

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 462

(13) Druh dokumentu: **A3**

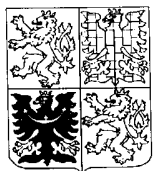
(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 495/14

A 61 K 31/4365

A 61 P 25/00

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **23.07.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **08.08.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/19734444**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.05.2000**
(Věstník č. 5/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/04633**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/07711**

/(C 07 D 495/14, C 07 D 333:00)

(71) Přihlašovatel:

BASF AKTIENGESELLSCHAFT,
Ludwigshafen, DE;

(72) Původce:

Steiner Gerd, Kirchheim, DE;
Dullweber Uta, Frankenthal, DE;
Starck Dorothea, Ludwigshafen, DE;
Bach Alfred, Heidelberg, DE;
Wicke Karsten, Altrip, DE;
Teschendorf Hans-Jürgen, Dudenhofen, DE;
Garcia-Ladona Xavier, Kandel, DE;
Emling Franz, Ludwigshafen, DE;

(74) Zástupce:

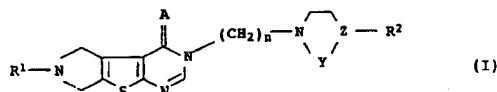
Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
120 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

3-Substituované 3,4,5,7-tetrahydropyrrolo[3',4':4,5]thieno-[2,3-d]pyrimidinové deriváty, jejich příprava a použití

(57) Anotace:

3,4,5,7-tetrahydropyrrolo [3', 4': 4,5]thieno[2,3-d]pyrimidinové deriváty obecného vzorce I substituované v poloze 3, ve kterém mají substituenty význam popsány v textu, jejich příprava a použití jako léků.



3-Substituované 3,4,5,7-tetrahydropyrrolo[3',4':4,5]thieno-
[2,3-d]pyrimidinové deriváty, jejich příprava a použití

Oblast techniky

Tento vynález se týká 3,4,5,7-tetrahydropyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidinových derivátů substituovaných v poloze 3, jejich přípravy a použití pro přípravu účinných složek léků.

Dosavadní stav techniky

Klasická antidepresiva a novější selektivní inhibitory opětovného zachycení serotoninu (SSRIs), vykazují svůj antidepresivní účinek mimo jiné inhibicí aktivního opětovného zachycení transmitteru do presynaptických nervových zakončení. Tento případ antidepresivního účinku má naneštěstí svůj nástup až po léčbě trvající alespoň 3 týdny a navíc 30 % pacientů je rezistentních na léčbu.

Blokáda presynaptických autoreceptorů serotoninu zvyšuje zrušením negativní vazby uvolňování serotoninu a tím dochází k náhlému zvýšení koncentrace přenašeče v synaptické mezeře. Tento vzrůst koncentrace přenašeče se považuje za princip antidepresivního působení. Tento mechanismus působení se liší od dříve popisovaných antidepresiv, které aktivují presynaptické i somatodendritické autoreceptory a tak způsobují zpožděný nástup působení až po desenzibilizaci těchto autoreceptorů. Přímá blokáda autoreceptorů obchází toto působení.

Podle současných znalostí je presynaptický serotoninový receptor podtypu 5-HT_{1B} [Fink a kol., Arch. Pharmacol. 352, 451 (1995)]. Selektivní blokáda antagonisty 5-HT_{1B}/D zvyšuje

uvolňování serotoninu v mozku: G. W. Price a kol., Behavioural Brain Research 73, 79-82 (1996), P. H. Hutson a kol., Neuropharmacology 34, 383-392 (1995).

Je však překvapením, že selektivní antagonist 5-HT_{1B}, GR 127 935, snižuje uvolňování serotoninu v kůře po systémovém podání. Jedním výkladem může být stimulace somatodendritických receptorů 5-HT_{1A} v oblasti dělicí čáry uvolňovaným serotoninem, která inhibuje rychlost rychlých pulzů serotonergních neuronů a tím i sekreci serotoninu [M. Skingle a kol., Neuropharmacology 34, 377-382, 393-402 (1995)].

