breites Band, 2H), 3,81-3,99 (a.c., 6H), 4,30 (q, J=7,1 Hz, 2H), 6,01 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, J= 8,0 Hz, J'= 4,8 Hz, 1H), 7,84 (dd, J= 8,0 Hz, J'= 1,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 8,76 (dd, J= 4,8 Hz, J'= 1,5 Hz, 1H).	(KBr) 2235. 1628. 1601. 1544. 1433.
20	CH ₃ CH ₂ O-		HCl	G	173-176	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,42 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 3,53 (breites Singulett, 2H), 3,95 (breites Singulett, 2H), 4,11 (breites Singulett, 2H), 4,23 (breites Singulett, 2H), 4,46 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 6,24 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J= 7,6 Hz, J'= 4,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 8,78 (d, J= 4,7 Hz, 1H)	(KBr) 3600-2300 (breites Band), 2228. 1637. 1616. 1464. 1437. 1000.

21	CH ₃ CH ₂ O-		Base	A	132-134	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,34 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,65-4,00 (a.c., 6H), 4,29 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 6,00 (d, J= 5,9 Hz, 1H), 7,52 and 7,72 (System AB, J _{AB} = 8,3 Hz, 4H), 8,04 (d, J= 5,9 Hz, 1H).	(KBr) 2228. 1623. 1554. 1430. 1265.
22	CH ₃ CH ₂ O-		HCl	G	167-169	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,44 (t, J= 6,8 Hz, 3H), 3,50-4,35 (a.c., 8H), 4,49 (m, 2H), 7,51 and 7,74 (System AB, J _{AB} = 7,8 Hz, 4H), 8,07 (d, J= 6,9 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2300 (breites Band), 1628. 1483. 1457. 1343. 1262. 1213. 1007.
23	CH ₃ O-		Base	A oder E	139-142	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,80 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,91 (m, 4H), 6,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 6,73 (d, J= 1,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J= 1,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 5,6 Hz, 1H).	(KBr) 2239. 1626. 1650. 1438. 1340. 1306. 1239. 987. 794.
24	CH ₃ O-		HCl	G	143-145	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,80-4,45 (a.c., 11H, (δ= 4,07. s)), 6,31 (d, J=6,8 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,11 (d, J= 6,8 Hz, 1H).	(KBr) 3600-2300 (breites Band), 2228. 1629. 1490. 1444. 1267. 1001.
25	CH ₃ O-		Base	A oder D	153-156	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,37 (m, 2H), 3,82-4,05 (a.c., 9H, (δ= 3,86. s)), 6,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, J= 8,0 Hz, J'= 4,8 Hz, 1H), 7,84 (dd, J= 8,0 Hz, J'= 1,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 8,76 (dd, J= 4,8 Hz, J'= 1,5 Hz, 1H).	(KBr) 2239. 1628. 1560. 1414. 1265. 1008. 797.

26	CH ₃ O-		HCl	G	152-164	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,56 (breites Singulett, 2H), 3,90-4,30 (a.c., 9H, (δ= 4,08. s)), 6,31 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, J= 7,8 Hz, J'= 4,7Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,07 (d, J= 7,0 Hz, 1H), 8,80 (dd, J= 4,7 Hz, J'= 1,5 Hz, 1H).	(KBr) 3600-2300 (breites Band), 2232. 1618. 1498. 1413. 1287.
27	CH ₃ [CH ₂] ₂ O-		Base	A oder D	165-168	(300 MHz) (CDCl ₃) 0,97 (t, J= 7,3 Hz, 3H), 1,74 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,80-4,00 (a.c., 6H), 4,19 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 6,01 (d, J= 5,9 Hz, 1H), 7,60 (dd, J= 8,0 Hz, J'= 4,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 5,9 Hz, 1H), 8,76 (d, J= 4,9 Hz, 1H).	(KBr) 2964. 2240. 1627. 1555. 1433. 1037. 1242. 1009. 790.
28	CH ₃ [CH ₂] ₂ O-		HCl	G	168-171	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,02 (t, J= 7,3 Hz, 3H), 1,81 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,90-4,42 (a.c., 8H), 6,24 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J= 7,8 Hz, J'= 4,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 8,80 (m, 1H).	(KBr) 3600-2300 (breites Band), 2232. 1637. 1483. 1436. 1267. 1000.
29	CH ₃ [CH ₂] ₃ O-		Base	A oder D	163-164	(300 MHz) (CDCl ₃) 0,93 (t, J= 7,3 Hz, 3H), 1,42 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,80-4,00 (a.c., 6H), 4,23 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 6,00 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, J= 7,8 Hz, J'= 4,9 Hz, 1H), 7,84 (dd, J= 7,8 Hz, J'= 1,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 8,76 (dd, J= 4,9 Hz, J'= 1,5 Hz, 1H).	(KBr) 2956. 2241. 1627. 1557. 1433. 1009. 791.

