



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

**219256**  
(11) (B2)

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 495/14

(22) Přihlášeno 03 08 79

(21) (PV 5377-79)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 11 08 78  
(97832/53) Japonsko

(40) Zveřejněno 25 06 82

(45) Vydáno 15 07 85

(72)

Autor vynálezu

ISHIKAWA FUMIYOSHI, ASHIDA SHINICHIRO, TOKIO [Japonsko]

(73)

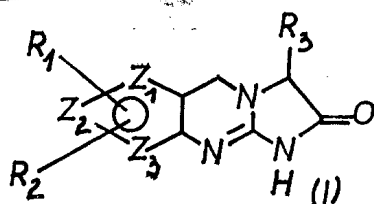
Majitel patentu

DAIICHI SEIYAKU CO., LTD., TOKIO [Japonsko]

## (54) Způsob výroby derivátů imidazothienpyrimidinu

1

Vynález se týká způsobu výroby derivátů imidazothienpyrimidinu obecného vzorce I



kde jeden ze symbolů

Z1, Z2 a Z3 znamená atom síry a zbývající dva symboly ze symbolů

Z1, Z2 a Z3 znamenají každý skupinu —CH—, každý ze symbolů

R1 a R2 znamená atom vodíku, alkylový zbytek s 1 až 5 atomy uhlíku, fenylový zbytek nebo atom chloru, nebo

R1 a R2 společně znamenají alkylenový řetězec se 3 až 5 atomy uhlíku, přičemž však v případě, když

Z2 znamená atom síry, nemohou

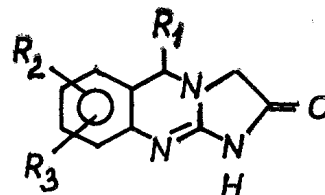
R1 a R2 znamenat alkylenový řetězec, a

R3 znamená atom vodíku nebo alkylenovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, jakož i je-

2

jich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinou.

Až dosud byla v literatuře popsána anti-thrombotika mající imidazopyrimidinovou strukturu. Například v patentovém spisu USA 3 932 407 se popisují 1,2,3,5-tetrahydroimida-zo[2,1-b]chinazolin-2-ony obecného vzorce



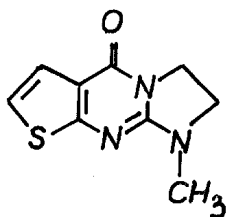
kde

R1 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu a každý ze symbolů

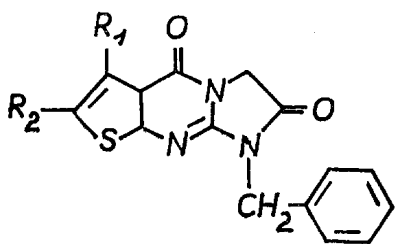
R2 a R3 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu nebo atom halogenu.

Tyto sloučeniny však neprokázaly uspokojivé účinky při klinickém použití jako anti-thrombotika vzhledem k jejich vedlejším účinkům, jakým je například snižování krevního tlaku.

V německém zveřejňovacím spisu číslo 2 411 273 se popisuje sloučenina vzorce

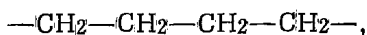


o níž se uvádí, že se vyznačuje protizánětlivou účinností. Rovněž C. F. Sauter a kol. popisují v časopisu *Monatsch. Chem.* **109**, str. 53 (1978) sloučeniny obecného vzorce



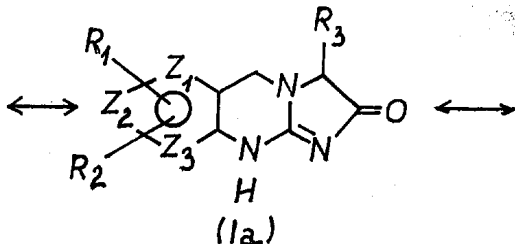
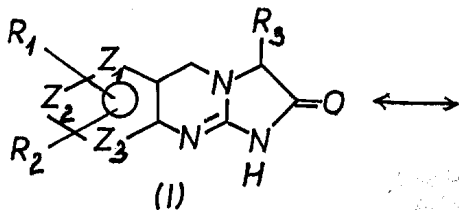
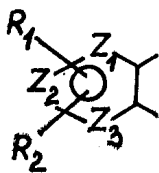
kde každý ze symbolů