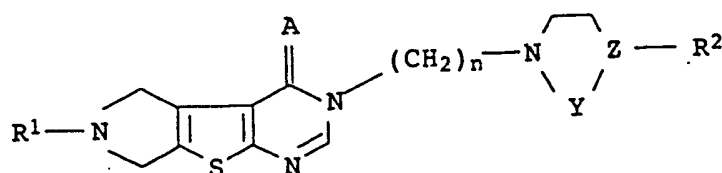
Jedna ze strategií pro obcházení inhibičních účinků v serotonergních oblastech původu se tedy zaměřuje na blokádu presynaptických receptorů 5-HT_{1B}. Tuto hypotézu lze podpořit pozorováním, že účinek paroxetinu na uvolňování serotoninu v bazálním jádře dělicí čáry krysy se posiluje antagonistou receptorů 5-HT_{1B}, GR 127 935 [Davidson a Stamford, Neuroscience Letts., 188, 41 (1995)].

Druhá strategie zahrnuje blokádu obou typů autoreceptorů, zejména receptorů 5-HT_{1A} pro zvýšení neuronových pulzů a receptorů 5-HT_{1B} pro zvýšení terminálního uvolňování serotoninu [Starkey a Skingle, Neuropharmacology 33, 393 (1994)].

Antagonisté 5-HT_{1B/D} samotné nebo spojené se složkou antagonistickou vůči receptoru 5-HT_{1A} by tedy měly způsobovat větší vzrůst uvolňování serotoninu v mozku a mohly by proto přinášet výhody při léčení deprese a příbuzných psychologických poruch.

Podstata vynálezu

Nyní se zjišťuje, že 3,4,5,7-tetrahydropyrrolo[3',4':4,5]-thieno[2,3-d]pyrimidinové deriváty substituované v poloze 3 obecného vzorce I



(I)

ve kterém

R¹ je atom vodíku, C₁-C₄ alkylová skupina, acetylová skupina, fenylová skupina, fenylová-(C₁-C₄ alkylová) skupina, ve které je aromatický kruh nesubstituovaný nebo substituovaný atomem halogenu, C₁-C₄ alkylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, C₁-C₄ alkoxy skupinou, aminoskupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou nebo C₁-C₃ alkylkarboxylátová skupina.

R² je fenylová skupina, pyridylová skupina, pyrimidinová skupina nebo pyrazinylová skupina, která je nesubstituovaná nebo monosubstituovaná či disubstituovaná atomem halogenu, C₁-C₄ alkylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxy skupinou, hydroxylovou skupinou, C₁-C₄ alkoxy skupinou, aminoskupinou, monomethylaminoskupinou, dimethylaminoskupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou a tato

skupina R^2 může být kondenzovaná s benzenovým jádrem, které může být monosubstituované či disubstituované atomy halogenu, C_1 - C_4 alkylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, C_1 - C_4 alkoxyskupinou, aminoskupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou a může obsahovat 1 atom dusíku nebo může být kondenzované s pětičlenným či šestičlenným kruhem, který může obsahovat 1 až 2 atomy kyslíku.

- A je skupina NH nebo atom kyslíku,
- Y je skupina CH_2 , CH_2-CH_2 , $CH_2-CH_2-CH_2$ nebo CH_2-CH ,
- Z je atom dusíku, atom uhlíku nebo skupina CH, kde spojením mezi Y a Z může být též dvojná vazba a
- n je 2, 3 nebo 4,

nebo jejich fyziologicky tolerované soli, mají cenné farmakologické vlastnosti.

Zvláště preferované sloučeniny jsou ty, ve kterých

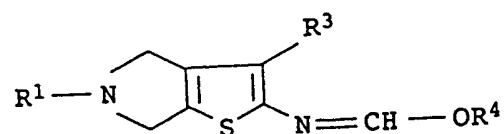
- R^1 je atom vodíku, ethylová skupina, ethylkarboxylatová skupina,
- R^2 je o-methoxyfenylová skupina, 1-naftylová skupina, 2-methoxy-1-naftylová skupina, 2-methyl-1-naftylová skupina
- A je atom kyslíku

Y je skupina $\text{CH}_2\text{-CH}_2$

Z je atom dusíku

n je 2 a 3.