30	CH ₃ [CH ₂] ₃ O-		HCl	G	141-143	(300 MHz) (CDCl ₃) 0,95 (t, J= 7,3 Hz, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 3,55 (breites Singulett, 2H), 3,80-4,53 (a.c., 8H), 6,27 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, J= 7,8 Hz, J'= 4,8 Hz, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,05 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 8,79 (dd, J= 4,8 Hz, J'= 1,5 Hz, 1H).	(KBr) 3700-2300 (breites Band), 2236. 1640. 1608. 1488. 1437. 1257. 998.
31	CH ₃ O-		Base	A oder C	137-139	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,42 (m, 2H), 3,80-4,06 (a.c., 9H, (δ= 3,86. s)), 6,02 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J= 7,8 Hz, J'= 4,9 Hz, 1H), 8,04 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 8,79 (d, J= 4,9 Hz, 1H).	(KBr) 2230. 1647. 1560. 1471. 1415. 1288. 1256. 1014. 989.
32	CH ₃ O-		HCl	G	170-172	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,65 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 4,08 (breites Singulett, 5H), 4,35 (m, 2H), 6,30 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J= 8,0 Hz, J'= 4,9 Hz, 1H), 8,10 (m, 2H), 8,79 (m, 2H).	(KBr) 3600-2300 (breites Band), 2231. 1630. 1604. 1482. 1406. 1354. 1265. 1009. 988. 806.
33	CH ₃ [CH ₂] ₃ O-		Base	A oder C	73-75	(300 MHz) (CDCl ₃) 0,93 (t, J= 7,3 Hz, 3H), 1,42 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,80-4,01 (a.c., 6H), 4,24 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 5,99 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J= 8,0 Hz, J'= 4,9 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,78 (m, 1H).	(KBr) 2957. 2233. 1640. 1560. 1439. 1255. 1008. 793.

34	CH ₃ [CH ₂] ₃ O-		HCl	G	129-131	(300 MHz) (CDCl ₃) 0,97 (t, J= 7,3 Hz, 3H), 1,46 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 3,64 (breites Singulett, 2H), 3,90-4,18 (a.c., 4H), 4,21-4,50 (a.c., 4H), 6,26 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, J= 7,8 Hz, J= 4,8 Hz, 1H), 8,09 (m, 2H), 8,78 (d, J= 4,8 Hz, 1H).	(KBr) 3600-2300 (breites Band), 2238. 1617. 1480. 1458. 1261. 1217. 1004. 799.
35	CH ₃ [CH ₂] ₃ O-		Base	A oder E	79-82	(300 MHz) (CDCl ₃) 0,94 (t, J= 7,3 Hz, 3H), 1,42 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 3,71 (breites Band, 4H), 3,91 (m, 4H), 4,24 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 6,00 (d, J= 5,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J= 5,9 Hz, 1H).	(KBr) 2957. 2231. 1637. 1582. 1438. 1338. 1237. 1001.
36	CH ₃ [CH ₂] ₃ O-		Base	A	97-100	(300 MHz) (CDCl ₃) 0,96 (t, J= 7,3 Hz, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 3,39 (breites Band, 2H), 3,80-4,05 (a.c., 6H), 4,25 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 6,03 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J= 4,9 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,85 (d, J= 4,9 Hz, 1H).	(KBr) 2957. 2236. 1627. 1556. 1434. 1307. 1265. 1008. 790.
37	CH ₃ [CH ₂] ₃ O-		Base	A	124-127	(300 MHz) (CDCl ₃) 0,95 (t, J= 7,5 Hz, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,80-4,02 (a.c., 6H), 4,25 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 6,03 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 8,90 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 8,96 (s, 1H).	(KBr) 2956. 2238. 1630. 1602. 1556. 1434. 1308. 1265. 1012. 790.