$R_1$  a  $R_2$  znamená methylový zbytek nebo  $R_1$  a  $R_2$  společně znamenají skupinu

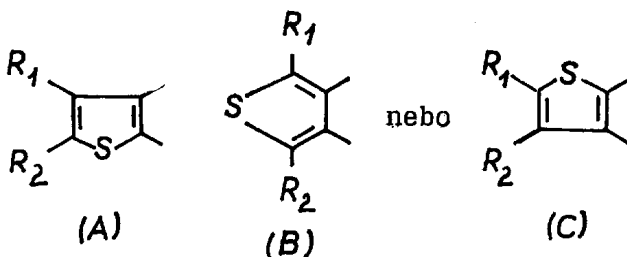


neuvádějí však u těchto sloučenin účinnost proti srážení krevních destiček.

Ve výše uvedeném obecném vzorci I zahrnuje dílčí skupina obecného vzorce



tyto tři typy kondenzovaného kruhu, tj.

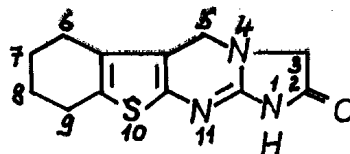


které se označují jako thieno[2,3-d]pyrimidin (A), thieno[3,4-d]pyrimidin (B) nebo thieno[3,2-d]pyrimidin (C).

Jestliže symboly  $R_1$  a  $R_2$  společně znamenají alkylenový řetězec, jsou sloučeniny obecného vzorce I tetracyklickými sloučeninami. Například, když  $R_1$  a  $R_2$  společně tvoří tetramethylenovou skupinu

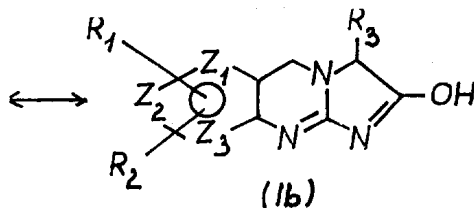


u thieno[2,3-d]pyrimidinů (dílčí skupina (A), jak je výše uvedena), je tuto sloučeninu možno znázornit vzorcem



jakožto 1,2,3,5,6,7,8,9-oktahydroimidazo[1,2-a][1-benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-on (sloučenina 8, jak dále popsána).

Sloučeniny podle vynálezu, znázorněné obecným vzorcem I, se mohou vyskytovat v několika možných tautomerních formách, například



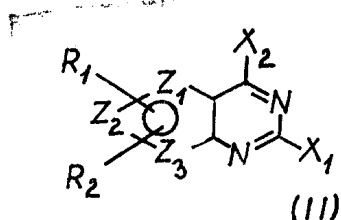
kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$  a  $Z_3$  mají výše uvedený význam.

Všechny možné uvedené opticky aktivní a inaktivní sloučeniny jsou zahrnuty do rámce sloučenin podle vynálezu, znázorněných obecným vzorcem I, kde

$R_3$  znamená alkylovou skupinu.

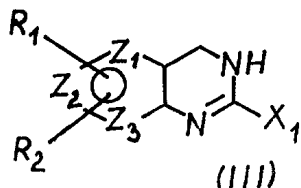
Způsob podle vynálezu k výrobě sloučenin obecného vzorce I, jakož i jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinou se vyznačuje tím, že se 2,4-dihalogen-thienopyrimidin obecného vzorce II



kde

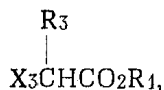
$Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $R_1$  a  $R_2$  mají výše uvedený význam a

$X_1$  a  $X_2$  znamenají atomy chloru nebo bromu, redukuje borohydridem alkalického kovu, vzniklý 2-halogen-3,4-dihydro-thienopyrimidin obecného vzorce III



kde

$Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  a  $X_1$  mají výše uvedený význam, se nechá reagovat s alkylesterem  $\alpha$ -halogenalkankyseliny obecného vzorce

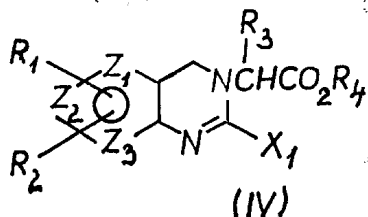


kde

$R_3$  má výše uvedený význam,

$R_1$  znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a

$X_3$  znamená atom chloru nebo bromu, a na vzniklý 2-halogen-3- $\alpha$ -alkoxykarbonylalkyl-3,4-dihydrothienopyrimidin obecného vzorce IV



kde

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  a  $X_1$  mají výše uvedený význam, se působí čpavkem při teplotě v rozmezí od 120 do 130 °C.