Sloučenina obecného vzorce I se může připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce II



(II)

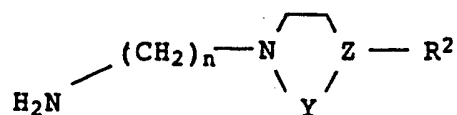
ve které

R¹ má význam popsany výše,

R³ je kyanoskupina nebo ($\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl)-karboxylatová skupina a

R⁴ je $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkylová skupina

s primárním aminem obecného vzorce III



(III)

ve kterém

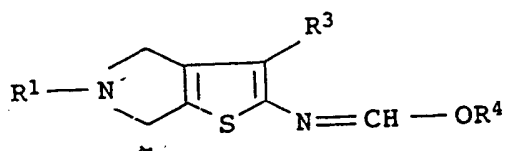
R^2 má význam popsany výše

a převedením sloučeniny získané tímto způsobem, pokud je to vhodné, na adiční sůl s fyziologicky tolerovanou kyselinou.

Tato reakce se vhodným způsobem provádí v některém inertním organickém rozpouštědle, zejména v některém nižším alkoholu, např. v methanolu či ethanolu nebo v nasyceném cyklickém etheru, zejména v tetrahydrofuranu nebo dioxanu.

Tato reakce se zpravidla provádí při teplotách 20 až 110 °C, zejména od 60 do 90 °C a obecně se ukončí v průběhu 1 až 10 h.

Nebo se sloučenina obecného vzorce II



(II)

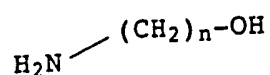
ve které

R¹ má výše popsaný význam,

R³ je kyanoskupina nebo (C₁-C₃ alkyl)-karboxylatová skupina a

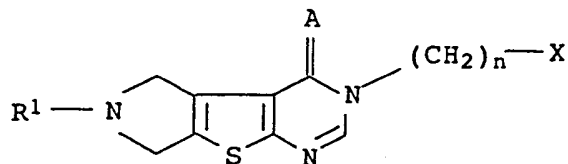
R⁴ je C₁-C₃ alkylová skupina,

ponechá reagovat s primárním aminoalkoholem obecného vzorce IV



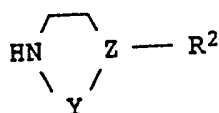
(IV)

v inertním rozpouštědle, přednostně v alkoholu, jako je ethanol, při teplotách od 60 do 120 °C pro obdržení produktu cyklizace V (X=OH)



(V)

který se následně převede halogenačním činidlem, např. thionylchloridem nebo kyselinou bromovodíkovou v některém organickém rozpouštědle, jako je halogenovaný uhlovodík nebo bez rozpouštědla při teplotě místnosti až 100 °C na odpovídající halogenderivát V (X=Cl, Br). Konečně se ponechá halogenderivát obecného vzorce V (X=Cl, Br) reagovat s aminem obecného vzorce VI



(VI)

ve kterém

Y, Z a R² mají významy popsané výše,

s obdržení nového konečného produktu obecného vzorce I. Tato reakce se nejlépe uskutečňuje v některém inertním organickém rozpouštědle, přednostně v toluenu či xylenu, za přítomnosti některé báze, např. uhličitanu draselného nebo hydroxidu draselného při teplotách od 60 °C do 150 °C.

Sloučenina obecného vzorce I se může buď získat překrystalováním z konvenčních organických rozpouštědel, přednostně z nižšího alkoholu, jako je ethanol, nebo vyčistit sloupcovou chromatografií.

Volný 3,4,5,7-tetrahydropyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]-pyrimidinový derivát obecného vzorce I substituovaný v poloze 3 lze převést konvenčním způsobem na kyselou adiční sůl v

roztoku obsahujícím stechiometrické množství příslušné kyseliny. Příklady farmaceuticky přijatelných kyselin jsou kyselina chlorovodíková, kyselina fosforečná, kyselina sírová, kyselina methansulfonová, kyselina sulfamová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina štavelová, kyselina vinná nebo kyselina citronová.

Tento vynález se též týká léčivých prostředků obsahujících sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmakologicky přijatelnou kyselou adiční sůl jako účinnou složku navíc ke konvenčním pomocným látkám či zředovacím látkám a použití této sloučeniny pro potlačování onemocnění.

Tato sloučenina se může podávat konvenčním způsobem - perorálně či parenterálně, intravenózně či intramuskulárně.