38	CH ₃ [CH ₂] ₃ O-		HCl	G	171-173	(300 MHz) (CDCl ₃) 0,99 (t, J= 7,3 Hz, 3H), 1,47 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,80-4,50 (a.c., 8H), 6,30 (d, J= 6,7 Hz, 1H), 7,44 (breites Band, 1H), 8,08 (d, J= 6,7 Hz, 1H), 8,94 (d, J= 4,9 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H).	(KBr) 3600-2300 (breites Band), 2229. 1637. 1609. 1437. 1288. 1264. 1029. 1003.
----	--	---	-----	---	---------	---	---

Allgemein anästhesierende Wirkung

[0059] Es wurde Studien mit drei Spezies, Maus, Ratte und Hund, durchgeführt, wobei den nachfolgend beschriebenen Protokollen gefolgt wurde.

a) Anästhesierende Wirkung in Mäusen.

[0060] Die anästhesierende Wirkung wurde nach intravenöser (IV) Verabreichung des untersuchten Produkts

in drei verschiedenen Dosen (15, 10 und 5 mg/kg) in die Kaudalvene der Maus ermittelt. Der Prozentsatz an anästhesierten Tieren wurde aufgezeichnet und die durchschnittliche Dauer der Anästhesie berechnet. Mäuse wurden als anästhesiert angesehen, wenn sie die drei Reflexe nicht mehr zeigten: Lagereflex, Antwortreflex auf schmerzhaften Stimulus (tail pinch) und Palpebralreflex.

[0061] Die in diesem Versuch erhaltenen Ergebnisse zeigen, dass die erfindungsgemäßen Produkte im Vergleich zu einem der am häufigsten verwendeten Anästhetika bei Menschen in klinischer Verwendung, Propofol, wirkungsvolle Anästhetika sind (Tabelle 2).

TABELLE 2. – Anästhesierende Wirkung in Mäusen

Beispiel	% anästhesiert (Dauer der Anästhesie) Dosis (mg/kg, iv)		
	15	10	5
4	100 (5,8')	100 (2,6')	0
6	100 (9,6')	100 (7,6')	90 (1,2')
8	100 (13,3')	100 (6,8')	60 (0,9')
12	100 (5,4')	100 (1,6')	0
14	100 (8,9')	100 (2,2')	0
18	100 (4,6')	100 (3,9')	0
Propofol	80 (1,3')	80 (1')	0

b) Anästhesierende Wirkung in Hunden.

[0062] Es wurde eine Salzlösung der untersuchten Produkte mittels einer Perfusionspumpe mit einer Konzentration und Rate von 5 mg/mL/Minute durch eine Kanüle zugeführt, die in eine Vene des Vorderbeins eingeführt worden war. Die iv. Infusion wurde gestoppt, wenn das Tier vollständig anästhesiert war (Verlust von motorischer Koordination, Sedation, Verlust einer Antwort auf schmerzhaften Stimulus – Stich in die Zehen des Vorderbeins – und Verlust des Palpebralreflexes) und es wurde die anästhesierende Dosis ermittelt (Tabelle 3).

TABELLE 3. – Anästhesierende Wirkung in Hunden (iv. Infusion)

Beispiel	anästhesierende Dosis (mg/kg)
4	10,1
6	17,4
8	21,2
18	14
Propofol	21,6*

* Mit Propofol behandelte Tiere schliefen nur ein, da sie die Palpebral- und Schmerzreflexe beibehielten.

[0063] Die für Hunde erhaltenen Ergebnisse zeigen, dass die erfindungsgemäßen Produkte Propofol klar überlegen sind, da sie vollständige Anästhesie erzielten.

c) Anästhesierende Wirkung in Ratten.

[0064] In diesem Test wurde durch die mit einer Kanüle versehene Kaudalvene einer Ratte eine Lösung der untersuchten Produkte mit einer Konzentration von 10 mg/kg zugeführt. Die Zuführungsrate wurde variiert, um die Ratten für 1 Stunde anästhesiert zu halten. Es wurde die verabreichte Gesamtdosis bestimmt, was zeigte, dass die erfindungsgemäßen Produkte aktiver sind als Propofol (Tabelle 4).

TABELLE 4. – Anästhesierende Wirkung in Ratten: erforderliche iv. Infusion, um Anästhesie für 1 Stunde aufrecht zu erhalten

Beispiel	Gesamtdosis (mg/kg)
4	56,8
6	42,1
8	33,1
18	66,2
Propofol	67

Antikonvulsive Wirkung

[0065] Dieser Test untersuchte die Kapazität der Produkte, Konvulsionen entgegenzuwirken, die durch iv. Injektion von Pentamethylentetrazol (Cardiazol) mit einer Dosis von 45 mg/kg in die Kaudalvene der Maus induziert wurden. Die Ergebnisse zeigen, dass die untersuchten Produkte eine größere antikonvulsive Wirkung aufweisen als Propofol (Tabelle 5).