Jako borohydridu alkalického kovu se pro redukci sloučeniny obecného vzorce II použije například natriumborhydridu, lithiumborhydridu apod., s výhodou natriumborhydridu; redukce se provádí v inertním organickém rozpouštědle, jako je methanol, ethanol, chloroform, vodný tetrahydrofuran nebo směs těchto rozpouštědel, při teplotě v rozmezí od asi 25 do asi 100 °C po dobu od asi 1 hodiny do asi 16 hodin. Vzniklý 2-halogen-3,4-dihydrothienopyrimidin obecného vzorce III se získá ve velkém výtěžku.

Jako alkylesteru  $\alpha$ -halogenalkankyseliny jímž se působí na vzniklou sloučeninu obecného vzorce III, je možno použít například ethylbromacetátu, ethyl- $\alpha$ -brompropionátu apod. Reakce se provádí v organickém rozpouštědle, jako je aceton, methylethylketon apod., v přítomnosti akceptoru kyseliny, jako je práškový uhlíctitan draselný nebo uhlíctitan sodný, v atmosféře inertního plynu například dusíku nebo argonu, přičemž se reakční směs zahřívá na teplotě v rozmezí od asi 25 °C do asi 100 °C, s výhodou na teplotě varu reakční směsi, za intenzivního míchání po dobu od asi 1 do asi 48 hodin, čímž se získá 2-halogen-3- $\alpha$ -alkoxykarbonylalkyl-3,4-dihydro-thienopyrimidin obecného vzorce IV.

Reakce sloučeniny obecného vzorce IV se čpavkem se provádí v alkoholu, například v methanolu nebo ethanolu, zahříváním při teplotě v rozmezí od asi 100 do asi 150 °C, s výhodou v rozmezí od 120 do 130 °C, po dobu od asi 2 do asi 16 hodin v zatavené trubici naplněné inertním plynem, například dusíkem nebo argonem, čímž se získá vyráběná sloučenina obecného vzorce I.

Farmaceuticky vhodné soli sloučenin obecného vzorce I s kyselinami je možno snadno připravit přidáním zvolené netoxické kyseliny k methanolickeému roztoku sloučeniny obecného vzorce I. Vhodnými příklady farmaceuticky vhodných netoxických adičních solí s kyselinami jsou hydrochlorid, hydrobromid, alkylsulfonát nebo arylsulfonát, fosfát, sulfát, fumarát, maleát, sukcinát, tartrát, citrát a jiné netoxické soli s kyselinami, kterých se běžně používá.

Syntéza sloučenin podle vynálezu je blíže objasněna dále uvedenými příklady. Pokud není jinak uvedeno, všechny díly, procenta, poměry apod. jsou hmotnostní.

#### Příklad 1

Příprava 2-chlor-5,6-dimethyl-3,4-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidinu (sloučenina 1A obecného vzorce III)

K roztoku 4,66 g 2,4-dichlor-5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidinu ve 150 ml směsi e-

thanolu s chloroformem (1:1 objemově) se pomalu za míchání přidá 2,32 g natriumborhydridu. Směs se míchá při teplotě místnosti 6 hodin, načež se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku. K tuhému zbytku se přidá 50 ml vody a nerozpustný podíl se odfiltruje, promyje vodou, vysuší a překrystaluje z benzenu, čímž se získá 2,05 g 2-chlor-5,6-dimethyl-3,4-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidinu o teplotě tání v rozmezí od 170 do 172 stupňů Celsia.

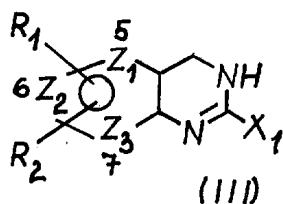
Pro  $C_8H_9ClN_2S$

vypočteno:

47,88 % C, 4,52 % H, 13,96 % N,

nalezeno:

47,73 % C, 4,47 % H, 13,88 % N.