Dávkování závisí na stáří, stavu a hmotnosti nemocného a na způsobu podávání. Denní dávka účinné složky je zpravidla od zhruba 1 do 100 mg/kg tělesné hmotnosti při perorálním podávání a od 0,1 do 10 mg/kg tělesné hmotnosti při parenterálním podávání. Tato sloučenina se může užívat v konvenčních pevných či kapalných farmaceutických formách, např. v nepotahovaných tabletách nebo v tabletách potahových filmem, v tobolkách, v prášcích, granulích, čípcích, roztocích, mastích, krémech nebo sprejích. Ty se připravují konvenčním způsobem. Účinné látky se mohou pro tento účel zpracovávat spolu s konvenčními farmaceutickými pomocnými látkami, jako jsou tabletovací pojiva, prostředky pro zvětšení objemu, konzervační látky, rozvolňovadla, regulátory tečení, plastifikátory, smáčedla, dispergační prostředky, emulgátory, rozpouštědla, prostředky zpomalující uvolňování, antioxidační prostředky a/nebo hnací plyny (viz. H. Sucker a kol., : Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag,

Stuttgart, 1978). Formy pro podávání obdržené tímto způsobem normálně obsahují od 1 do 99 hmotnostních % účinné látky.

Látky obecného vzorce II až VI požadované jako výchozí materiály pro přípravu sloučenin jsou známe nebo se mohou připravit syntetickými způsoby popsanými v literatuře z příslušných výchozích látek [F. Sauter a P. Stanetty, Monatsch. Chem. 106, 1111-1116 (1975), K. Gewald a kol., Chem. Ber. 99, 94-100 (1966), DE patentová přihláška 196 36769 7)].

Popisované sloučeniny mají vysokou afinitu k receptorům serotoninu 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} a 5-HT_{1A}. Afinita k těmto receptorům je navíc zhruba stejná nebo alespoň stejného řádu. Dále některé z těchto sloučenin vykazují dobrou inhibici opětovného zachycení serotoninu, což je princip uplatňovaný u většiny antidepresiv.

Tyto sloučeniny jsou vhodné jako léky pro léčení patologických stavů, ve kterých je koncentrace serotoninu snížena a ve kterých je žádoucí součástí léčby specifické blokování aktivity presynaptických receptorů 5-HT_{1B}, 5-HT_{1A} a 5-HT_{1D} bez značného současného ovlivnění jiných receptorů. Příkladem patologického stavu tohoto typu je deprese.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být prospěšné pro léčení poruch nálad původu centrální nervové soustavy, jako jsou sezónní afektivní poruchy a dystymie. Ty též zahrnují úzkostné stavy, jako je generalizovaná úzkost, panické záchvaty, sociofobie, obsedantní kompulsivní neurózy a posttraumatické stresové symptomy, poruchy paměti včetně demencí, amnézií a ztráty paměti ve stáří a psychogenní poruchy jídla, jako je anorexia nervosa a

bulimia nervosa.

Tyto sloučeniny mohou být dále prospěšné při léčení endokrinních poruch, jako je hyperprolaktinémie a pro léčení vasospasmů (zejména mozkových cév), hypertenze a gastrointestinálních poruch spojených s poruchami motility a sekrece. Další oblast použití zahrnuje sexuální poruchy.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady slouží pro ilustraci tohoto vynálezu.

A Příprava výchozích látek

a) 2-Amino-3,5-dikarbethoxy-4,6-dihydrothieno[3,2-c]pyrrol

16,1 ml (150 mmol) ethylkyanoacetatu a 4,8 g (150 mmol) práškové síry se přidá k 23,6 g (150 mmol) ethylesteru 3-pyrrolidinon-1-karboxylové kyseliny [Kuhn, Oswald: Chem. Ber. 89, 1435 (1956)] v 60 ml ethanolu a poté se po kapkách přidává za účinného míchání a pod dusíkovou atmosférou 15,6 ml (112 mmol) triethylaminu. Směs se ponechá míchat při teplotě místnosti přes noc. Zbytek po odpaření směsi se rozpustí v 70 ml ethylacetatu a ponechá se krystalovat za míchání. Po ochlazení se krystaly odfiltrují za odsávání a promyjí se malým množstvím chladného ethylacetatu. Získá se 13,2 g (31 %) produktu o teplotě tání 154 až 156 °C.