TABELLE 5. – Antikonvulsive Wirkung in Mäusen (durch Cardiazol induzierte Konvulsionen)

Beispiel	% Wirkung (mg/kg, ip.)				
	80	40	20	10	ED-50
2	100	73	36	-	26,1
4	87	69	40	-	25,1
6	93	63	69	0	24,1
8	100	70	56	25	25,0
Propofol	100	46	33	-	32,5

Sedative Wirkung

[0066] Die sedative Wirkung wurde durch Beobachten des Verhaltens der Tiere nach intraperitonealer (ip.) Verabreichung einer Dosis von 80 mg/kg untersucht. Diese Beobachtung wurde zu verschiedenen Zeiten durchgeführt, was es erlaubte, die sedative Wirkung und ihre Dauer zu erkennen. Die erhaltenen Ergebnisse zeigen, dass die untersuchten Produkte eine sedative Wirkung aufwiesen, die in einigen Fällen mit jener von Zolpidem vergleichbar, und in anderen Fällen von längerer Dauer war (Tabelle 6).

TABELLE 6. – Sedative Wirkung in Mäusen (80 mg/kg, ip.)

Beispiel	30'	1h	2h	3h	4h	5h	24h
4	90	75	75	35	0	0	0
8	98	100	98	27	27	22	0
14	30	33	38	35	20	10	0
16	100	100	20	0	0	0	0
Zolpidem	100	90	30	0	0	0	0

Wirkung als Muskelrelaxans

[0067] Die Wirkung der erfindungsgemäßen Produkte als Muskelrelaxans wurde untersucht durch Bewerten der Wirkung auf Körperspannung und abdominale Spannung der Ratten, wobei dem von S. IRWIN beschriebenen Verfahren gefolgt wurde (Gordon Res. Conf. an Medicinal Chem., 1959, S. 133). Die Ratten erhielten die untersuchten Produkte in einer ip. Dosis von 80 mg/kg und es wurde zu verschiedenen Zeiten nach Verabreichung (1/2, 1, 2, 3, 4 und 5 Stunden) die Körper- und abdominale Spannung bewertet, wobei Muskelspannung mit jener der Kontrolltiere verglichen wird. Die Ergebnisse von Tabelle 7 zeigen, dass viele Produkte eine

bemerkenswerte Wirkung als Muskelrelaxantien aufweisen, wobei diese Wirkung länger anhält als mit Propofol, das als das Referenzprodukt verwendet wurde.

TABELLE 7. – Muskelrelaxierende Wirkung bei dem IRWIN-Test in Ratten (80 mg/kg, ip.)

Beispiel	% Muskelrelaxation nach:					
	1/2 h	1 h.	2 h.	3 h.	4 h.	5 h.
4	100	100	100	70	33	0
8	100	100	100	0	0	0
16	100	100	100	66	44	0
Propofol	100	100	70	0	0	0

Pharmazeutische Formulierungen

[0068]

1. Injizierbar intramuskulär/intravenös (im/iv):

Beispiel 4	5 mg
Natriumchlorid	q. s.*
HCl 0,1 N oder NaOH 0,1 N	q. s.*
Wasser für Injektion q. s. p.*	3 mL

2. Kapseln

Beispiel 4	0,5 bis 4.0 mg
Kolloidales Siliciumdioxid	0,5 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
Lactose q. s. p.*	100 mg

3. Tabletten

[0069]

Formel A (direktes Pressen)

Beispiel 4	0,5 bis 4.0 mg
Kolloidales Siliciumdioxid	0,5 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
Croscarmellose-Natrium	3,0 mg
Mikrokristalline Cellulose.	60 mg
Lactose q. s. p.*	100 mg

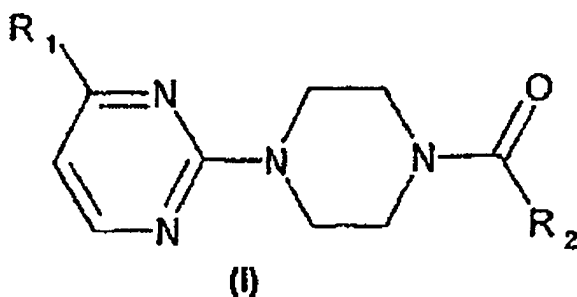
Formel B (Nassgranulierung)