## Příklad 2

Postupem popsaným v příkladu 1 avšak za použití ekvimolárního množství substituovaného 2,4-dichlorthienopyrimidinu obecného vzorce II místo 2,4-dichlor-5,6-dimethyl-thieno[2,3-d]pyrimidinu použitého v příkladu 1 se připraví dále uvedené substituované 2-halogen-3,4-dihydrothienopyrimidinové sloučeniny (sloučeniny 2A až 17A) obecného vzorce III. V tomto příkladu se reakce provádí u sloučenin 5A, 7A, 8A, 15A a 17A při teplotě v rozmezí od 40 do 50 °C, u sloučeniny 9A při teplotě v rozmezí od 50 do 60 °C, u sloučeniny 16A při teplotě v rozmezí od 40 do 45 °C a u zbývajících sloučenin při teplotě místnosti.

| sloučenina č. | Z <sub>1</sub> | Z <sub>2</sub> | Z <sub>3</sub> | X <sub>1</sub> | R <sub>1</sub>                     | R <sub>2</sub>                   | teplota tání [°C]*              |
|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| 2A            | CH             | CH             | S              | Cl             | 5-H                                | 6-H                              | 146 až 148 (rozk.)              |
| 3A            | CH             | CH             | S              | Cl             | 5-H                                | 6-CH <sub>3</sub>                | 130 až 140 [195 až 200 (rozk.)] |
| 4A            | CH             | CH             | S              | Cl             | 5-CH <sub>3</sub>                  | 6-H                              | 156 až 159 (rozk.)              |
| 5A            | CH             | CH             | S              | Cl             | 5-Cl                               | 6-CH <sub>3</sub>                | 172 až 174 (rozk.)              |
| 6A            | CH             | CH             | S              | Cl             | 5-CH <sub>3</sub>                  | 6-Cl                             | 140 až 160 [227 až 230 (rozk.)] |
| 7A            | CH             | CH             | S              | Cl             | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> — |                                  | 151 až 153 (rozk.)              |
| 8A            | CH             | CH             | S              | Cl             | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> — |                                  | 140 až 142 (rozk.)              |
| 9A            | CH             | CH             | S              | Cl             | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> — |                                  | 143 až 145 (rozk.)              |
| 10A           | CH             | CH             | S              | Cl             | 5-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>    | 6-H                              | 147 až 148 (rozk.)              |
| 11A           | S              | CH             | CH             | Cl             | 6-H                                | 7-H                              | 138 až 140 (rozk.)              |
| 12A           | S              | CH             | CH             | Cl             | 6-CH <sub>3</sub>                  | 7-H                              | 120 až 125 [158 až 166 (rozk.)] |
| 13A           | CH             | S              | CH             | Cl             | 5-H                                | 7-H                              | 151 až 153                      |
| 14A           | CH             | S              | CH             | Cl             | 5-CH <sub>3</sub>                  | 7-H                              | 168 až 171                      |
| 15A           | CH             | CH             | S              | Cl             | 5-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>    | 6-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | nezřetelná                      |
| 16A           | CH             | CH             | S              | Cl             | 5-CH <sub>3</sub>                  | 6-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | nezřetelná                      |
| 17A           | CH             | CH             | S              | Cl             | 5-CH <sub>3</sub>                  | 6-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> | nezřetelná                      |

\* Zpravidla tyto sloučeniny nejeví přesně ohraničenou teplotu rozkladu vzhledem k jejich nestálosti při zahřívání. To znamená, že při zahřívání tyto sloučeniny postupně vlhnou, načež ztuhnou v pevnou hmotu s následným rozkladem. Číslice v závorkách [] značí teplotu rozkladu po ztuhnutí.

## Příklad 3

Příprava 6,7-dimethyl-1,2,3,5-tetrahydroimidazo[1,2-a]thieno[2,3-d]pyrimidin-2-onu (sloučenina I obecného vzorce I)

Směs 6,0 g 2-chlor-5,6-dimethyl-2,3-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidinu, 5,52 g ethylbromacetátu a 12,5 g práškového uhličitanu draselného ve 300 ml methylethylketonu se za míchání v atmosféře dusíku zahřívá 4 hodiny pod zpětným chladičem. Po ochlazení se odfiltruje nerozpustná anorganická sůl a filtrát se zahustí za sníženého tlaku, čímž se získá surový 2-chlor-3-ethoxykarbonylmethyl-5,6-dimethyl-3,4-dihydro-thieno[2,3-d]pyrimidin v podobě olejovité kapaliny. Vzhledem k nestálosti získané sloučeniny se surová olejovitá kapalina použije v následné reakci.