b) 2-Ethoxymethylenamino-3,5-dikarbethoxy-4,6-dihydrothieno[3,2-c]pyrrol

0,3 ml acetanhydridu se přidá k 1,4 g (4,8 mmol) 2-amino-3,5-dikarbethoxy-4,6-dihydrothieno[3,2-c]pyrrolu ve 14 ml triethylorthoformiatu a vaří se pod zpětným chladičem pod atmosférou dusíku po dobu 1 h. Směs se poté úplně odpaří v rotační odparce při 80 °C. Získá se 1,6 g (99 %) surového produktu ve formě viskózní olejovité kapaliny, která je dostatečně čistá pro další reakce.

c) 3-(2-Hydroxyethyl)-6-karbethoxy-3,4,5,7-tetrahydropyrrolo-[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

13 ml (215 mmol) ethanolaminu se přidá k 15,5 g (46 mmol) 2-ethoxymethylenamino-3-karboethoxy-5-ethyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinu ve 250 ml ethanolu a vaří se pod zpětným chladičem po dobu 3 h. Poté se směs ponechá ochladit a míchá se v ledové lázni. Vysrážená jemná tuhá látka se odfiltruje za odsávání a promyje se chladným ethylacetatem. Získá se 5,5 g (36 %) světlehnědého produktu. Teplota tání je 243 až 245 °C.

d) 3-(2-Chlorethyl)-6-karbethoxy-3,4,5,7-tetrahydropyrrolo-[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

5,5 g (17,8 mmol) 3-(2-hydroxyethyl)-6-ethyl-3,4,5,6,7-hexahydropyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-onu v 50 ml 1,2-dichlorethanu se vaří pod zpětným chladičem (pomalé rozpouštění) a poté se po kapkách přidávají 2 ml (27 mmol) thionylchloridu v 10 ml 1,2-dichlorethanu. Směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 1 h a poté se odpaří a míchá v malém množství dichlormethanu a tuhá látka se oddělí filtrací za odsávání. Získá se 5,4 g (92 %) produktu, který je dostatečně čistý pro další reakce. Teplota tání je 169 až 171 °C.

e) N-(1-Naftyl)piperazin

83,2 g (966 mmol) piperazinu, 38,0 g (339 mmol) kalium-terc.butoxidu a 50,0 g (241 mmol) 1-bromnaftalenu se přidá ke směsi 5,4 g (24,2 mmol) octanu palladnatého a 14,7 g (48,3 mmol) tri-o-tolylfosfinu v 500 ml xylenu a směs se vaří pod zpětným hladičem za energického míchání pod atmosférou dusíku po dobu 10 h. Poté se směs zředí methylenchloridem, nerozpustné zbytky se odfiltrují a filtrát se odpaří. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, mobilní fáze tetrahydrofuran/methanol/hydroxid amonný 85/13/2). Získá se 21,5 g (42 %) produktu o teplotě tání 84 až 86 °C.

f) N-(2-Methyl-1-naftyl)piperazin

14,7 g (82,7 mmol) bis(2-chlorethyl)aminhydrochloridu se přidá k 13,0 g (82,7 mmol) 1-amino-2-methylnaftalenu ve 100 ml chlorbenzenu a směs se vaří pod zpětným chladičem pod atmosférou dusíku po dobu 90 h. Získaná směs se poté odpaří a rozdělí mezi methylenchlorid a vodu při pH 9 a organická fáze se vysuší a odpaří. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, mobilní fáze tetrahydrofuran/methanol/hydroxid amonný 85/13/2). Získá se 11,6 g (62 %) produktu.

g) 4-Piperazin-1-ylisochinolin

4,51 g (21,7 mmol) 4-bromisochionolinu, 4,65 g (25,0 mmol) terc.butyl-(piperazin-N-karboxylatu), 0,1 g (0,11 mmol) tris(dibenzylidenaceton)dipalladia, 0,11 g (0,18 mmol) 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftylu a 2,92 g (30,4 mmol) natrium-terc.butoxidu se smíchá s 50 ml toluenu a směs