Beispiel 4	0,5 bis 4,0 mg
Kolloidales Siliciumdioxid	0,5 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
Povidon K-30	5,0 mg
Natriumcarboxymethylstärke	5,0 mg
Mikrokristalline Cellulose	20 mg
Lactose q. s. p.*	100 mg

* Anm. des Übersetzers: q. s. = vermutlich "ausreichende Menge"; q. s. p. = vermutlich "ausreichende Menge für"

Patentansprüche

1. Ein Cyanaryl (oder Cyanheteroaryl)-carbonyl-piperazinyl-pyrimidinderivat mit der allgemeinen Formel (I)



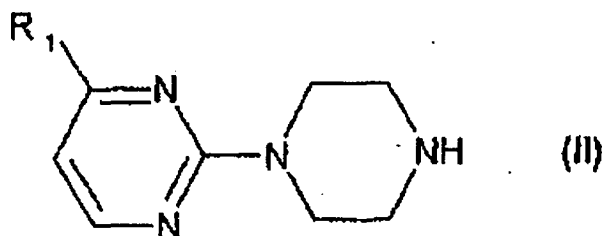
wobei R₁ ein OR₃-Radikal repräsentiert, in dem R₃ ein Radikal repräsentiert, das von einem gesättigten Kohlenwasserstoff mit einer linearen oder verzweigten Kette, mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, abgeleitet ist, und wobei R₂ ein Phenylradikal repräsentiert, das mit zumindest einer Cyangruppe bzw. einem Cyanradikal (-C≡N) substituiert ist, oder ein Radikal aus einem heteroaromatischen Ring aus 5 oder 6 Gliedern, die 1 oder 2 Heteroatome aufweisen, wie beispielsweise Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel, substituiert mit zumindest einem Cyanradikal (-C≡N); und ihre physiologisch akzeptablen Salze.

2. Eine Verbindung mit der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, ausgewählt aus Folgenden:

- [1] 2-[4-(2-cyanobenzoyl)-1-piperazinyl]-4-methoxypyrimidin
- [2] 2-[4-(2-cyanobenzoyl)-1-piperazinyl]-4-methoxypyrimidin-Hydrochlorid
- [3] 2-[4-(2-cyanobenzoyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidin
- [4] 2-[4-(2-cyanobenzoyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidin-Hydrochlorid
- [5] 2-[4-(2-cyanobenzoyl)-1-piperazinyl]-4-propoxypyrimidin
- [6] 2-[4-(2-cyanobenzoyl)-1-piperazinyl]-4-propoxypyrimidin-Hydrochlorid
- [7] 4-butoxy-2-[4-(2-cyanobenzoyl)-1-piperazinyl]pyrimidin
- [8] 4-butoxy-2-[4-(2-cyanobenzoyl)-1-piperazinyl]pyrimidin-Hydrochlorid
- [9] 2-[4-(3-cyano-2-thienylcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-methoxypyrimidin
- [10] 2-[4-(3-cyano-2-thienylcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-methoxypyrimidin-Hydrochlorid
- [11] 2-[4-(3-cyano-2-thienylcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidin
- [12] 2-[4-(3-cyano-2-thienylcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidin-Hydrochlorid
- [13] 2-[4-(3-cyano-2-thienylcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-propoxypyrimidin
- [14] 2-[4-(3-cyano-2-thienylcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-propoxypyrimidin-Hydrochlorid
- [15] 2-[4-(3-cyano-2-pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidin
- [16] 2-[4-(3-cyano-2-pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidin-Monohydrochlorid
- [17] 2-[4-(3-cyano-2-pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-propoxypyrimidin
- [18] 2-[4-(3-cyano-2-pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-propoxypyrimidin-Monohydrochlorid
- [19] 2-[4-(2-cyano-3-pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidin
- [20] 2-[4-(2-cyano-3-pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidin-Monohydrochlorid,
- [21] 2-[4-(4-cyanobenzoyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidin
- [22] 2-[4-(4-cyanobenzoyl)-1-piperazinyl]-4-ethoxypyrimidin-Hydrochlorid