Směs výše uvedené surové olejovité kapaliny s 50 ml 10%ního ethanolického roztoku čpavku se zahřívá v zatavené trubici při teplotě v rozmezí od 120 do 130 °C v olejové lázni po 5 hodin. Po ochlazení se vyloučené krystaly odfiltrují, promyjí vodou a vysuší,

čímž se získají 3,0 g 6,7-dimethyl-1,2,3,5-tetrahydroimidazo[1,2-a]thieno[2,3-d]pyrimidin-2-onu. Hydrochlorid vzniklé sloučeniny se připraví reakcí volné sloučeniny s kyselinou chlorovodíkovou v methanolu obvyklým postupem; jeho teplota tání je v rozmezí od 249 do 255 °C (za rozkladu).

Pro  $C_{10}H_{12}ClN_3O$

vypočteno:

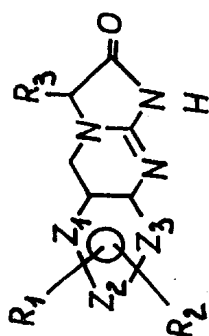
46,60 % C, 4,69 % H, 16,30 % N,

nalezeno:

46,66 % C, 4,61 % H, 16,29 % N.

## Příklad 4

Stejným postupem, jak je popsán v příkladu 3, avšak za použití ekvimolárního množství substituovaného 2-halogen-3,4-dihydro-thienopyrimidinu připraveného v příkladu 2 místo 2-chlor-5,6-dimethyl-3,4-dihydro-thieno[2,3-d]pyrimidinu (1A) použitého v příkladu 3 se získají dále uvedené sloučeniny (sloučeniny 2 až 19) obecného vzorce I.



| slou-<br>čení-<br>na č. | Z <sub>1</sub> | Z <sub>2</sub> | Z <sub>3</sub> | R <sub>1</sub>                  | R <sub>2</sub>                     | R <sub>3</sub> | teplota<br>tání*<br>(°C) | empirický vzorec                                                                                 | elementární analýza<br>(vypočtené hodnoty)<br>nalezené hodnoty |              |                 |
|-------------------------|----------------|----------------|----------------|---------------------------------|------------------------------------|----------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------|-----------------|
|                         |                |                |                |                                 |                                    |                |                          |                                                                                                  | C                                                              | H            | N               |
| 2                       | CH             | CH             | S              | 6-H                             | 7-H                                | H              | 200<br>(rozkl.)          | C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> OS                                                | {41,83<br>41,62                                                | 3,51<br>3,42 | {18,30<br>18,55 |
| 3                       | CH             | CH             | S              | 6-H                             | 7-CH <sub>3</sub>                  | H              | 233 až 235<br>(rozkl.)   | C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> OS                                               | {44,35<br>44,17                                                | 4,14<br>4,08 | {17,24<br>17,39 |
| 4                       | CH             | CH             | S              | 6-CH <sub>3</sub>               | 7-H                                | H              | 252 až 257<br>(rozkl.)   | C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> OS · $\frac{1}{2}$ H <sub>2</sub> O              | {42,78<br>42,69                                                | 4,38<br>3,98 | {16,63<br>16,77 |
| 5                       | CH             | CH             | S              | 6-Cl                            | 7-CH <sub>3</sub>                  | H              | 241 až 243<br>(rozkl.)   | C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> OS · $\frac{1}{2}$ H <sub>2</sub> O | {37,64<br>37,38                                                | 3,51<br>3,47 | {14,63<br>14,69 |
| 6                       | CH             | CH             | S              | 6-CH <sub>3</sub>               | 7-Cl                               | H              | 220<br>(rozkl.)          | C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> OS                                  | {38,86<br>39,16                                                | 3,26<br>3,47 | {15,11<br>15,12 |
| 7                       | CH             | CH             | S              | —                               | —{CH <sub>2</sub> } <sub>5</sub>   | H              | 250<br>(rozkl.)          | C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> OS                                              | {48,98<br>49,11                                                | 4,49<br>3,86 | {15,58<br>15,87 |
| 8                       | CH             | CH             | S              | —                               | —{CH <sub>2</sub> } <sub>4</sub>   | H              | 257 až 259<br>(rozkl.)   | C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> OS                                              | {50,79<br>50,87                                                | 4,97<br>4,93 | {14,81<br>14,93 |
| 9                       | CH             | CH             | S              | —                               | —{CH <sub>2</sub> } <sub>5</sub> — | H              | 132 až 138<br>(rozkl.)   | C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> OS                                              | {52,43<br>52,43                                                | 5,42<br>5,35 | {14,11<br>14,38 |
| 10                      | CH             | CH             | S              | 6-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 7-H                                | H              | 233 až 234<br>(rozkl.)   | C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> ClN <sub>3</sub> OS                                              | {55,00<br>54,79                                                | 3,96<br>4,22 | {13,74<br>14,02 |
| 11                      | S              | CH             | CH             | 7-H                             | 8-H                                | H              | >280                     | C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> OS                                                | {41,83<br>42,20                                                | 3,51<br>3,48 | {18,30<br>18,67 |
| 12                      | S              | CH             | CH             | 7-CH <sub>3</sub>               | 8-H                                | H              | >280                     | C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> OS                                               | {44,35<br>44,10                                                | 4,14<br>4,46 | {17,24<br>17,12 |