se míchá při teplotě 75 °C po dobu 2 h. Reakční směs se přidá do směsi led/chlorid sodný a extrahuje se ethylacetatem, organická fáze se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří na rotační odparce. Produkt se získá krystalizací a zfiltruje se za odsávání a promyje pentanem. Obdrží se 5,5 g (81 %) piperazinu chráněného Boc (teplota tání 111 °C). 5,2 g (16,6 mmol) této látky se vyjme 17 ml dichlormethanu a při 0 °C se pomalu přidá 17 ml (0,22 mmol) kyseliny trifluoroctové. Směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 4 h, vylije se do směsi ledu a vody a extrahuje dichlormethanem. Vodná fáze se zfiltruje, zalkalizuje a extrahuje dichlormethanem. Vysušení síranem sodným a podstatné odpaření rozpouštědla s následným zředěním diethyletherem a vysrážením hydrochloridu chlorovodíkem v etherovém prostředí poskytuje 3,2 g (67 %) produktu o teplotě tání 293 až 294 °C.

Další piperazinové deriváty (viz příklady), které nejsou známe z literatury (viz též patentová přihláška DE 19636769 7) se připraví jako v případech e), f) a g).

B Příprava konečných produktů

Příklad 1

3,4,5,7-Tetrahydro-6-karbethoxy-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)-1-piperazinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

1,1 g (4,8 mmol) 1-(2-aminoethyl)-4-(2-methoxyfenyl)-piperazinu se přidá k 1,6 g (4,8 mmol) 2-ethoxymethylenamino-3,5-dikarbethoxy-4,6-dihydrothieno[3,2-c]pyrrolu ve 25 ml

ethanolu a směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 2 h. Reakční směs se poté odpaří na rotační odparce a surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, mobilní fáze methylenchlorid/methanol 96/4). Po rekrytalizaci z ethylacetatu se získá 1,1 g (47 %) produktu o teplotě tání 153 až 155 °C.

Příklad 2

3,4,5,7-Tetrahydro-6-karbethoxy-3-[2-(4-naft-1-ylhexahydro-1,4-diazepin-1-yl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

0,7 g (3,0 mmol) N-(2-methoxy-1-naftyl)piperazinu a 0,5 g (3,6 mmol jemně práškovaného uhličitanu draselného se přidá k 1,0 g (3,0 mmol) 3-(2-chlorethyl)-6-karbethoxy-3,4,5,7-tetrahydropyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-onu ve 40 ml a vaří se pod zpětným chladičem pod atmosférou dusíku po celkovou dobu 70 h. Směs se poté odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozdělí při pH 10 mezi methylenchlorid a vodu. Organická fáze se vysuší a odpaří a poté se surový produkt vyčistí MPLC (mobilní fáze methanol/dichlormethan). Vysrážením chlorovodíkem v prostředí etheru z roztoku produktu v acetonu se obdrží 0,6 g (38 %) hydrochloridu o teplotě tání 160 °C (s rozkladem).

Příklad 3

3,4,5,7-Tetrahydro-3-[2-(4-(1-naftyl)-1-piperaziny)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x 2 H₂O

9,4 g (18,7 mmol 3,4,5,7-tetrahydro-6-karbethoxy-

3-[2-(4-(1-naftyl)-1-piperazinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-onu se přivede do směsi 80 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 80 ml vody a směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 7 h. Reakční směs se nalije do ledové vody, pH se upraví na 10 koncentrovaným roztokem hydroxidu sodného a provede se dvakrát extrakce methylenchloridem. Organická fáze se vysuší a odpaří a surový produkt se poté vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, mobilní fáze methylenchlorid/methanol 90/10). Oddělí se 2,4 g (30 %) produktu, který se rozpustí v ethylacetatu a převede na hydrochlorid o teplotě tání 288 až 290 °C (s rozkladem).

Příklad 4

3,4,5,7-Tetrahydro-6-ethyl-3-[2-(4-(1-naftyl)-1-piperazinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x 3 H₂O

0,68 ml (8,5 mmol) jodethanu a 0,5 g (3,5 mmol) jemně práškového uhličitanu draselného se přidá k 1,5 g (3,5 mmol) 3,4,5,7-tetrahydro-3-[2-(4-(1-naftyl)-1-piperazinyl)ethyl]-pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]-pyrimidin-4-onu ve 30 ml tetrahydrofuranu a směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 3 h. Směs se poté vylije do směsi ledu a vody, pH se upraví na 9 hydroxidem amonným a provede se dvakrát extrakce methylenchloridem. Organická fáze se vysuší a odpaří a poté se surový produkt vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, mobilní fáze methylenchlorid/methanol 95/5). 0,4 g (25 %) produktu se izoluje a rozpustí v ethylacetatu a převede na hydrochlorid o teplotě tání 202 až 204 °C (s rozkladem).