- [23] 2-[4-(3-cyano-2-furylcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-methoxypyrimidin
 [24] 2-[4-(3-cyano-2-furylcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-methoxypyrimidin-Hydrochlorid
 [25] 2-[4-(2-cyano-3-pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-methoxypyrimidin
 [26] 2-[4-(2-cyano-3-pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-methoxypyrimidin-Monohydrochlorid
 [27] 2-[4-(2-cyano-3-pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-propoxypyrimidin
 [28] 2-[4-(2-cyano-3-pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-propoxypyrimidin-Monohydrochlorid
 [29] 4-butoxy-2-[4-(2-cyano-3-pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl]pyrimidin
 [30] 4-butoxy-2-[4-(2-cyano-3-pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl]pyrimidin-Monohydrochlorid
 [31] 2-[4-(3-cyano-2-pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-methoxypyrimidin
 [32] 2-[4-(3-cyano-2-pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-methoxypyrimidin-Monohydrochlorid
 [33] 4-butoxy-2-[4-(3-cyano-2-pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl]pyrimidin
 [34] 4-butoxy-2-[4-(3-cyano-2-pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl]pyrimidin-Monohydrochlorid
 [35] 4-butoxy-2-[4-(3-cyano-2-thienylcarbonyl)-1-piperazinyl]pyrimidin
 [36] 4-butoxy-2-[4-(4-cyano-3-pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl]pyrimidin
 [37] 4-butoxy-2-[4-(3-cyano-4-pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl]pyrimidin
 [38] 4-butoxy-2-[4-(3-cyano-4-pyridylcarbonyl)-1-piperazinyl]pyrimidin-Monohydrochlorid

3. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung mit der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, welches einschließt das zur Reaktionbringen eines Amins mit der allgemeinen Formel (II)

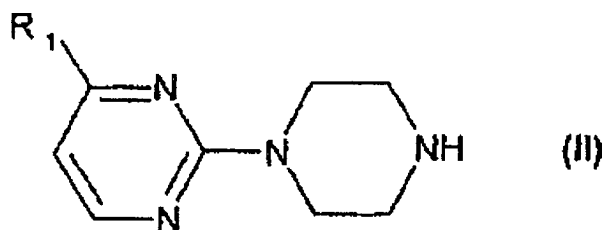


wobei R_1 ein OR_3 -Radikal repräsentiert, in dem R_3 ein Radikal repräsentiert, das von einem gesättigten Kohlenwasserstoff, mit einer linearen oder verzweigten Kette, mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen abgeleitet ist; mit einer Carbonsäure mit der allgemeinen Formel (III) oder mit einem Salz dieser Säure,



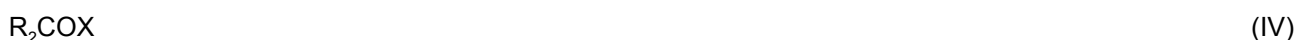
wobei R_2 ein Phenylradikal repräsentiert, das zumindest mit einem Cyanradikal ($-C\equiv N$) substituiert ist, oder ein Radikal eines heteroaromatischen Ringes mit 5 oder 6 Gliedern, substituiert zumindest mit einem Cyanradikal ($-C\equiv N$).

4. Verfahren zum Herstellen einer Verbindung mit der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, welches einschließt das zur Reaktionbringen eines Amins mit der allgemeinen Formel (II)



wobei R_1 ein OR_3 -Radikal repräsentiert, in dem R_3 ein Radikal repräsentiert, das von einem gesättigten Kohlenwasserstoff abgeleitet ist, und zwar mit einer linearen oder verzweigten Kette von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

mit einem Derivat einer Carbonsäure mit der allgemeinen Formel (IV)

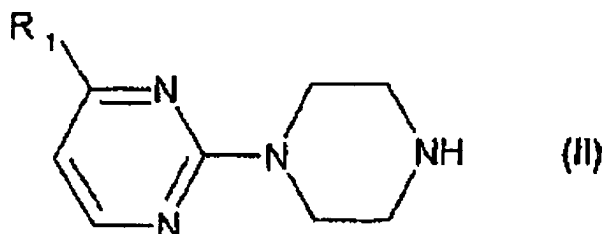


wobei R_2 ein Phenylradikal repräsentiert, das zumindest mit einem Cyanradikal ($-C\equiv N$) substituiert ist, oder ein Radikal eines heteroaromatischen Ringes von 5 oder 6 Gliedern, substituiert zumindest mit einem Cyanradikal ($-C\equiv N$) und

wobei X Folgendes repräsentiert: ein Halogenatom, eine Azidgruppe ($-N_3$), eine 1-imidazolyl-Gruppe, eine $O-CO-R_4$ -Gruppe, in der R_4 ein Alkylradikal von 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder ein Arylradikal repräsentiert,

optional substituiert mit einem oder mehreren Halogenatomen, oder eine OR_5 -Gruppe, in der R_5 eine aromatische Gruppe von ein oder zwei Ringen repräsentiert, die mit einem oder mehr Halogenatomen oder Nitroradikalen substituiert ist, oder ein N-Succinimid.