| slou-<br>čení-<br>na č. | Z <sub>1</sub> | Z <sub>2</sub> | Z <sub>3</sub> | R <sub>1</sub>                     | R <sub>2</sub>                   | R <sub>3</sub>                | teplota<br>tání*<br>(°C) | empirický vzorec                                    | elementární analýza<br>(vypočtené hodnoty)<br>nalezené hodnoty |              |                 |
|-------------------------|----------------|----------------|----------------|------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------|-----------------|
|                         |                |                |                |                                    |                                  |                               |                          |                                                     | C                                                              | H            | N               |
| 13                      | CH             | S              | CH             | 6-H                                | 8-H                              | H                             | 262 až 264<br>{rozkl.}   | C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>3</sub> OS   | {41,83<br>41,70                                                | 3,51<br>3,47 | 18,30)<br>18,50 |
| 14                      | CH             | S              | CH             | 6-CH <sub>3</sub>                  | 8-H                              | H                             | >280                     | C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> OS  | {44,35<br>44,49                                                | 4,14<br>4,17 | 17,24)<br>17,74 |
| 15                      | CH             | CH             | S              | 6-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>    | 7-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | H                             | 214 až 216<br>{rozkl.}   | C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> OS | {52,08<br>51,67                                                | 6,05<br>5,96 | 14,02)<br>14,03 |
| 16                      | CH             | CH             | S              | 6-CH <sub>3</sub>                  | 7-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | H                             | 209 až 212<br>{rozkl.}   | C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> OS | {50,43<br>50,88                                                | 5,64<br>5,69 | 14,70)<br>14,51 |
| 17                      | CH             | CH             | S              | 6-CH <sub>3</sub>                  | 7-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> | H                             | 206 až 208<br>{rozkl.}   | C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> OS | {53,58<br>53,39                                                | 6,42<br>6,30 | 13,39)<br>13,63 |
| 18                      | CH             | CH             | S              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> — |                                  | CH <sub>3</sub>               | 240 až 245<br>{rozkl.}   | C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>3</sub> OS | {52,24<br>52,43                                                | 5,51<br>5,42 | 14,02)<br>14,11 |
| 19                      | CH             | CH             | S              | —(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> — |                                  | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 220 až 225<br>{rozkl.}   | C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>3</sub> OS | {53,81<br>53,92                                                | 5,91<br>5,82 | 13,24)<br>13,48 |

+ teplota tání hydrochloridu

Bylo shledáno, že infračervená absorpční spektra a nukleární magnetická rezonanční spektra všech sloučenin podle vynálezu souhlasí s chemickou strukturou těchto sloučenin.

Sloučeniny podle vynálezu mají vynikající vlastnosti jako činidla proti srážení krevních destiček. Tyto sloučeniny jsou vhodné pro prevenci intravaskulární trombózy, pro prevenci koronární trombózy, pro prevenci přechodných ischemických stavů, pro prevenci srážení krevních destiček při používání protetických pomůcek (umělé srdeční chlopně atd.) a při jiných thrombotických komplikacích včetně thromboangitidy obliterující atd.