Příklad 5

3,4,5,7-Tetrahydro-6-acetyl-3-[2-(4-(1-naftyl)-1-piperaziny)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]-pyrimidin-4-on

Příklad 6

3,4,5,7-Tetrahydro-6-benzyl-3-[2-(4-(1-naftyl)-1-piperaziny)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]-pyrimidin-4-on

Příklad 7

3,4,5,7-Tetrahydro-6-(4-chlorfenyl-2-ethyl)-3-[2-(4-(1-naftyl)-1-piperaziny)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]-thieno[2,3-d]-pyrimidin-4-on

Následující látky lze připravit jako v příkladech 1 až 7.

8. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karbethoxy-3-[2-(4-(1-naftyl)-1-piperaziny)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]-pyrimidin-4-on, teplota tání 190 až 192 °C.
9. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karbethoxy-3-[2-(4-(2-methyl-1-naftyl)-1-piperaziny)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
10. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karbethoxy-3-[2-(4-(2-methoxy-1-naftyl)-1-piperaziny)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
11. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karbethoxy-3-[2-(4-pyrimidin-2-yl-1-piperaziny)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]py-

rimidin-4-on, teplota tání 166 °C

12. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karbethoxy-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl-1-piperidinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
13. 3,4,5,7-Tetrahydro-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)-1-piperazinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
14. 3,4,5,7-Tetrahydro-3-[2-(4-naftyl-1-ylhexahydro-1,4-diazepin-1-yl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
15. 3,4,5,7-Tetrahydro-3-[2-(4-(2-methylfenyl)-1-piperazinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
16. 3,4,5,7-Tetrahydro-3-[2-(4-tetralin-5-yl-1-piperazinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
17. 3,4,5,7-Tetrahydro-3-[2-(4-indan-1-yl-1-piperazinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
18. 3,4,5,7-Tetrahydro-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)-3,4-dehydro-1-piperidinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
19. 3,4,5,7-Tetrahydro-3-[2-(4-naftyl-1-yl-1-piperidinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

00:00:00

20. 3,4,5,7-Tetrahydro-3-[2-(4-(2-methoxy-1-naftyl-3,4-dehydro-1-piperidinyl)ethyl)pyrrolo[3',4':4,5]-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
21. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-ethyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)-1-piperazinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]-pyrimidin-4-on
22. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-ethyl-3-[2-(4-(2,3-dimethylfenyl)-1-piperazinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
23. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-ethyl-3-[2-(2-chlorfenyl)-1-piperazinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
24. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-ethyl-3-[2-(4-pyrimidin-2-yl-1-piperazinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
25. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-ethyl-3-[2-(4-pyrid-2-yl-1-piperazinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
26. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-ethyl-3-[2-(4-chinol-2-yl-1-piperazinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
27. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-ethyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)-1-piperidinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
28. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-ethyl-3-(3,4-pyrimidin-2-yl-1-

08.02.00

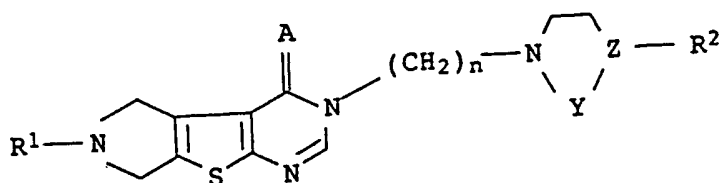
- piperazinyl)propyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno-
[2,3-d]pyrimidin-4-on
29. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-methyl-3-[2-(4-(3-trifluormethyl-
fenyl)-1-piperazinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]-
thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
30. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-methyl-3-[2-(4-(2-kyanofenyl)-1-
-piperazinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno-
[2,3-d]pyrimidin-4-on
31. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-methyl-3-[2-(4-isochinol-4-yl-1-
-piperazinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno-
[2,3-d]pyrimidin-4-on
32. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-methyl-3-[2-(4-naftyl-1-yl-3,4-
-dehydro-1-piperidiny)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno-
[2,3-d]pyrimidin-4-on
33. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-acetyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)-
-1-piperazinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno-
[2,3-d]pyrimidin-4-on
34. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-acetyl-3-[2-(4-(2-methyl-1-
-naftyl)-1-piperazinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno-
[2,3-d]pyrimidin-4-on
35. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-benzyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)-1-
-piperazinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno-
[2,3-d]pyrimidin-4-on
36. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-(4-nitrofenyl-2-ethyl)-3-[2-(4-(1-
-naftyl)-1-piperazinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno-

[2,3-d]pyrimidin-4-on

37. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-(4-aminobenzyl)-3-[2-(4-(2-methyl-1-naftyl)-1-piperazinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
38. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karbethoxy-3-[2-(4-(2-methylfenyl)-1-piperazinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 152 °C.
39. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karbethoxy-3-[2-(4-(2-chlorfenyl)-1-piperazinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 172 °C.
40. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karbethoxy-3-[2-(4-(2-fenyl-1-piperidinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
41. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karbethoxy-3-[2-(4-(2-naft-1-yl-1-piperidinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
42. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karbethoxy-3-[2-(4-(2-naft-1-yl-3,4-dehydro-1-piperidinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
43. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karbethoxy-3-[3-(4-(2-kyanofenyl)-1-piperazinyl)propyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 190 °C.
44. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karbethoxy-3-[2-(4-indan-4-yl-1-piperazinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 149 °C

PATENTOVÉ NÁROKY

1. 3,4,5,7-tetrahydropyrrolo[3',4':4,5]-thieno[2,3-d]-pyrimidinový derivát obecného vzorce I substituovaný v poloze 3



(I)

ve kterém

- R¹** je atom vodíku, C₁-C₄ alkylová skupina, acetylová skupina, fenylo-(C₁-C₄ alkylová) skupina, ve které je aromatický kruh nesubstituovaný nebo substituovaný atomem halogenu, C₁-C₄ alkylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, C₁-C₄ alkoxy skupinou, aminoskupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou, nebo C₁-C₃ alkylkarboxylátová skupina,
- R²** je fenylová skupina, pyridylová skupina, pyrimidinylová skupina nebo pyrazinylová skupina, která je nesubstituovaná nebo monosubstituovaná či disubstituovaná atomy halogenu, C₁-C₄ alkylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, hydroxylovou skupinou, C₁-C₄ alkoxy skupinou, aminoskupinou, monomethylaminoskupinou, dimethylaminoskupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou a tato

skupina R^2 může být kondenzovaná s benzenovým jádrem, které může být monosubstituované či disubstituované atomy halogenu, C_1 - C_4 alkylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, C_1 - C_4 alkoxy skupinou, aminoskupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou a může obsahovat 1 atom dusíku nebo může být kondenzovaná s pětičlenným či šestičlenným kruhem, který může obsahovat 1-2 atomy kyslíku,

- A je skupina NH nebo atom kyslíku,
- Y je skupina CH_2 , CH_2-CH_2 , $CH_2-CH_2-CH_2$ nebo CH_2-CH ,
- Z je atom dusíku, atom uhlíku nebo skupina CH, kde spojením mezi Y a Z může být též dvojná vazba, a
- n je 2, 3 nebo 4,

nebo jeho fyziologicky tolerované soli.

2. Sloučenina podle nároků 1,

ve které

- R^1 je atom vodíku, ethylová skupina, ethylkarboxylatová skupina,
- R^2 je o-methoxyfenylová skupina, 1-naftylová skupina, 2-methoxy-1-naftylová skupina, 2-methyl-1-naftylová skupina,
- A je atom kyslíku,

Y je skupina $\text{CH}_2\text{-CH}_2$,

Z je atom dusíku,

n je 2 a 3.

3. Použití sloučeniny podle nároků 1 až 2 pro přípravu léků.

4. Použití podle nároku 3 pro léčení deprese a příbuzných poruch.

5. Použití sloučeniny podle nároku 1 až 2 jako selektivního antagonisty $5\text{-HT}_{1\text{B}}$ a $5\text{-HT}_{1\text{A}}$.

6. Použití podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se selektivní antagonismus serotoninu zajišťuje inhibicí opětovného zachycení serotoninu.