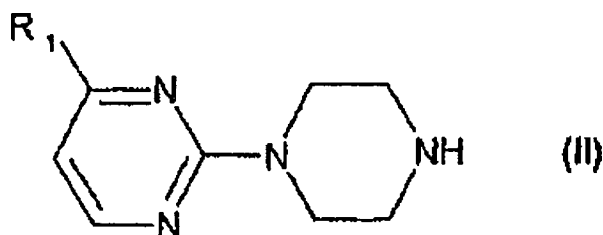
5. Verfahren zum Herstellen einer Verbindung mit der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, wobei R_2 ein Phenylradikal repräsentiert, das zumindest mit einem Cyanradikal ($-C\equiv N$) substituiert ist, welches einschließt das zur Reaktionbringen eines Amins mit der allgemeinen Formel (II)



wobei R_1 ein OR_3 -Radikal repräsentiert, in dem R_3 ein Radikal repräsentiert, das von einem gesättigten Kohlenwasserstoff abgeleitet ist, und zwar mit einer linearen oder verzweigten Kette von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

mit 3-Bromophthalid, um ein Aldehyd zu erhalten, was zur Reaktion gebracht wird mit Hydroxylamin oder einem Salz davon, um ein Oxim zu ergeben, welches (i) in Reaktion mit einem Dehydratisierungsreagens gebracht wird in Gegenwart von $Cu(II)$ -Ionen, oder (ii) acyliert wird mit Acetanhydrid bzw. Essigsäureanhydrid oder mit Trifluoressigsäureanhydrid und mit einer organischen oder anorganischen Base behandelt wird.

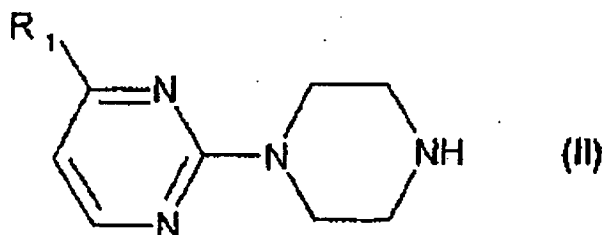
6. Verfahren zum Herstellen einer Verbindung mit der allgemeinen Formel (i) gemäß Anspruch 1, wobei R_2 ein Phenylradikal repräsentiert, das zumindest mit einem Cyanradikal ($-C\equiv N$) substituiert ist, oder ein Pyridylradikal, das zumindest mit einem Cyanradikal ($-C\equiv N$) substituiert ist, welches einschließt das zur Reaktionbringen eines Amins mit der allgemeinen Formel (II),



wobei R_1 ein OR_3 -Radikal repräsentiert, in dem R_3 ein Radikal repräsentiert, das von einem gesättigten Kohlenwasserstoff abgeleitet ist, und zwar mit einer linearen oder verzweigten Kette von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

mit Phthalsäureanhydrid, Phthalsäure, 2,3-Pyridindicarbonsäureanhydrid oder 2,3-Pyridindicarbonsäure, um eine Säure zu ergeben, die mit einem Carbonyl-Gruppen-Aktivierungsreagens zur Reaktion gebracht wird und später mit Ammoniak, um ein Amid zu erhalten, welches mit einen Dehydrierungsreagens zur Reaktion gebracht wird.

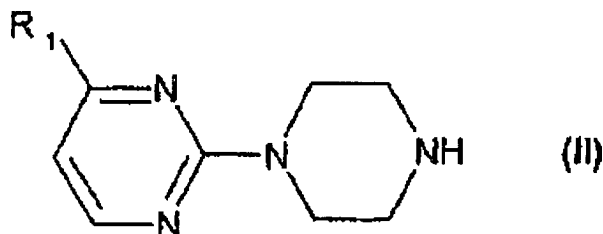
7. Verfahren zum Herstellen einer Verbindung mit der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, wobei R_2 ein Phenylradikal repräsentiert, das zumindest mit einem Cyanradikal ($-C\equiv N$) substituiert ist, oder ein Pyridylradikal, das zumindest mit einem Cyanradikal ($-C\equiv N$) substituiert ist, welches einschließt das zur Reaktionbringen eines Amins mit der allgemeinen Formel (II),