Jak již bylo uvedeno v popisu dosavadního stavu techniky, vyznačují se popřípadě substituované imidazo[2,1-b]chinazoliny, popsané v patentovém spisu USA 3 932 407, výraznou hypotenzivní účinností, která je nežádoucím vedlejším účinkem při léčbě ucívání cév. Naproti tomu nemají sloučeniny podle vynálezu hypotenzivní účinek a vyznačují se vyšší účinností proti srážení krevních destiček než imidazo[2,1-b]chinazoliny.

#### Příklad A

Pro stanovení účinnosti jednotlivých sloučenin in vitro, pokud jde o inhibici srážení krevních destiček, vyvolané aplikací adenosin-difosfátu (ADP) a kolagenu (Kol.), se použije agregometrické metody podle Borny

[G. V. Born, Nature, **194**, str. 927 [1962]]. Plazma s vysokým obsahem krevních destiček se oddělí odstředěním z citrátované (0,313 %) krve krysy.

Methanolický roztok zkoušené sloučeniny se přidá k plazmě bohaté krevními destičkami, načež se vyvolá srážení přidáním roztoku adenosindifosfátu, obsahujícího chlorid vápenatý, nebo suspenze kolagenu připravené postupem popsaným Ashidou a kol. (S. Ashida a Y. Abiko, Thromb. Diath. Haemorrh., **30**, str. 328 [1975]), ke směsi, načež se stanoví optická hustota výsledné směsi. Při kontrolním pokusu se místo uvedeného methanolického roztoku zkoušené sloučeniny přidá methanol a rovněž se stanoví optická hustota výsledné směsi, která jeví 100%ní agregaci. Získané výsledky se vynesou graficky v závislosti na velikosti dávky a vypočte se účinná koncentrace skýtající 50%ní inhibici (EC<sub>50</sub>).

V době mezi 5 až 6 hodinou od orální aplikace dávky 50 mg/kg se měří krevní tlak obyčejné krysy.

Současně se stanoví biologická aktivita nejvýhodnější ze sloučenin popsaných v patentovém spisu USA 3 932 407, tj. aktivita 6-methyl-1,2,3,5-tetrahydroimidazo[2,1-b]chinazolin-2-onu (BL-3459). V tabulce I je uvedena účinnost některých výhodných sloučenin podle vynálezu a sloučeniny BL-3459 proti srážení krevních destiček, jakož i hypotenzivní účinek těchto sloučenin.

Tabulka I

#### Inhibice srážení krevních destiček

| sloučenina č. | in vitro<br>Kol.<br>( $\mu$ mol) | (EC <sub>50</sub> )<br>ADP<br>( $\mu$ mol) | ex vivo*<br>% inhibice<br>při 50 mg/kg (p.o.)<br>u krysy | krevní tlak<br>snížení (%)<br>při 50 mg/kg (p.o.)<br>u krysy |
|---------------|----------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| 1             | 1                                | 5                                          | 84                                                       | 5 $\pm$ 3                                                    |
| 4             | 15                               | 19                                         |                                                          |                                                              |
| 6             | 1,9                              | 4,2                                        | 24                                                       |                                                              |
| 8             | 0,1                              | 5                                          | 57                                                       | 8 $\pm$ 2                                                    |
| 9             | 15                               | 20                                         |                                                          |                                                              |
| 11            | 10                               | 85                                         |                                                          |                                                              |
| 14            | 3,5                              | 17                                         | 32                                                       |                                                              |
| 15            | 2,2                              | 3                                          | 90                                                       |                                                              |
| 16            | 0,08                             | 0,58                                       | 60                                                       |                                                              |
| 17            | 0,19                             | 2                                          |                                                          |                                                              |
| 18            | 0,60                             | 48                                         |                                                          |                                                              |
| BL-3459       | 0,8                              | 5                                          | 57                                                       | 35 $\pm$ 3                                                   |

Vzorky krve se odeberou 2 hodiny po orální aplikaci zkoumané sloučeniny nebo samotného nosiče. Odstředěním krve se získají plazmy bohaté krevními destičkami. Srážení krevních destiček se vyvolá přidáním suspenze kolagenu k plazmám bohatým krevními destičkami a porovná se se srážením, k němuž dochází u plazmy bohaté krevními destičkami z kontrolních krys, jimiž byl aplikován pouze nosič.

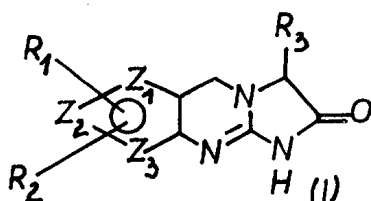
Vhodná výše dávky pro orální aplikaci může být v rozmezí od asi 0,5 do asi 30 mg/kg v jediné nebo několika dílčích dávkách; spolu s příslušným, farmaceuticky vhodným nosičem a ředidlem může mít podobu tablet, tobolek nebo prášku. Výhodná výše dávek sloučenin podle vynálezu pro dospělého člo-

věka je v rozmezí od asi 10 do asi 200 mg/den.

I když vynález byl podrobně popsán s přihlédnutím k jeho specifickým provedením, je samozřejmé, že je v něm možno provést různé změny a úpravy, aniž by se vybočilo z rámce vynálezu.

# PŘEDMĚT VYNÁLEZU

## 1. Způsob výroby derivátů imidazothienpyrimidinu obecného vzorce I



kde jeden ze symbolů Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> a Z<sub>3</sub> znamená atom síry a zbývající dva ze symbolů

Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> a Z<sub>3</sub> znamenají každý skupinu

—CH—,

každý ze symbolů

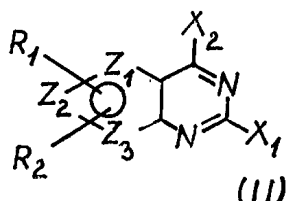
R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub> znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo atom chloru, nebo

R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub> společně znamenají alkylenový řetězec se 3 až 5 atomy uhlíku, přičemž však v případě, když

Z<sub>2</sub> znamená atom síry, nemohou

R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub> znamenat alkylenový řetězec, a

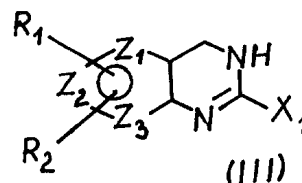
R<sub>3</sub> znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, jakož i jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselínou, vyznačující se tím, že se 2,4-dihalo-thienopyrimidin obecného vzorce II



kde

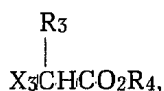
Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub> mají výše uvedený význam a

X<sub>1</sub> a X<sub>2</sub> znamenají atomy chloru nebo bromu, redukuje borohydridem alkalického kovu, vzniklý 2-halogen-3,4-dihydro-thienopyrimidin obecného vzorce III



kde

Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> a X<sub>1</sub> mají výše uvedený význam, se nechá reagovat s alkylesterem α-halogenalkankyseliny obecného vzorce

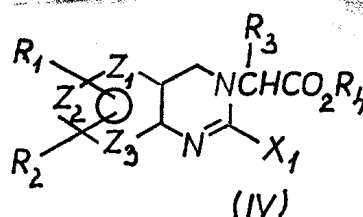


kde

R<sub>3</sub> má výše uvedený význam,

R<sub>4</sub> znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku a

X<sub>3</sub> znamená atom chloru nebo bromu, a na vzniklý 2-halogen-3-α-alkoxykarbonylalkyl-3,4-dihydrothienopyrimidin obecného vzorce IV

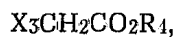


kde

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub> a X<sub>1</sub> mají výše uvedený význam se působí čpavkem při teplotě v rozmezí od 120 do 130 °C.

2. Způsob podle bodu 1, k přípravě sloučenin obecného vzorce I, kde symboly Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub> mají význam uvedený v bodu 1 a R<sub>3</sub> znamená atom vodíku, jakož i jejich far-

maceuticky vhodných adičních solí s kyselinou, vyznačující se tím, že se 2,4-dihalogen-thienopyrimidin obecného vzorce II, kde  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $X_1$  a  $X_2$  mají význam uvedený v bodu 1, redukuje borohydridem alkalického kovu, vzniklý 2-halogen-3,4-dihydrothienopyrimidin obecného vzorce III, kde  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  a  $X_1$  mají význam uvedený v bodu 1, nechá reagovat s alkylesterem  $\alpha$ -halogenalkankyseliny obecného vzorce



kde

$R_4$  a  $X_3$  mají význam uvedený v bodu 1, a na vzniklý 2-halogen-3 $\alpha$ -alkoxykarbonylalkyl-2,3-dihydrothienopyrimidin obecného vzorce IV, kde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  a  $X_1$  mají význam uvedený v bodu 7 a  $R_3$  znamená vodík, se působí čpavkem při teplotě v rozmezí 120 až 130 °C.