wobei R_1 ein OR_3 -Radikal repräsentiert, in dem R_3 ein Radikal repräsentiert, das von einem gesättigten Kohlenwasserstoff abgeleitet ist, und zwar mit einer linearen oder verzweigten Kette von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

mit Monomethyl-Phthalat oder mit 2-Methoxycarbonyl-Nicotinsäure, gefolgt von einer Hydrolyse des Esters, der zuvor gebildet wurde, um eine Säure zu erhalten, die mit einem Carbonyl-Gruppen-Aktivierungsreagens zur Reaktion gebracht wird, und später mit Ammoniak, um ein Amid zu erhalten, welches mit einem Dehydrierungsreagens zur Reaktion gebracht wird.

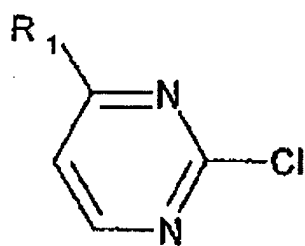
8. Verfahren zum Herstellen einer Verbindung mit der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, wobei R_2 eine Cyanthienyl- oder Cyanfuryl-Radikal repräsentiert, welches einschließt das zur Reaktionbringen eines Amins mit der allgemeinen Formel (II),



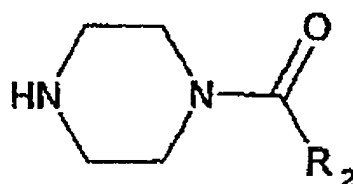
wobei R_1 ein OR_3 -Radikal repräsentiert, in dem R_3 ein Radikal repräsentiert, das von einem gesättigten Kohlenwasserstoff abgeleitet ist, und zwar mit einer linearen oder verzweigten Kette von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

mit 1,1'-carbonyldiimidazol und dem Produkt, das erhalten wird, wenn es mit dem mit Lithium versetzten Derivat von 3-Cyanothiophen oder 3-Cyanfuran zur Reaktion gebracht wird.

9. Verfahren zum Herstellen einer Verbindung mit der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, welches einschließt ein zur Reaktionbringen eines Derivates von Chloropyrimidin mit der allgemeinen Formel (XVIII) mit einem Derivat von Piperazin mit der allgemeinen Formel (XIX),



(XVIII)



(XIX)

wobei R_1 ein OR_3 -Radikal repräsentiert, in dem R_3 ein Radikal repräsentiert, das von einem gesättigten Kohlenwasserstoff abgeleitet ist, und zwar mit einer linearen oder verzweigten Kette von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, und wobei R_2 ein Phenylradikal repräsentiert, das mit zumindest einem Cyanradikal ($-C\equiv N$) substituiert ist, oder ein Radikal aus einem heteroaromatischen Ring aus 5 oder 6 Gliedern, substituiert mit zumindest einem Cyanradikal ($-C\equiv N$).

10. Verfahren zum Herstellen der physiologisch akzeptablen Salze der Verbindungen mit der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, was das in Reaktionbringen einer Verbindung mit der allgemeinen Formel (I) mit einer Mineralsäure oder einer organischen Säure in einem geeigneten Lösungsmittel umfasst.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich zu einem pharmazeutisch akzeptablen Bindemittel mindestens eine Verbindung mit der allgemeinen Formel (I) oder eines ihrer physiologisch akzeptablen Salze, gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 oder 2 enthält.

12. Verwendung einer Verbindung mit der allgemeinen Formel (I) oder ihrer pharmazeutisch akzeptablen Salze, gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 oder 2, zur Bereitung eines Medikaments, welches auf das zentrale Nervensystem von Säugetieren, einschließlich des Menschen, einwirkt.

13. Verwendung einer Verbindung mit der allgemeinen Formel (I) oder ihrer pharmazeutisch akzeptablen Salze, gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 oder 2, zur Bereitung eines Medikaments mit der Wirkung als ein Sedativum, Anticonvulsivum, Analgetikum, Muskelrelaxans, Antitussivum, Anxiolytikum, Antipsychotikum, Antidepressivum, als Mittel gegen zerebrale Ischämie, als Antimigränemittel, bei Schlafstörungen, bei neurode-

generativen Erkrankungen, bei Wahrnehmungsstörungen und Alzheimer Erkrankung, als Hypnotikum oder allgemeines Anästhetikum bei Säugetieren, einschließlich dem Menschen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen