

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 2485

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24.12.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **11.01.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/199009545**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.04.2002**
(Věstník č. 4/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/10369**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/41695**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷ :

A 61 K 31/519

A 61 K 31/55

A 61 P 9/10

(71) Přihlašovatel:

BASF AKTIENGESELLSCHAFT, Ludwigshafen, DE;

(72) Původce:

Steiner Gerd, Kirchheim, DE;
Achellhaas Kurt, Ludwigshafen, DE;
Lubisch Wilfried, Heidelberg, DE;
Holzenkamp Uta, Lamsheim, DE;
Starck Dorothea, Ludwigshafen, DE;
Knopp Monika, Ludwigshafen, DE;
Szabo Laszlo, Dossenheim, DE;
Emling Franz, Ludwigshafen, DE;
Hofmann Hans-Peter, Limburgerhof, DE;
Garcia-Ladona Francisco Javier, Kandel, DE;
Unger Liliane, Ludwigshafen, DE;

(74) Zástupce:

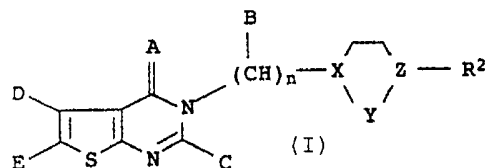
Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Použití pyrimidinového derivátu k profylaxi a léčbě mozkové ischemie

(57) Anotace:

Použití pyrimidinových derivátů obecného vzorce I, ve kterém substituenty mají význam uvedený v popise, a jejich fyziologicky přijatelných solí k výrobě léčiv k profylaxi a terapii mozkové ischemie a mrtvic.



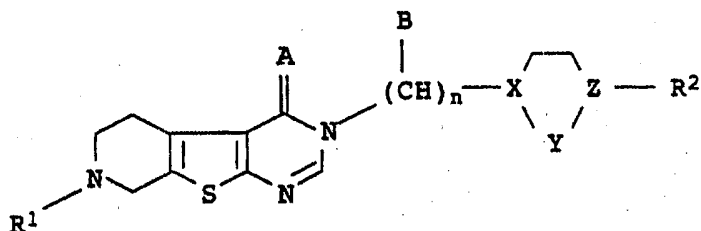
Použití pyrimidinového derivátu k profylaxi a léčbě mozkové ischemie

Oblast techniky

Tento vynález se týká použití pyrimidinových derivátů k profylaxi a terapii mozkové ischemie.

Dosavadní stav techniky

DE 19636769.7 popisuje 3-substituované 3,4,5,6,7,8-hexahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidinové deriváty obecného vzorce I



I,

ve kterém

R¹

je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, acetylová nebo benzoylová skupina, fenylalkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž aromatická část je případně substituována atomem halogenu nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylem, hydroxylem, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou, naftalkylový zbytek s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, a fenylalkanono-vý

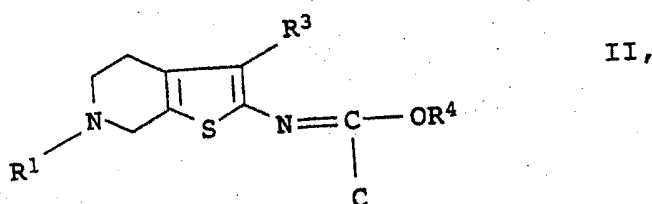
zbytek se 2 nebo 3 atomy uhlíku v alkanonové části nebo fenyلكarbamoylalkylový zbytek se 2 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž je možné, že fenylová skupina je substituována atomem halogenu,

R² je fenylová, pyridylová, pyrimidinylová nebo pyrazinylová skupina, která je případně monosubstituována, disubstituována nebo trisubstituována atomy halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylem, trifluormethoxyskupinou, hydroxylem, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku aminoskupinou, monomethylaminoskupinou, dimethylaminoskupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou, a která může případně být kondenzována na benzenové jádro, které může být případně monosubstituováno nebo disubstituováno atomy halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxylem, trifluormethylem, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou a může případně obsahovat 1 atom dusíku, nebo na 5- nebo 6-členný kruh, který může obsahovat 1 nebo 2 atomy kyslíku, nebo může být případně substituována fenyلكalkylovou skupinou s 1 nebo 2 atomy uhlíku v alkylové části nebo fenyلكalkoxykupinou s 1 nebo 2 atomy uhlíku v alkoxylové části, přičemž je možné, že fenylový zbytek je substituován atomem halogenu nebo methylem, trifluor-methylem nebo methoxyskupinou,

A je NH nebo atom kyslíku,

- B je atom vodíku nebo methyl,
- C je atom vodíku methyl nebo hydroxyl,
- X je atom dusíku,
- Y je CH₂, CH₂-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂ nebo CH₂-CH,
- Z je atom dusíku, uhlíku nebo CH, přičemž je rovněž možné, že vazba mezi Y a Z je dvojná vazba, a
- n je číslo 2, 3 nebo 4.

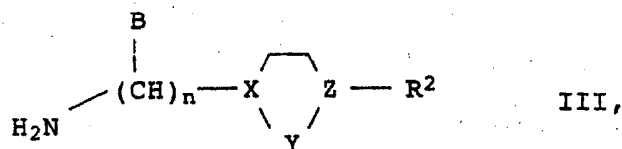
Tyto sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce II



ve kterém

- R¹ má výše uvedený význam,
- R³ je kyanoskupina nebo alkylester s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části karboxylové skupiny,
- R⁴ je alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku a
- C je atom vodíku, methyl nebo hydroxyl,

s primárním aminem obecného vzorce III



ve kterém

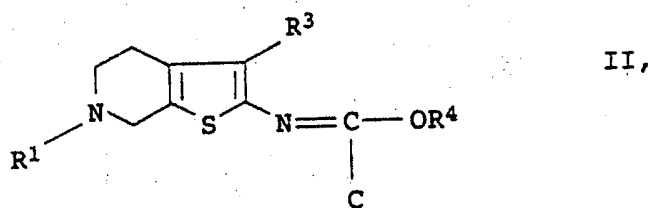
R^2 a B mají výše uvedené významy

a, kde je to příhodné, konverzí výsledné sloučeniny na adiční sůl s kyselinou fyziologicky tolerovatelné kyseliny.

Reakce probíhá rychle v inertním organickém rozpouštědle, obzvláště nižším alkoholu, např. methanolu nebo ethanolu, nebo cyklickém, nasyceném etheru, obzvláště tetrahydrofuranu nebo dioxanu, nebo bez jakéhokoli rozpouštědla.

Reakce zpravidla probíhá při teplotě od 20 do 190 °C, obzvláště od 60 do 90 °C, a obvykle se ukončí od 1 do 10 hodin.

Alternativně se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R^1 má výše uvedené významy,

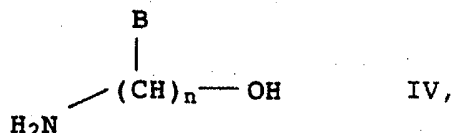
R^3 je kyanoskupina nebo alkylester s 1 až 3 atomy

uhlíku v alkylové části karboxylové skupiny,

R^4 je alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku a

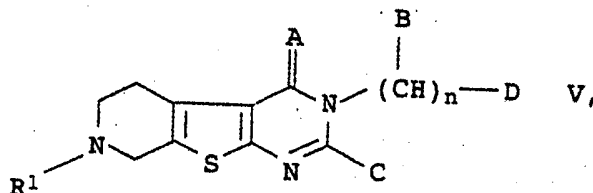
C je atom vodíku, methyl nebo hydroxyskupina,

se nechá reagovat s primárním aminem obecného vzorce IV



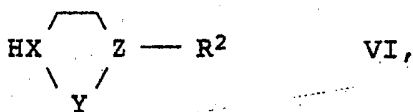
ve kterém

B má výše uvedené významy, v inertním rozpouštědle, výhodně alkoholech, jako je ethanol, při teplotě od 60 do 120 °C, k získání cyklizačního produktu obecného vzorce V (D = OH)



který se poté konverguje halogenačním činidlem, jako je thionylchlorid nebo kyselina bromovodíková, v organickém rozpouštědle, jako je halogenovaný uhlovodík, nebo bez jakéhokoli rozpouštědla, při teplotě od teploty místnosti do 100 °C, na odpovídající halogenový derivát obecného vzorce V (D = Cl, Br). Nakonec se halogenový derivát

obecného vzorce V (D - Cl, Br) nechá reagovat s aminem obecného vzorce VI



ve kterém

X, Y, Z a R² mají výše uvedené významy, k získání nového konečného produktu obecného vzorce I. Tato reakce nejúčinněji probíhá v inertním organickém rozpouštědle, výhodně toluenu nebo xylenu, za přítomnosti báze, jako je uhličitan draselný nebo hydroxid draselný, a při teplotě od 60 do 150 °C.

Nové sloučeniny obecného vzorce I se mohou vyčistit buď rekrystalizací z obvyklých organických rozpouštědel, výhodně z nižšího alkoholu, jako je ethanol, nebo prostřednictvím sloupcové chromatografie.

3-Substituované pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidinové deriváty obecného vzorce I se mohou převést, obvyklým způsobem, na adiční soli s kyselinou v roztoku za použití stechiometrického množství odpovídající kyseliny. Příklady farmaceuticky přijatelných kyselin jsou kyselina chlorovodíková, kyselina fosforečná, kyselina sírová, kyselina methansulfonová, kyselina amidosírová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina oxalová, kyselina vinná nebo kyselina citrónová.

Následující příklady slouží k objasnění vynálezu:

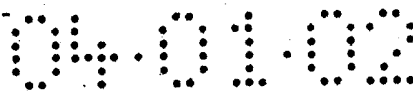
2-Amino-3-ethoxykarbonyl(kyan)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinů, které mají methylovou, benzylovou, acetylovou nebo benzoylovou skupinu v poloze 6 nebo mají polohu 6, která je nesubstituována, které se použijí jako výchozí materialy, jsou známy z literatury (K. Gewald a kol.).

a) 2-Ethoxymethylenamino-3-kyan-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin

3,5 ml anhydridu kyseliny octové se přidá k 46,0 g (238 mmol) 2-amino-3-kyan-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinu ve 250 ml triethylorthoformiatu a směs se vaří pod atmosférou dusíku a při teplotě zpětného toku 4 hodiny. Poté se směs odfiltruje za odsávání za horka přes odsávací filtr a filtrát se rovnou odpaří při teplotě 80 °C na rotační odparce. Odparek se vyjme 300 ml methyl-terc.-butyletheru a tato směs se zahřívá k varu. Poté co se nerozpustné tuhé látky odfiltrují za odsávání, 45,4 g (77 %) produktu vykrystaluje v ledové lázni za míchání. Dalších 1,7 g (3 %) produktu se získá z matečného roztoku jako druhá frakce. Teplota tání: 88 až 89 °C.

b) 2-Ethoxymethylenamino-3-ethoxykarbonyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin

3,2 ml anhydridu kyseliny octové se přidá ke 40,0 g (167 mmol) 2-amino-3-ethoxykarbonyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinu ve 250 ml triethylorthoformiatu a směs se vaří pod atmosférou dusíku a při teplotě



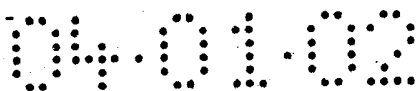
zpětného toku 3 hodiny. Poté se směs úplně odpaří při teplotě 80 °C na rotační odparce. 48,0 g (97 %) surového produktu se izoluje jako tmavý olej, který je dostatečně čistý pro další reakci.

c) 2-Amino-3-ethoxykarbonyl-6-(4-chlor)benzyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin

25,6 g (204 mmol) 4-chlorbenzylchloridu a 12,4 g (90 mmol) jemně práškovaného uhličitanu draselného se přidá k 20,4 g (90,2 mmol) 2-amino-3-ethoxykarbonyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinu ve 250 ml tetrahydrofuranu a směs se vaří při teplotě zpětného toku 3 hodiny. Poté se směs úplně odpaří na rotační odparce. Odparek se rozdělí mezi methyl-terc.-butylether a vodu, načež se fáze udržují alkalické roztokem hydroxidu sodného a organická fáze se poté promyje vodou a odpaří. Surový produkt se rozpustí ve 100 ml horkého ethanolu a nechá se za míchání krystalovat. Isoluje se 20,5 g (65 %) produktu s teplotou tání 134 až 135 °C.

d) 2-Ethoxymethylenamino-3-ethoxykarbonyl-6-(4-chlor)benzyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin

2,0 ml anhydridu kyseliny octové se přidá k 19,3 g (55,0 mmol) 2-amino-3-ethoxykarbonyl-6-(p-chlorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinu ve 125 ml triethylorthoformiatu a směs se vaří pod atmosférou dusíku a při teplotě zpětného toku 1 hodinu. Poté se směs úplně odpaří při teplotě 80 °C na rotační odparce. 21,9 g (98 %) surového produktu se izoluje jako tmavý olej, který je dostatečně čistý pro další reakci.



e) 2-Amino-3-ethoxykarbonyl-6-(3-fenyl)propyl-4,5,6,7-tetra-hydrothieno[2,3-c]pyridin

9,0 g (45 mmol) 1-fenyl-3-brompropanu, 400 mg jodidu draselného a 6,1 g (44,2 mmol) jemně práškovaného uhličitanu draselného se přidá k 10,0 g (44,2 mmol) 2-amino-3-ethoxykarbonyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinu ve 100 ml xylenu a směs se vaří při teplotě zpětného toku 6 hodin. Po odpaření na rotační odparce se odparek vyjme vodou a hodnota pH této směsi se upraví na 10 a extrahuje se dvakrát methylenchloridem. Poté, co se organická fáze vysuší a odpaří, surový produkt se důkladně míchá v 50 ml isopropanolu. Světlé tuhé látky se odfiltrují za odsávání a znovu se promyjí isopropanolem. Isoluje se 7,8 g (51 %) produktu, který má teplotu tání 108 až 110 °C.

Analogicky podle c) a e) se připraví další 4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinové deriváty, které jsou substituovány v poloze 6, např.:

2-amino-3-ethoxykarbonyl-6-ethyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin, teplota tání 74 až 76 °C,

2-amino-3-ethoxykarbonyl-6-isopropyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin,

2-amino-3-ethoxykarbonyl-6-benzyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin, teplota tání 116 až 118 °C,

2-amino-3-ethoxykarbonyl-6-(4-methyl)benzyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin,

2-amino-3-ethoxykarbonyl-6-(4-nitro)benzyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin, teplota tání 170 až 172 °C,

2-amino-3-ethoxykarbonyl-6-(4-methoxy)benzyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin, teplota tání 154 až 156 °C,

2-amino-3-ethoxykarbonyl-6-(2-fenyl)ethyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin, teplota tání 80 až 83 °C,

2-amino-3-ethoxykarbonyl-6-(2-(4-methoxyfenyl)ethyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin, teplota tání 76 až 78 °C,

2-amino-3-ethoxykarbonyl-6-(2-(4-chlorfenyl)ethyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin, teplota tání 102 až 105 °C,

2-amino-3-ethoxykarbonyl-6-(3-(4-chlor)fenyl)propyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin,

2-amino-3-ethoxykarbonyl-6-(4-fenyl)butyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin,

2-amino-3-ethoxykarbonyl-6-(3-benzoyl)propyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin,

2-amino-3-ethoxykarbonyl-6-(2-benzoylamino)ethyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin, teplota tání 190 až 192 °C,

2-amino-3-ethoxykarbonyl-6-(2-(N-benzoyl)aminoethyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin a

2-amino-3-ethoxykarbonyl-6-(3-benzoylamino)propyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin.

f) Ethyl-[N-(3-ethoxykarbonyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl)ethanimidat]

0,8 ml anhydridu kyseliny octové se přidá ke 3,0 g (12,5 mmol) 2-amino-3-ethoxykarbonyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinu ve 25 ml triethylorthoacetatu a směs se vaří pod atmosférou dusíku a při teplotě zpětného toku 2 hodiny. Poté se směs úplně odpaří při teplotě 80 °C na rotační odparce. Isoluje se 3,6 g (93 %) surového produktu jako tmavého oleje, který je dostatečně čistý pro další reakci.

g) 2-Ethoxykarbonylamino-3-ethoxykarbonyl-6-acetyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin

3,0 g (28 mmol) ethylchloroformiatu a 2,6 g (18,6 mmol) jemně práškovaného uhličitanu draselného se přidá k 5,0 g (18,6 mmol) 2-amino-3-ethoxykarbonyl-6-acetyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinu v 50 ml toluenu a směs se vaří při teplotě zpětného toku 2 hodiny. Poté se reakční směs vyjme směsí led/voda, načež se toluenová fáze oddělí a vodná fáze se reextrahuje toluenem. Po vysušení se spojené organické fáze odpaří. 5,8 g (92 %) produktu se izoluje jako olej, který do určitého stupně pomalu krystaluje.

h) 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-3-(2-hydroxy)ethyl-7-methylpyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

17,6 ml (292 mmol) ethanolaminu se přidá k 86,4 g

(292 mmol) 2-ethoxymethylenamino-3-ethoxykarbonyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinu ve 200 ml ethanolu a směs se vaří při teplotě zpětného toku 2 hodiny. Směs se poté odpaří ve vakuu a odparek se vyjme 30 ml ethylacetatu za míchání. Tuhé látky, které se vysrážejí přes noc se odfiltrují za odsávání a znovu se promyje malým množstvím ethylacetatu. Po rekrystalizaci z ethanolu se izoluje 48,0 g (62 %) produktu, který má teplotu tání 163 až 165 °C.

i) 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-3-(2-chlor)ethyl-7-methylpyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

42,0 g (158 mmol) 3,4,5,6,7,8-hexahydro-3-(2-hydroxy)ethyl-7-methylpyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-onu ve 240 ml 1,2-dichlorethanu se zahřívá na teplotu zpětného toku, načež se po kapkách přidá 12,7 ml (175 mmol) thionylchloridu ve 20 ml 1,2-dichlorethanu. Po 2 hodinách varu při teplotě zpětného toku se reakční směs nechá ochladit a vlije se na směs led/voda. Směs se rozdělí, při hodnotě pH = 10, mezi methylenchlorid a vodu, a vodná fáze se reextrahuje methylenchloridem. Po vysušení se spojené organické fáze odpaří. Surový produkt (40 g) rekrystaluje ze 400 ml isopropanolu. Isoluje se 30,5 g (68 %) produktu, který má teplotu tání 159 až 161 °C.

Analogicky se podle h) a i) připraví následující sloučeniny:

3,4,5,6,7,8-hexahydro-3-(1-hydroxy)prop-2-yl-7-methylpyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on,

3,4,5,6,7,8-hexahydro-3-(1-chlor)prop-2-yl-7-methylpyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on,

3,4,5,6,7,8-hexahydro-3-(2-hydroxy)propyl-7-methyl-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 158 až 160 °C a

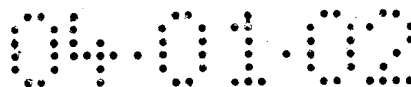
3,4,5,6,7,8-hexahydro-3-(2-chlor)propyl-7-methyl-pyrido(4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.

k) N-(1-Naftyl)piperazin

83,2 g (966 mmol) piperazinu, 38,0 g (339 mmol) terc.-butoxidu draselného a 50,0 g (241 mmol) 1-brom-naftalen 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 reakční směs se zahřívá na teplotu zpětného toku 10 hodin pod atmosférou dusíku za důkladného míchání. Poté se směs naředí methylenchloridem, nerozpustné zbytky se odfiltrují a filtrát se odpaří. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, eluent THF/methanol/amoniak 85/13/2). Isoluje se 21,5 g (42 %) produktu, který má teplotu tání 84 až 86 °C.

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

14,7 g (82,7 mmol) bis(2-chlorethyl)aminu \times HCl se přidá k 13,0 g (82,7 mmol) 1-amino-2-methyl-naftalenu ve 100 ml chlorbenzenu a směs se vaří pod atmosférou dusíku a při teplotě zpětného toku 90 hodin. Směs se poté odpaří a odparek se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu při hodnotě pH = 9 a organická fáze se po vysušení odpaří. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, eluent THF/methanol/amoniak, 85/13/2). Isoluje se 11,6 g (62 %) produktu.

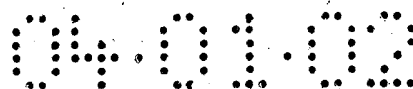


m) 4-Piperazin-1-ylisochinolin

4,51 g (21,7 mmol) 4-bromisochinolinu, 4,65 g (25,0 mmol) terc.-butylpiperazin-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) terc.-butoxidu sodného se dohromady přidá k 50 ml toluenu a směs se míchá při teplotě 75 °C 2 hodiny. Reakční směs se přidá ke směsi led/chlorid sodný, která se extrahuje ethylacetatem, organická fáze se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří na rotační odparce. Produkt vykristaluje a odfiltruje se za odsávání a promyje se pentanem. Tím se získá 5,5 g (81 %) piperazinu chráněného Boc (teplota tání: 111 °C). 5,2 g (16,6 mmol) této látky se vyjme 17 ml dichlormethanu, načež se pomalu přidá 17 ml (0,22 mmol) kyseliny trifluoroctové při teplotě 0 °C. Směs se nechá míchat při teplotě 0 °C 4 hodiny a poté se vlije do směsi led/voda, která se extrahuje dichlormethanem. Vodná fáze se zfiltruje, udržuje se alkalická a extrahuje se dichlormethanem. Po vysušení síranem hořečnatým a po výrazném odstranění rozpouštědla se provede naředění diethyletherem a hydrochlorid se vysráží etherickým chlorovodíkem. Tím se získá 3,2 g (67 %) produktu, který má teplotu tání 293 až 294 °C.

Jelikož nejsou známy z literatury (viz stejně tak patentová přihláška DE 19636769.7), další piperazinové deriváty (viz příklady) se připraví analogicky podle k), l) a m).

B Příprava konečných produktů



Příklad 1

3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)-piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-imin x 3 HCl

3,3 g (12,1 mmol) 1-(2-aminoethyl)-4-(2-methoxyfenyl)piperazinu se přidá k 3,0 g (12,1 mmol) 2-ethoxymethylenamino-3-kyan-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinu v 60 ml ethanolu a směs se vaří při teplotě zpětného toku 3 hodiny. Poté se směs odpaří na rotační odparce a odparek se vyjme 100 ml ethylacetatu. Trihydrochlorid se vysráží, za míchání, přidáním etherického chlorovodíku, načež se produkt odfiltruje za odsávání pod atmosférou dusíku a znovu se promyje ethylacetatem. Po vysušení při teplotě 50 °C ve vakuové sušárně, se izoluje 3,6 g (55 %) produktu, který má teplotu rozkladu 282 až 284 °C.

Příklad 2

3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)-piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl

2,4 g (10,2 mmol) 1-(2-aminoethyl)-4-(2-methoxyfenyl)piperazinu se přidá k 3,0 g (12,1 mmol) 2-ethoxymethylenamino-3-ethoxykarbonyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinu v 50 ml ethanolu a směs se vaří při teplotě zpětného toku 3 hodiny. Poté se směs odpaří na rotační odparce a surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, eluent směs methylen-

04.01.02

chlorid/methanol, 93/7). Volná báze se převede na trichlorid (3,2 g, 48 %), který má teplotu rozkladu 288 až 290 °C, jak je uvedeno výše.

Příklad 3

3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(4-chlorbenzyl)-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl

2,0 g (8,6 mmol) 1-(2-aminoethyl)-4-(2-methoxyfenyl)piperazin se přidá k 3,5 g (8,6 mmol) 2-ethoxymethylenamino-3-ethoxykarbonyl-6-(4-chlorbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinu v 60 ml ethanolu a směs se vaří při teplotě zpětného toku 4 hodiny. Poté se směs odpaří na rotační odparce a surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, eluent methylenchlorid/methanol 95/5). Volná báze se převede na trihydrochlorid (3,2 g, 57 %), který má teplotu rozkladu 290 až 293 °C, jak je uvedeno výše.

Příklad 4

3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[3-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)propyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x 2 H₂O

3,0 g (11,8 mmol) 1-(3-aminopropyl)-4-(2-methoxyfenyl)piperazinu se přidá k 3,5 g (11,8 mmol) 2-ethoxymethylenamino-3-ethoxykarbonyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinu ve 40 ml ethanolu a směs se vaří při teplotě zpětného toku 2 hodiny. Poté se směs odpaří na rotační odparce a surový produkt se vyčistí sloupcovou



chromatografií (silikagel, eluent methylenchlorid/methanol 93/7). Volná báze se převede na trihydrochlorid (3,1 g, 44%), který má teplotu rozkladu 122 až 124°C, jak je uvedeno výše.

Příklad 5

3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[3-(4-pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]propyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-imin x 4 HCl x H₂O

2,65 g (12,1 mmol) 1-(3-aminopropyl)-4-pyridin-2-ylpiperazinu se přidá k 3,0 g (12,1 mmol) 2-ethoxymethylenamino-3-kyan-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]-pyridinu 60 ml ethanolu a směs se vaří při teplotě zpětného toku 6 hodin. Poté se směs odpaří na rotační odparce a surový produkt se vyjme 100 ml ethylacetatu. Tuhé látky, které krystalují přes noc, se převedou na tetrahydrochlorid, jak je uvedeno výše. Isoluje se 2,7 g (38 %) produktu, který má teplotu rozkladu 261 až 264 °C.

Příklad 6

3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[3-(4-(2-thiomethylfenyl)piperazin-1-yl)propyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]-pyrimidin-4-imin x 3 HCl

3,2 g (12,1 mmol) 1-(3-aminopropyl)-4-(2-thiomethylfenyl)piperazinu se přidá k 3,0 g (12,1 mmol) 2-ethoxymethylenamino-3-kyan-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinu v 50 ml ethanolu a směs se vaří při teplotě zpětného toku 4 hodiny. Poté se směs odpaří na rotační odparce a odparek se vyjme 100 ml ethylacetatu,



příčemž se zahřívá k varu. Po ochlazení se nerozpustné složky odfiltrují trihydrochlorid se vysráží ve filtrátu, za míchání, přidáním etherického chlorovodíku; produkt se odfiltruje za odsávání pod atmosférou dusíku a znovu se promyje ethylacetatem. Surový produkt (5,1 g) se poté znovu krystaluje methanolu. Isoluje se 3,8 g (54 %) produktu, který má teplotu tání 306 až 307 °C.

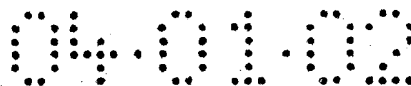
Příklad 7

3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3HCl x 2H₂O

1,6 g (10,0 mmol) 1-(2-pyridyl)piperazinu, 1,4 g (10,0 mmol) jemně práškovaného uhličitanu draselného a 400 mg jodidu draselného se přidá k 2,2 g (7,8 mmol)

3,4,5,6,7,8-hexahydro-3-(2-chlor)ethyl-7-methylpyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyridin-4-onu v 50 ml xylenu a směs se vaří při teplotě zpětného toku 24 hodin. Poté se směs odpaří na rotační odparce a odparek se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu při hodnotě pH = 10. Vodná fáze se znovu reextrahuje methylenchloridem a spojené organické fáze se po vysušení odpaří. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, eluent aceton). Tím se izoluje 2,3 g (72 %) produktu, který se rozpustí ve 100 ml ethylacetatu a za použití roztoku HCl/ethylacetat se převede na hydrochlorid, který má teplotu tání 233 až 235 °C.

Příklad 8



3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[1-(4-(1-naftyl)piperazin-1-yl)prop-2-yl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x 2 H₂O

2,1 g (10,0 mmol) 1-(1-naftyl)piperazinu, 1,4 g (10,0 mmol) jemně práškovaného uhličitanu draselného a 250 mg jodidu draselného se přidá k 2,7 g (9,0 mmol)

3,4,5,6,7,8-hexahydro-3(1-chlor)prop-2-yl-7-methylpyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-onu v 50 ml xylenu a směs se vaří při teplotě zpětného toku 70 hodin. Poté se směs odpaří na rotační odparce a odparek se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu při hodnotě pH = 10. Vodná fáze se znovu reextrahuje methylenchloridem a spojené organické fáze se po vysušení odpaří. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, eluent aceton). Tím se izoluje 1,6 g (38 %) produktu, který se rozpustí v ethylacetatu a za použití roztoku HCl/ethylcetat se převede na hydrochlorid, který má teplotu tání 242 až 244 °C.

Příklad 9

3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)propyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3HCl

3,5 g (18,0 mmol) 1-(2-methoxyfenyl)piperazinu, 1,4 g (10,0 mmol) jemně práškovaného uhličitanu draselného a 400 mg jodidu draselného se přidá k 2,9 g (8,9 mmol)

3,4,5,6,7,8-hexahydro-3-(2-chlor)propyl-7-methylpyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-onu v 60 ml xylenu a směs se vaří při teplotě zpětného toku 100 hodin. Poté se směs odpaří na rotační odparce a odparek se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu při hodnotě pH = 10. Vodná fáze se

04.01.02

znovu reextrahuje methylenchloridem a spojené organické fáze se po vysušení odpaří. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, eluent aceton). Tím se izoluje 1,0 g (25 %) produktu, který se rozpustí ve 100 ml ethylacetatu a za použití roztoku HCl/ethylacetat se převede na hydrochlorid, který má teplotu tání 190 až 192 °C (rozklad).

Příklad 10

3,4,5,6,7,8-Hexahydro-2,7-dimethyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

1,5 g (6,2 mmol) 1-(2-aminoethyl)-4-(2-methoxyfenyl)piperazinu se přidá k 1,9 g (6,2 mmol) ethyl-[N-(3-ethoxykarbonyl-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl)ethanimidatu] ve 30 ml ethanolu a směs se vaří při teplotě zpětného toku 7 hodin. Poté se směs odpaří na rotační odparce a odparek se vyjme 20 ml ethylacetatu. 2,1 g surového produktu vykrytaluje přes noc a odfiltruje se za odsávání a vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, eluent methylenchlorid/methanol 92/8). Isoluje se 0,8 g (29 %) produktu.

Příklad 11

3,4,5,6,7,8-Hexahydro-2-hydroxy-7-acetyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

2,5 g (7,3 mmol) 2-ethoxykarbonylamino-3-karbo-

04.01.00

ethoxy-6-acetyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinu a 1,7 g (7,3 mmol) 1-(2-aminoethyl)-4-(2-methoxyfenyl)-piperazinu se 2 hodiny zahřívá na teplotu 180 °C pod atmosférou dusíku a tavenina se důkladně míchá. Po ochlazení se surový produkt vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, eluent methylenchlorid/methanol 95/5). Isoluje se 0,7 g (20 %) produktu, který má teplotu tání 135 až 137 °C.

Příklad 12

3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-acetyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

5,5 g (23,4 mmol) 1-(2-aminoethyl)-4-(2-methoxyfenyl)piperazinu se přidá k 5,8 g (23,4 mmol) 2-ethoxymethylenamino-3-ethoxykarbonyl-6-acetyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridinu v 50 ml ethanolu a směs se vaří při teplotě zpětného toku 2 hodiny. Poté se směs odpaří na rotační odparce a odparek se vyjme 30 ml ethylacetatu, načež se tato směs se zahřívá k varu a nechá ochladit, přičemž se míchá. Tuhé látky, které vykrytalují se odfiltrují za odsávání po ochlazení na vodní lázni a znovu se promyjí ethylacetatem. Isoluje se 8,7 g (80 %) produktu, který má teplotu tání 170 až 172 °C.

Příklad 13

3,4,5,6,7,8-Hexahydro-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

4,0 g (8,6 mmol) 3,4,5,6,7,8-hexahydro-7-acetyl-



-3-[2-(4(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido-
[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-onu se rozpustí v 80 ml
10% kyseliny chlorovodíkové a tento roztok se míchá při
teplotě lázně 100 °C 2 hodiny. Poté se směs vlije se do
směsi led/voda a tato směs se alkalizuje koncentrovaným
roztokem hydroxidu sodného a extrahuje se dvakrát methy-
lenchloridem. Spojené organické fáze se vysuší a odpaří.
Tím se izoluje 3,7 g surového produktu, který se poté znovu
krystaluje z 50 ml isopropanolu. Získá se 2,4 g (66 %)
produktu, který má teplotu tání 168 až 170 °C.

Příklad 14

3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(2-(1-naftyl)ethyl)-3-[2-(4-(2-me-
thoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thie-
no[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3HCl

0,8 g (3,4 mmol) 2-brom-1-naft-1-ylethanu a 0,3 g
(2,4 mmol) jemně práškovaného uhličitanu draselného se
přidá k 1,0 g (2,3 mmol) 3,4,5,6,7,8-hexahydro-3-[2-(4-(2--
methoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thie-
no[2,3-d]pyrimidin-4-onu v 35 ml xylenu a směs se vaří při
teplotě zpětného toku 12 h. Poté se směs odpaří na rotační
odparce a odparek se rozdělí při hodnotě pH = 10 mezi
methylenchlorid a vodu. Vodná fáze se znovu reextrahuje
methylenchloridem. Spojené organické fáze se po vysušení
odpaří. Získá se 2,7 g surového produktu jako tmavý olej,
který se vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel,
eluent methylenchlorid/acetón 7/3). Po převedení na
hydrochlorid v ethylacetatu, se izoluje 1,0 g (63 %)
produktu, který má teplotu tání 293 až 295 °C (rozklad).



Následující sloučeniny se připraví analogicky podle příkladů 1 až 14:

15. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[3-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)propyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-imin, teplota tání 112 až 114 °C

16. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-benzyl-3-[3-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)propyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-imin x 2 HCl, teplota tání 258 až 261 °C
(rozklad)

17. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-benzyl-3-[2-(4-fenylpiperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-imin, teplota tání 168 až 170 °C

18. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-benzyl-3-[3-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)propyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 66 až 67 °C

19. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-benzyl-3-[2-(4-fenylpiperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 70 až 71 °C

20. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-imintritartrat, teplota tání 112 až 114 °C
(rozklad)

21. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[3-(4-(3-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)propyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-imin x 3 HCl x 2 H₂O, teplota tání 268 až 270 °C (rozklad)



22. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[3-(4-naft-1-ylpiperazin-1-yl)propyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-imin x 3 HCl, teplota tání 250 až 253 °C (rozklad)

23. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[3-(4-(2-nitrofenyl)piperazin-1-yl)propyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-imin x 3 HCl x 2 H₂O, teplota tání 271 až 273 °C (rozklad)

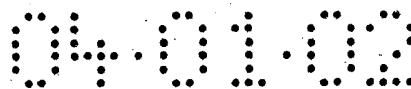
24. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[3-(4-(2-methyl)piperazin-1-yl)propyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-imin x 3 HCl, teplota tání 280 až 282 °C (rozklad)

25. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[3-(4-(2-aminofenyl)piperazin-1-yl)propyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-imin x HCl x 4 H₂O, teplota tání 113 až 115 °C (rozklad)

26. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[3-(4-(2-chlorfenyl)piperazin-1-yl)propyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-imin x 3 HCl, teplota tání 261 až 263 °C (rozklad)

27. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 146 až 148 °C

28. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[3-(4-benzylpiperidin-1-yl)propyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-imin x 3 HCl, teplota tání 295 až 297 °C (rozklad)



29. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[3-(4-(2-hydroxyfenyl)piperazin-1-yl)propyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-imin, teplota tání 164 až 166 °C

30. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[4-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)butyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-imin x HCl x 3 H₂O, teplota tání 272 až 274 °C (rozklad)

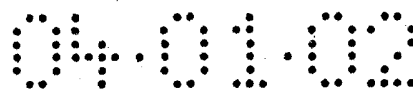
31. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[3-(4-(2-ethoxyfenyl)piperazin-1-yl)propyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-imin x 3 HCl x 3 H₂O, teplota tání 284 až 286 °C (rozklad)

32. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[3-(4-(2-ethylfenyl)piperazin-1-yl)propyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-imin x 3 HCl, teplota tání 303 až 305 °C (rozklad)

33. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[3-(4-(2-kyanfenyl)piperazin-1-yl)propyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x H₂O, teplota tání 136 až 138 °C (rozklad)

34. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[3-(4-fenylpiperidin-1-yl)propyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-imin x 3 HCl, teplota tání 280 až 282 °C (rozklad)

35. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[3-(4-pyrazin-2-ylpiperazin-1-yl)propyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-imin x 4 HCl x H₂O, teplota tání 284 až 286 °C (rozklad)



36. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[3-(4-pyrimidin-2-yl-piperazin-1-yl)propyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-imin, teplota tání 161 až 163 °C

37. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[3-(4-(2-kyanfenyl)-piperazin-1-yl)propyl]pyrido(4',3':4,5]thieno(2,3-d]pyrimidin-4-imin, teplota tání 148 až 150 °C

38. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-benzyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x H₂O, teplota tání 288 až 290 °C (rozklad)

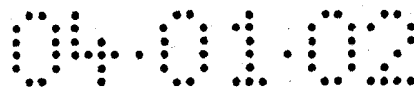
39. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[3-(4-(3,4-methylenedioxyfenyl)piperazin-1-yl)propyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-imin x 3 HCl, teplota tání 288 až 290 °C (rozklad)

40. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(2-methylfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2HCl x H₂O, teplota tání >300 °C

41. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(2-chlorfenyl)piperazin-1-yl)-ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2HCl x H₂O, teplota tání >300 °C

42. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(3,4-dimethylfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2HCl, teplota tání 307 až 310 °C

43. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(2,6-dimethylfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2HCl, teplota tání 297 až 300 °C



44. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(2,3-dimethyl-fenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]-pyrimidin-4-on, teplota tání 163 až 167 °C

45. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(2,4-dimethyl-fenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]-pyrimidin-4-on x 2 HCl, teplota tání 300 až 303 °C

46. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(3,5-dichlorfe-nyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 97 až 100 °C

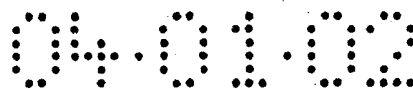
47. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(2,4-dimethoxy-fenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]-pyrimidin-4-on x 2 HCl, teplota tání 287 až 290 °C

48. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(3-trifluorme-thylfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thie-no[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl, teplota tání 309 až 312 °C

49. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-naft-1-ylpi-perazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyri-midin-4-on x 2 HCl x H₂O, teplota tání 298 až 300 °C
(rozklad)

50. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[3-(4-(3-hydroxyfe-nyl)piperazin-1-yl)propyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]-pyrimidin-4-imin x 2 HCl x 2 H₂O, teplota tání 182 až 184 °C (rozklad)

51. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(2-methoxy-5-



-chlorfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl, teplota tání 170 až 172 °C (rozklad)

52. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(2,5-dimethoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x H₂O, teplota tání 176 až 178 °C (rozklad)

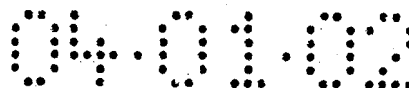
53. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(2-methoxy-5-fenylfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x H₂O, teplota tání 79 až 80 °C

54. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)3,4dehydropiperidin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x 2 H₂O, teplota tání 182 až 185 °C (rozklad)

55. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(2-hydroxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x H₂O, teplota tání 281 až 283 °C (rozklad)

56. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(7-methoxy-naft-1-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x H₂O, teplota tání 272 až 274 °C (rozklad)

57. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-naft-1-ylpiperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-imin x 3 HCl, teplota tání 288 až 289 °C (rozklad)



58. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(4,5-methylen-dioxybenzyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-imin x 4 HCl x 2 H₂O, teplota tání 249 až 251 °C (rozklad)

59. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(6-isopropylpyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-imin x 3 HCl x 2 H₂O, teplota tání 250 až 253 °C (rozklad)

60. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(2-methoxynaft-1-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x 2 H₂O, teplota tání 241 až 243 °C (rozklad)

61. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperidin-1-yl)ethyl]pyrido(4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x 2 H₂O, teplota tání 299 až 301 °C (rozklad)

62. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(3,4-dimethoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 153 až 154 °C

63. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[3-(4-naft-1-ylpiperazin-1-yl)propyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x 2 H₂O, teplota tání 206 až 208 °C (rozklad)

64. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[3-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)propyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 161 až 163 °C

04.01.00

65. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-chinolin-2-yl-piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 143 až 145 °C

66. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(2-methylnaft-1-yl)-piperazin-1-yl-ethyl)pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x 2 H₂O, teplota tání 295 až 297 °C (rozklad)

67. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(2-methoxy-3,5-dichlorfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x H₂O, teplota tání 264 až 267 °C (rozklad)

68. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(2-kyanfenyl)-piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 162 až 164 °C

69. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-(2-(4-(2-chlorfenyl)-piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 165 až 167 °C

70. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x 2 H₂O, teplota tání 232 až 234 °C (rozklad)

71. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-pyridin-4-ylpiperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x 2 H₂O, teplota tání 270 až 272 °C (rozklad)

04.01.00

72. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(5-methoxy-pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x 4 H₂O, teplota tání 266 až 268 °C (rozklad)

73. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-naft-2-ylpiperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 140 až 141 °C

74. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-pyrazin-2-ylpiperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno(2,3-d)pyrimidin-4-on x 3 HCl x 3 H₂O, teplota tání 170 až 172 °C (rozklad)

75. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-tetralin-5-ylpiperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x 2 H₂O, teplota tání 285 až 287 °C (rozklad)

76. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-indan-1-ylpiperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x 2 H₂O, teplota tání 300 až 301 °C (rozklad)

77. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(2-methoxy-4-nitro-5-methylfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x 2 H₂O, teplota tání 210 až 212 °C (rozklad)

78. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-isochinolin-4-ylpiperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x 3 H₂O, teplota tání 290 až 292 °C (rozklad)

04.01.02

79. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(2-methoxy-4-chlor-5-methylfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x 2 H₂O, teplota tání 293 až 294 °C (rozklad)

80. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(2,4-dimethoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido(4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x 3 H₂O, teplota tání 290 až 291 °C (rozklad)

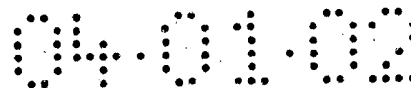
81. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-quinazolin-4-ylpiperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x 4 H₂O, teplota tání 258 až 260 °C (rozklad)

82. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(3-trifluormethyl-4-chlorfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x 3 H₂O, teplota tání 311 až 312 °C (rozklad)

83. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(4-chlorbenzyl)-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x H₂O, teplota tání 290 až 292 °C (rozklad)

84. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-ethyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x H₂O, teplota tání 295 až 297 °C (rozklad)

85. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-isopropyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]-



pyrimidin-4-on x 3 HCl x H₂O, teplota tání 300-302 °C
(rozklad)

86. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(4-nitro)benzyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x H₂O, teplota tání 214 až 217 °C (rozklad)

87. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(4-methoxy)benzyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x H₂O, teplota tání 278 až 281 °C (rozklad)

88. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(2-fenyl)ethyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x H₂O, teplota tání 305 až 306 °C (rozklad)

89. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(3-benzoyl)propyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x H₂O, teplota tání 124 až 126 °C (rozklad)

90. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(4-amino)benzyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x HCl x 3 H₂O, teplota tání 280 až 282 °C (rozklad)

91. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(3-fenyl)propyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x 3 H₂O, teplota tání 301 až 302 °C (rozklad)

04.01.00

92. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(3-fenyl)propyl-3-[2-(4-naft-1-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x 2 H₂O, teplota tání 306 až 307 °C (rozklad)

93. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(2-(4-methoxy)fenyl)ethyl-3-[2-(4-naft-1-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x 3 H₂O, teplota tání 306 až 308 °C (rozklad)

94. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(2-(4-chlor)fenyl)ethyl-3-[2-(4-naft-1-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x 3 H₂O, teplota tání 300 až 303 °C (rozklad)

95. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(2-fenyl)ethyl-3-[2-(4-naft-1-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x 3 H₂O, teplota tání 295 až 298 °C

96. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(2-(4-hydroxy)fenyl)ethyl-3-[2-(4-naft-1-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x 2 H₂O, teplota tání 254 až 256 °C

97. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(2-(4-chlor)fenyl)ethyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x 2 H₂O, teplota tání 304 až 306 °C (rozklad)

98. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(2-naft-1-yl)ethyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x 2 H₂O, teplota tání 293 až 295 °C (rozklad)

04.01.02

99. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(2-benzoylamino)ethyl-3-[2-(4-naft-1-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x 2 H₂O, teplota tání 292 až 294 °C (rozklad)

100. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(2-benzoylamino)ethyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x 3 H₂O, teplota tání 202 až 204 °C (rozklad)

101. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(3-benzoylamino)propyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x 2 H₂O, teplota tání 182 až 183 °C (rozklad)

102. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(3-benzoylamino)propyl-3-[2-(4-naft-1-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x H₂O, teplota tání 128 až 130 °C (rozklad)

103. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(4-fenyl)butyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x H₂O, teplota tání 311 až 312 °C (rozklad)

104. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(4-fenyl)butyl-3-[2-(4-naft-1-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x H₂O, teplota tání 312 až 314 °C (rozklad)

105. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(4-methoxy)benzyl-3-[2-(4-

04.01.02

-naft-1-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x H₂O, teplota tání 275 až 277 °C (rozklad)

106. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(2-(4-methoxy)fenyl)ethyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x 3 H₂O, teplota tání 297 až 298 °C (rozklad)

107. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(2-fenyl)ethyl-3-(3-(4-naft-1-yl)piperazin-1-yl)propyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 153 až 155 °C

108. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(2-fenyl)ethyl-3-[2-(4-pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x 3 H₂O, teplota tání 304 až 305 °C (rozklad)

109. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(2-fenyl)ethyl-3-[3-(4-pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)propyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x 2 H₂O, teplota tání 302 až 303 °C (rozklad)

110. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(3-benzoylamino)propyl-3-[2-(4-pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x 3 H₂O, teplota tání 125 až 127 °C (rozklad)

111. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(4-fenyl)butyl-3-[2-(4-pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x 3 H₂O, teplota tání 317 až 319 °C (rozklad)

04.01.00

112. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(2-(4-methoxy)fenyl)ethyl-3-[2-(4-pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)ethylpyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 165 až 167 °C

113. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-acetyl-3-[3-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)propyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-imin x 2 HCl, teplota tání 265 až 268 °C

114. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-acetyl-3-[3-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)propyl]pyrido(4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x 2 H₂O, teplota tání 264 až 267 °C

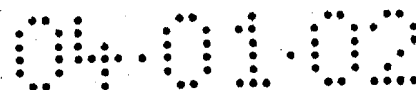
115. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 168 až 170 °C

116. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-acetyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 170 až 172 °C

117. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-benzoyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-one x 2 HCl x 2 H₂O, teplota tání 185 až 187 °C (rozklad)

118. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-benzoyl-3-[2-(4-naft-1-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 195 až 197 °C

119. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-benzoyl-3-[2-(4-pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido(4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 130 až 132 °C (rozklad)



120. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-2,7-dimethyl-3-[2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 176 až 178 °C

121. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-acetyl-2-hydroxy-3-[2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 135 až 137 °C

122. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[1-(4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)prop-2-yl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 184 až 186 °C

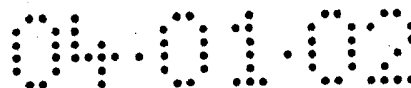
123. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-[1-(4-naft-1-ylpiperazin-1-yl)-prop-2yl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x 4 H₂O, teplota tání 242 až 244 °C (rozklad)

124. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(2-methoxyphenyl)piperazin-1-yl)propyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x 3 H₂O, teplota tání 190 až 192 °C (rozklad)

125. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(isochinolin-1-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x 3 H₂O, teplota tání >250 °C

126. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(6-methylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 138 až 140 °C

127. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(4-trifluoromethylpyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido-



[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 291 až 292 °C

128. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(3-trifluoromethylfenyl)-3,4-dehydropiperidin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 98 až 100 °C

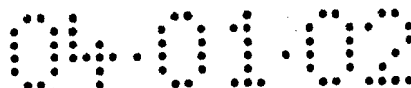
129. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(3,4-dimethoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x 2 H₂O, teplota tání 212 až 214 °C

130. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(3-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ¹H NMR (CDCl₃) δ = 2,5 (3H, s), 3,8 (3H, s), 7,9 (1H, s)

131. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(3,5-dimethoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ¹H NMR (CDCl₃) δ = 2,5 (3H, s), 3,8 (6H, s), 6,1 (2H), 7,9 (1H, s)

132. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[5-(4-(3-trifluoromethyl-4-chlorfenyl)piperazin-1-yl)pentyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 2,5 (3H, s), 7,2 (1H, d), 8,5 (1H, s)

133. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[4-(4-naft-1-ylpiperazin-1-yl)butyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ¹H NMR (CDCl₃) δ = 2,5 (3H, s), 4,0 (2H, t), 7,1 (1H, d), 7,9 (1H, s)



134. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[4-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)butyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 2,8$ (2H, t), 3,6 (2H, s), 4,0 (2H, t), 7,9 (1H, s)

135. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[4-(4-(6-methylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)butyl]pyrido[4',3':4,5]-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ^1H NMR (DMSO-d_6) $\delta = 2,5$ (3H, s), 6,8 (1H, d), 8,5 (1H, s)

136. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[4-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)butyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ^1H NMR (DMSO-d_6) $\delta = 2,5$ (3H, s), 8,4 (1H, d), 8,5 (1H, s)

137. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[4-(4-fenyl-3,4-dehydropiperidin-1-yl)butyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]-pyrimidin-4-on, ^1H NMR (CDCl_3) $\delta = 2,5$ (3H, s), 3,6 (2H, s), 7,9 (1H, s)

138. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(4-methylnaft-1-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]-pyrimidin-4-on, teplota tání 139 až 141 °C

139. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(3-trifluor-methylfenyl)piperidin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x H₂O, teplota tání 290 až 295 °C

140. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(4-fluornaft-1-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]-pyrimidin-4-on, teplota tání 157 až 158 °C

04.01.02

141. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(4-trifluoromethylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 101 až 102 °C

142. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x HCl, ¹H NMR (D₂O) δ = 3,1 (3H, s), 4,4 (2H, t), 7,0 (1H, t), 8,4 (1H, s)

143. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[4-(4-fenylpiperidin-1-yl)butyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ¹H NMR (CDCl₃) δ = 2,5 (3H, s), 4,0 (2H, t), 7,9 (1H, s)

144. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(3-trifluoromethylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 124 až 125 °C

145. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-fenylpiperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 121 až 123 °C

146. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-isopropyl-3-[2-(4-(3-trifluormethylfenylpiperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x H₂O, teplota tání 225 až 227 °C

147. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(4-trifluoromethyl-6-methylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x 2 H₂O, teplota tání 280 až 282 °C

04.01.00

148. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(3-kyan-fenylpiperazin-1-yl)ethyl)pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]-pyrimidin-4-on x 2 HCl, teplota tání 268 až 270 °C

149. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(6-trifluor-methylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)ethyl)pyrido[4',3':4,5]-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl, teplota tání 290 až 292 °C

150. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(6-methyl-pyridin-2-yl)homopiperazin-1-yl)ethyl)pyrido[4',3':4,5]-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x H₂O, teplota tání 212 až 214 °C

151. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-fenylhomopi-perazin-1-yl)ethyl)pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyri-midin-4-on x 3 HCl x H₂O, teplota tání 222 až 223 °C

152. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(3-trifluor-methylfenyl)homopiperazin-1-yl)ethyl)pyrido[4',3':4,5]-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x H₂O, teplota tání >280 °C

153. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(4-methyl-pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl)ethyl)pyrido[4',3':4,5]-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 136 až 138 °C

154. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[4-(4-fenylpipe-ridin-1-yl)butyl)pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ESI MS: [M+H]⁺ = 437

04.01.00

155. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(3-fenoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ESI MS: $[M+H]^+ = 503$

156. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-ethyl-3-[2-(4-(6-methylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ESI MS: $[M+H]^+ = 439$

157. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(2-(3-chlor-N-benzoyl)aminoethyl)-3-[2-(4-(6-methylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ESI MS: $[M]^+ = 592$

158. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(2-nikotinamidoethyl)-3-[2-(4-(3-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ESI MS: $[M+H]^+ = 612$

159. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(2-(4-chlor-N-benzoyl)aminoethyl)3-[2-(4-(6-methylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ESI MS: $[M+2H]^+ = 594$

160. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[4-(4-(3-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl)butyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl, ESI MS: $[M+H]^+ = 520$

161. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(2-(4-fluor-N-benzoyl)aminoethyl)-3-(2-(4-(6-methylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, 1H NMR (270 MHz, $CDCl_3$): 2,4 (s, 3H), 2,6 (t, 4H), 4,1 (t, 2H), 6,4 (d, 1H), 6,5 (d, 1H), 6,8 (široký, 1H), 7,1 (t, 2H), 7,4 (t, 1H), 7,8 (m, 1H), 8,0 (s, 1H)

04.01.00

162. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-propyl-3-(2-(4-(3-trifluoromethylphenyl)piperazin-1-yl)ethyl)pyrido[4',3':4,5]-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl, ESI MS: $[M+H]^+ = 506$

163. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(4-chlorobenzyl)-3-[2-(4-(6-methylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ESI MS: $[M]^+ = 535$

164. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-3-[2-(4-(6-methylpyridin-2-yl)-piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ESI MS: $[M+H]^+ = 411$

165. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-acetyl-3-[2-(4-(6-methylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ESI MS: $[M+H]^+ = 453$

166. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(3-aminophenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x HCl, ESI MS: $[M+H]^+ = 425$

167. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(4-fluorobenzyl)-3-[2-(4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ESI MS: $[M+H]^+ = 572$

168. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(2-(4-nitro-N-benzoyl)aminoethyl)-3-[2-(4-(3-trifluormethylphenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ESI MS: $[M+H]^+ = 656$

04.01.00

169. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-isonopropyl-3-[2-(4-(6-methylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ESI MS: $[M+H]^+ = 453$

170. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(2-methylpropyl)-3-[2-(4-(3-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ESI MS: $[M+H]^+ = 520$

171. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(2-methylpropyl)-3-[2-(4-(6-methylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ESI MS: $[M+H]^+ = 467$

172. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-propyl-3-[2-(4-(6-methylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ESI MS: $[M+H]^+ = 453$

173. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(2-nikotinamidoethyl)-3-[2-(4-(6-methylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ESI MS: $[M+H]^+ = 559$

174. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(2-isonikotinamidoethyl)-3-[2-(4(3-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, sůl s kyselinou fumarovou, ESI MS: $[M+H]^+ = 608$

175. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-cyklopropyl-3-[2-(4-(3-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ESI MS: $[M+H]^+ = 504$

176. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(2-phenoxyethyl)-3-[2-(4-(3-

-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido-
[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x HCl, ESI MS:
[M+H]⁺ = 598

177. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(2-benzyloxyethyl)-3-[2-(4-
-(6-methylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido-
[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ESI MS: [M+H]⁺ =
545

178. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-cyklopropyl-3-[2-(4-(6-me-
thylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]-
thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃): 0,6
(s, 4H), 1,9 (p, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,6 (t, 4H), 2,7 (t,
2H), 4,1 (t, 2H), 6,4 (d, 1H), 6,5 (d, 1H), 7,4 (t, 1H),
8,0 (s, 1H)

179. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[4-(4-(3-thiomethyl-
fenyl)piperazin-1-yl)butyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]-
pyrimidin-4-on, ESI MS: [M+H]⁺ = 456

180. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(4-chlorbenzyl)-3-[2-(4-(3-
-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido-
[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, EI MS: [M]⁺ = 587

181. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(4-methoxybenzyl)-3-[2-(4-(3-
-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl)ethyl)pyrido-
[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl, EI MS: [M]⁺
= 583

182. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-benzyl-3-[2-(4-(3-trifluor-
methylfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]-
thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl, ESI MS: [M+H]⁺ = 554

04.01.00

183. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(2-fenylethyl)-3-[2-(4-(3-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ESI MS: $[M+H]^+ = 568$

184. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(2-(4-methoxyfenyl)ethyl)-3-[2-(4-(3-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ESI MS: $[M+H]^+ = 598$

185. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-ethyl-3-[2-(4-(3-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ESI MS: $[M+H]^+ = 492$

186. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-acetyl-3-[2-(4-(3-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ESI MS: $[M+H]^+ = 506$

187. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-benzoyl-3-[2-(4-(3-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ESI MS: $[M+H]^+ = 568$

188. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(2-(4-chlorfenyl)ethyl)-3-[2-(4-(3-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ESI MS: $[M]^+ = 602$

189. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(3-benzoylpropyl)-3-[2-(4-(3-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl, ESI MS: $[M+H]^+ = 610$

190. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(4-nitrobenzyl)-3-[2-(4-(3-

04.0100

-trifluormethylphenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido-
[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ESI MS: [M+H]⁺ =
599

191. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(3-phenylpropyl)-3-[2-(4-(3-
-trifluormethylphenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido-
[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl, ESI MS:
[M+H]⁺ = 582

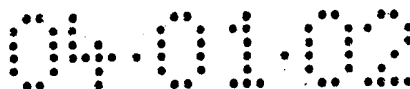
192. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-(2-benzamidoethyl)-3-[2-(4-
-(3-trifluormethylphenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido-
[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ¹H NMR (270 MHz,
CDCl₃): 2,8-3,0 (m, 10H), 3,2 (m, 6H), 4,1 (t, 2H), 6,8 (s,
1H), 7,1 (m, 3H), 7,3-7,6 (m, 4H), 7,8 (d, 2H), 8,0 (s,
1H)

193. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[3-(4-(3-methyl-
phenyl)piperazin-1-yl)propyl]pyrido[4',3':4,5]thieno-
[2,3-d]pyrimidin-4-on, ESI MS: [M+H]⁺ = 438

194. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[3-(4-(3-chlorfe-
nyl)piperazin-1-yl)propyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]-
pyrimidin-4-on, ESI MS: [M]⁺ = 458

195. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(3-methylfe-
nyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]-
pyrimidin-4-on, ESI MS: [M+H]⁺ = 424

196. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(2-chlor-4-
-trifluormethylpyridin-6-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido-
[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ¹H NMR (400 MHz,
CDCl₃): 2,5 (s, 3H), 2,8 (m, 4H), 3,2 (m, 2H), 3,6 (m, 6H),
4,1 (t, 2H), 6,6 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 8,0 (s, 1H)



197. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[2-(4-(3-chlorophenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido(4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 2,5 (s, 3H), 2,6 (t, 4H), 2,7-2,9 (m, 4H), 3,2 (m, 6H), 3,6 (s, 2H), 4,1 (t, 2H), 6,7-6,9 (m, 3H), 7,2 (t, 1H), 8,0 (s, 1H).

198. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[4-(4-(4-chlorophenyl)piperazin-1-yl)butyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ESI MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 472$

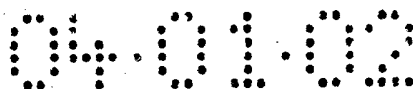
199. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-isopropyl-3-[2-(4-(3-trifluormethyl-4-chlorophenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x HCl, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 1,1 (d, 6H), 3,1 (m, 6H), 3,8 (s, 2H), 4,1 (t, 2H), 6,9 (dd, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,9 (s, 1H).

200. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[4-(4-(3-trifluoromethylphenyl)piperazin-1-yl)butyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ESI MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 506$

201. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[3-(4-(3-trifluoromethylphenyl)piperazin-1-yl)propyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, ESI MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 492$

202. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[3-(4-(isochinolin-1-yl)piperazin-1-yl)propyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

203. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-methyl-3-[4-(4-(isochinolin-1-yl)piperazin-1-yl)butyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on



204. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-3-[2-(4-(isochinolin-1-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

205. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-acetyl-3-[2-(4-(isochinolin-1-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

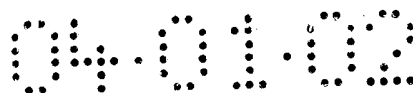
206. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-ethyl-3-[2-(4-(isochinolin-1-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

207. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-propyl-3-[2-(4-(isochinolin-1-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

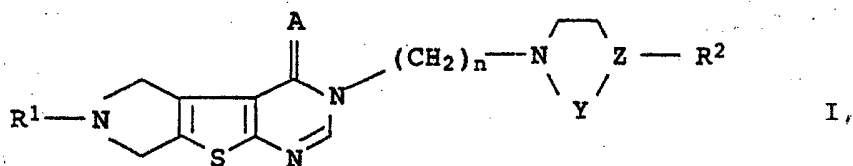
208. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-cyklopropyl-3-[2-(4-(isochinolin-1-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

209. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-7-cyklopropylmethyl-3-[2-(4-(isochinolin-1-yl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

Tyto sloučeniny jsou vhodné pro léčbu emočních poruch spojených s centrálním nervovým systémem, jako jsou sezónní afektivní poruchy a dystymie. Tyto poruchy rovněž zahrnují úzkostné stavy, jako je generalizovaná úzkost, panické ataky, sociofobie, obsedantní neurózy a symptomy posttraumatického stresu, poruchy paměti včetně demence, amnézií a ztráty paměti související s věkem a také psychogenních poruch příjmu potravy, jako je anorexia nervosa a bulimia nervosa.



DE 1973444.5 popisuje 3-substituované 3,4,5,7-tetrahydropyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidinové deriváty obecného vzorce I



ve kterém

R^1 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, acetylová skupina, fenylalkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž aromatická část je případně substituována atomem halogenu nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylem, hydroxylem, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou, nebo alkylesterovým zbytkem karboxylové kyseliny s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,

R^2 je fenylová, pyridylová, pyrimidinylová nebo pyrazinylová skupina, která je případně monosubstituována nebo disubstituována atomy halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylem, trifluormethoxy skupinou, hydroxylem, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku aminoskupinou, monomethylaminoskupinou, dimethylaminoskupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou, a která může případně být kondenzována na benzenové jádro, které může být případně monosubstituováno nebo disubstituováno atomy halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxylem, trifluormethylem,

alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou a může případně obsahovat 1 atom dusíku, nebo na 5- nebo 6-členný kruh, který může obsahovat 1 nebo 2 atomy kyslíku,

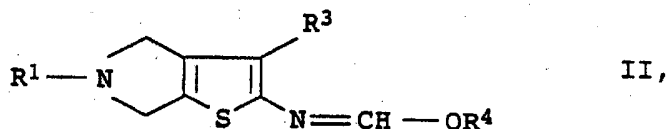
A je NH nebo atom kyslíku,

Y je CH₂, CH₂-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂ nebo CH₂-CH,

Z je atom dusíku, uhlíku nebo skupina CH, přičemž je také možné, že vazba mezi Y a Z je dvojná vazba, a

n je číslo 2, 3 nebo 4.

Tyto sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce II



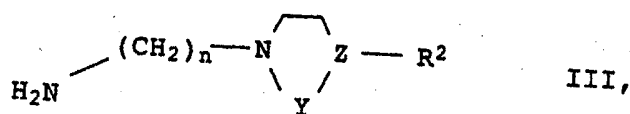
ve kterém

R¹ má výše uvedené významy,

R³ je kyanoskupina nebo alkylesterová skupina karboxylové kyseliny s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části a

R⁴ je alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku,

s primárním aminem obecného vzorce III



ve kterém

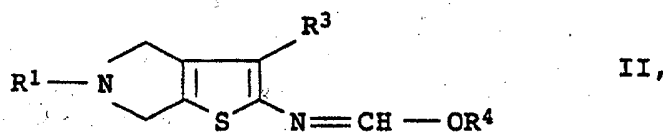
R^2 má významy uvedené výše a

případně konverzí výsledné sloučeniny na adiční sůl s kyselinou fyziologicky přijatelné kyseliny.

Reakce probíhá rychle v inertním organickém rozpouštědle, obzvláště nižším alkoholu, např. methanolu, nebo cyklickém nasyceném etheru, obzvláště tetrahydrofuranu nebo dioxanu.

Reakce zpravidla probíhá při teplotě od 20 do 110 °C, obzvláště od 60 do 90 °C, a obvykle proběhne od 1 do 10 hodin.

Alternativně se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R^1 má výše uvedené významy,

R^3 je kyanoskupina nebo alkylesterová skupina karboxylové kyseliny s 1 až 3 atomy uhlíku

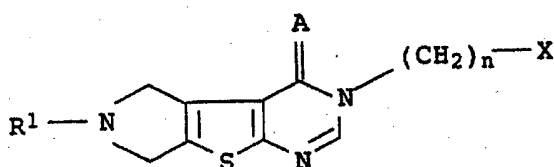
v alkylové části a

R^4 je alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku,

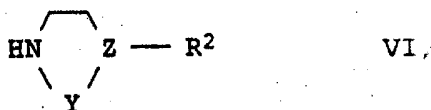
nechá reagovat s primárním aminoalkoholem obecného vzorce IV



v inertním rozpouštědle, výhodně alkoholech jako je ethanol, při teplotě od 60 do 120 °C, k získání produktu cyklizace obecného vzorce V (X = OH)



který se poté převede na odpovídající halogenový derivát obecného vzorce V (X = Cl, Br) za použití halogenačního činidla, jako je thionylchlorid nebo kyselina bromovodíková, v organickém rozpouštědle, jako je halogenovaný uhlovodík, nebo bez jakéhokoli rozpouštědla, při teplotě od teploty místnosti do 100 °C. Nakonec se halogenový derivát obecného vzorce V (X = Cl, Br) nechá reagovat s aminem obecného vzorce VI



ve kterém

Y, Z a R^2 mají výše uvedené významy, k získání nového konečného produktu obecného vzorce I. Tato reakce probíhá

nejúčinněji v inertním organickém rozpouštědle, výhodně toluenu nebo xylenu, za přítomnosti báze, jako je uhličitany draselný nebo hydroxid draselný, při teplotě od 60 do 150 °C.

Nové sloučeniny obecného vzorce I se mohou vyčistit buď rekrytalizací z obvyklých organických rozpouštědel, výhodně nižšího alkoholu, jako je ethanol, nebo by pomocí sloupcové chromatografie.

Volné 3-substituované 3,4,5,7-tetrahydropyr-
rolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidinové deriváty obecného
vzorce I se mohou převést obvyklým způsobem na adiční soli
s kyselinou v roztoku za použití stechiometrického množství
odpovídající kyseliny. Příklady farmaceuticky přijatelných
kyselin jsou kyselina chlorovodíková, kyselina fosforečná,
kyselina sírová, kyselina methansulfonová, kyselina
amidosírová, kyselina maleinová, kyselina fumarová,
kyselina oxalová, kyselina vinná a kyselina citrónová.

Následující příklady slouží k objasnění vynálezu:

A Příprava výchozích matriálů

a) 2-Amino-3,5-diethoxykarbonyl-4,6-dihydrothieno[3,2-
c]pyr-rol

16,1 ml (150 mmol) ethylkyanacetatu a 4,8 g (150 mmol) práškové síry se přidá k 23,6 g (150 mmol) ethyl-
[pyrrolidin-3-on-1-karboxylatu] (Kuhn, Osswald, Chem. Ber.,
89, 1435 (1956)) v 60 ml ethanolu, načež se pod atmosférou
dusíku a za důkladného míchání po kapkách přidá 15,6 ml
(112 mmol) triethylamin. Směs se poté nechá míchat přes noc

04.01.02

při teplotě místnosti. Poté, co se směs odpaří, se odparek rozpustí v 70 ml ethylacetatu a roztok se nechá krystalovat za míchání. Po ochlazení se krystaly odfiltrují za odsávání, přičemž se znovu promyjí malým množstvím studeného ethylacetatu. Isoluje se 13,2 g (31 %) produktu, který má teplotu tání 154 až 156 °C.

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

0,3 ml anhydridu kyseliny octové se přidá k 1,4 g (4,8 mmol) 2-amino-3,5-diethoxykarbonyl-4,6-dihydrothieno[3,2-c]pyrrolu ve 14 ml triethylorthoformiatu a směs se vaří pod atmosférou dusíku a při teplotě zpětného toku 1 hodinu. Poté se směs úplně odpaří při teplotě 80 °C na rotační odparce. Isoluje se 1,6 g (99 %) surového produktu jako viskózní olej, který je dostatečně čistý pro další reakci.

c) 3-(2-Hydroxyethyl)-6-ethoxykarbonyl-3,4,5,7-tetrahydro-pyrrolo[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-ethoxykarbonyl-5-ethyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinu v 250 ml ethanolu a směs se vaří při teplotě zpětného toku 3 hodiny. Poté se nechá vychladnout a míchá se důkladně v ledové lázni. Jemné tuhé látky, které se vysráží se odfiltrují za odsávání a znovu se promyjí studeným ethylacetatem. Isoluje se 5,5 g (36 %) světle hnědého produktu. Teplota tání je 243 až 245 °C.

d) 3-(2-Chlorethyl)-6-ethoxykarbonyl-3,4,5,7-tetrahydropyr-
rolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

5,5 g (17,8 mmol) 3-(2-hydroxyethyl)-6-ethyl-
-3,4,5,6,7,8-hexahydropyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyri-
midin-4-onu v 50 ml 1,2-dichlorethanu se zahřívá na teplotu
zpětného toku (pomalé rozpouštění), načež se po kapkách
přidají 2 ml (27 mmol) thionylchloridu v 10 ml 1,2-
dichlorethanu. Po 1 hodině zahřívání ke zpětnému toku se
reakční směs odpaří, načež se odparek míchá důkladně
v malém množství dichlormethanu a tuhé látky se odfiltrují
za odsávání. Isoluje se 5,4 g (92 %) produktu, přičemž
tento produkt je dostatečně čistý pro následné reakce,
teplota tání 169 až 171 °C.

e) N-(1-Naftyl)piperazin

83,2 g (966 mmol) piperazinu, 38,0 g (339 mmol)
terc.-butoxidu draselného a 50,0 g (241 mmol) 1-bromnafta-
lenu se přidá ke směsi 5,4 g (24,2 mmol) octanu palladna-
tého a 14,7 g (48,3 mmol) tri-o-tolylfosfinu v 500 ml
xyleny a reakční směs se zahřívá na teplotu zpětného toku
10 hodin za důkladného míchání a pod atmosférou dusíku.
Poté se směs naředí methylenchloridem, nerozpustné zbytky
se odfiltrují a filtrát se odpaří. Surový produkt se
vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, eluent
THF/methanol/amoniak 85/13/2). Isoluje se 21,5 g (42 %)
produktu, který má teplotu tání 84 až 86 °C.

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

14,7 g (82,7 mmol) bis(2-chlorethyl)aminu x HCl

04.01.02

se přidá k 13,0 g (82,7 mmol) 1-amino-2-methylnaftalenu ve 100 ml chlorbenzenu a směs se vaří pod atmosférou dusíku a při teplotě zpětného toku 90 hodin. Směs se poté odpaří a odparek se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu při hodnotě pH = 9; organická fáze se poté po vysušení odpaří. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromato-grafií (silikagel, eluent THF/methanol/amoniak 85/13/2). Isoluje se 11,6 g (62 %) produktu.

g) 4-Piperazin-1-ylisochinolin

4,51 g (21,7 mmol) 4-bromisochinolinu, 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) terc.-butoxidu sodného se dohromady přidá k 50 ml toluenu a směs se míchá při teplotě 75 °C 2 hodiny. Reakční směs se přidá ke směsi led/chlorid sodný a tato posledně uvedená směs se poté extrahuje ethylacetatem, načež se organická fáze vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří na rotační odparce. Produkt vykrytaluje a poté se odfiltruje za odsávání a promyje se pentanem. Získá 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, načež se k tomuto roztoku pomalu přidá 17 ml (0,22 mmol) kyseliny trifluoroctové při teplotě 0 °C. Směs se nechá míchat při teplotě 0 °C 4 hodiny, načež se vlije do směsi led/voda a tato posledně uvedená směs se poté extrahuje dichlormethanem. Vodná fáze se zfiltruje, alkalizuje a poté extrahuje dichlormethanem. Po vysušení síranem sodným a po odstranění převážné části rozpouštědla se provede naředění diethyletherem a hydrochlorid se vysráží etherickým chlorovodíkem. Tím se

získá 3,2 g (67 %) produktu, který má teplotu tání 293 až 294 °C.

Jelikož nejsou známy z literatury (viz stejně tak patentová přihláška DE 19636769.7), další piperazinové deriváty (viz příklady) se připraví analogicky podle e), f) a g).

B Příprava konečných produktů

Příklad 1

3,4,5,7-Tetrahydro-6-ethoxykarbonyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)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-diethoxykarbonyl-4,6-dihydrothieno-[3,2-c]-pyrrolu ve 25 ml ethanolu a směs se vaří při teplotě zpětného toku 2 hodiny. Poté se směs odpaří na rotační odparce a surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, eluent methylenchlorid/methanol 96/4). Po rekrystalizaci z ethylacetatu se izoluje 1,1 g (47 %) produktu, který má teplotu tání 153 až 155 °C.

Příklad 2

3,4,5,7-Tetrahydro-6-ethoxykarbonyl-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-ethoxykarbonyl-3,4,5,7-tetrahydropyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-onu v 40 ml xylenu a směs se vaří pod atmosférou dusíku a při teplotě zpětného toku celkem po dobu 70 hodin. Směs se poté odpaří ve vakuu a odparek se rozdělí při hodnotě pH = 10 mezi methylenchlorid a vodu. Poté, co se organické fáze vysuší a odpaří se surový produkt vyčistí pomocí MPLC (eluent methanol/dichlor-methan). Vysrážením z roztoku produktu v acetonu etherickým chlorovodíkem se získá a 0,6 g (38 %) hydrochloridu, který má teplotu tání 160 °C (rozklad).

Příklad 3

3,4,5,7-Tetrahydro-3-[2-(4-(1-naftyl)piperazin-1-yl)-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-ethoxykarbonyl-3-[2-(4-(1-naftyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-onu se zavede do směsi 80 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 80 ml vody a to vše se poté vaří při teplotě zpětného toku 7 hodin. Reakční směs se vlije do směsi led/voda a hodnota pH výsledné směsi se upraví na 10 pomocí koncentrovaného roztoku hydroxidu sodného a extrahuje se dvakrát methylenchloridem. Po vysušení a odpaření organická fáze se surový produkt vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, eluent methylenchlorid/methanol 90/10). Tím se izoluje 2,4 g (30 %) produktu, který se rozpustí v ethylacetatu a převede se na hydrochlorid, který má teplotu tání 288 až 290 °C (rozklad).

Příklad 4

3,4,5,7-Tetrahydro-6-ethyl-3-[2-(4-(1-naftyl)piperazin-1-yl)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 práškovaného uhličitanu draselného se přidá k 1,5 g (3,5 mmol) 3,4,5,7-tetrahydro-3-[2-(4-(1-naftyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-onu ve 30 ml tetrahydrofuranu a směs se vaří při teplotě zpětného toku 3 hodiny. Směs se poté vlije do směsi led/voda a hodnota pH této výsledné směsi se upraví na 9 pomocí amoniaku a extrahuje se dvakrát methylenchloridem. Poté, co se organická fáze vysuší a odpaří se surový produkt vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, eluent methylenchlorid/methanol 95/5). Tím se izoluje 0,4 g (25 %) produktu, který se rozpustí v ethylacetatu a převede se na hydrochlorid, který má teplotu tání 202 až 204 °C (rozklad).

Příklad 5

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

Následující sloučeniny se mohou připravit analogicky podle příkladů 1 až 7:

8. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karboethoxy-3-[2-(4-(1-naftyl)piperazin-1-yl)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-karboethoxy-3-[2-(4-(2-methyl-1-naftyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

10. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karboethoxy-3-[2-(4-(2-methoxy-1-naftyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

11. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karboethoxy-3-[2-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 166 °C

12. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karboethoxy-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperidin-1-yl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

13. 3,4,5,7-Tetrahydro-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

04.0100

14. 3,4,5,7-Tetrahydro-3-[2-(4-naft-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)-piperazin-1-yl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

16. 3,4,5,7-Tetrahydro-3-[2-(4-tetralin-5-ylpiperazin-1-yl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

17. 3,4,5,7-Tetrahydro-3-[2-(4-indan-1-ylpiperazin-1-yl)-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-dehydropiperidin-1-yl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

19. 3,4,5,7-Tetrahydro-3-[2-(4-naft-1-ylpiperidin-1-yl)-ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

20. 3,4,5,7-Tetrahydro-3-[2-(4-(2-methoxynaft-1-yl-3,4-dehydropiperidin-1-yl)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)piperazin-1-yl)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)piperazin-1-yl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

04.0100

23. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-ethyl-3-[2-(4-(2-chlorfenyl)piperazin-1-yl)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-ylpiperazin-1-yl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

25. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-ethyl-3-[2-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

26. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-ethyl-3-[2-(4-chinolin-2-ylpiperazin-1-yl)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)piperidin-1-yl)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-ylpiperazin-1-yl)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-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl)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-kyanfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

04.01.00

31. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-methyl-3-[2-(4-isochinolin-4-yl-piperazin-1-yl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

32. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-methyl-3-[2-(4-naft-1-yl-3,4-dehydropiperidin-1-yl)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)-piperazin-1-yl)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)piperazin-1-yl)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)piperazin-1-yl)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)piperazin-1-yl)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)piperazin-1-yl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

38. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karboethoxy-3-[2-(4-(2-methylfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 152 °C

39. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karboethoxy-3-[2-(4-(2-chlor-fenyl)piperazin-1-yl)propyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 172 °C

40. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karboethoxy-3-[2-(4-(2-fenyl-piperidin-1-yl)ethyl)pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

41. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karboethoxy-3-[2-(4-(2-naft-1-yl-piperidin-1-yl)ethyl)pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

42. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karboethoxy-3-[2-(4-(2-naft-1-yl-3,4-dehydropiperidin-1-yl)ethyl)pyrrolo[3',4':4,5]-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

43. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karboethoxy-3-[3-(4-(2-kyanfe-nyl)piperazin-1-yl)propyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]-pyrimidin-4-on, teplota tání 190 °C

44. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karboethoxy-3-[2-(4-indan-4-yl-piperazin-1-yl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 149 °C

C Měření receptorové vazby

Příprava buněčných membrán nesoucích receptory

Receptorové vazebné studie se provádějí za použití „membránových přípravků“, které se získají z buněčných kultur buněčné linie 293 lidské embryonální ledviny (HEK 293), do kterých je v každém případě vklonován specifický podtyp serotoninového receptoru

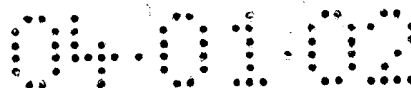
(h5HT1A, h5HT1B nebo h5HT1D) a v kterých je tento podtyp trvale exprimován.

Buňky se pěstují v médiu RPMI 1640 (Life Technologies), které navíc obsahuje 10% fetální telecí sérum (FCS), 2 mmol L-glutaminu/litr a 400 mg geneticinu G 418/1. Buňky se kultivují v tzv. "tank stacks", při teplotě 37 °C v inkubátoru probublávaném směsí vzduch/5% CO₂, až dosáhnou souvislé monovrstvy. Buňky se poté odpojí z kultivačních nádob za použití pufru následujícího složení: (hodnoty na litr) trypsin, 10 mg; EDTA, 4 mg; EGTA, 200 mg; KCl, 200 mg; KH₂PO₄, 200 mg; Na₂HPO₄, 1,15 g; NaCl, 8,0 g; pH 7,4. Buněčná suspenze se poté resuspenduje v Dulbeccově fosfátem pufrovaném fyziologickém roztoku (PBS); hustota buněk se poté upraví na přibližně 10⁸ buněk/ml. Poté, co se buňky znovu peletují se PBS nahradí stejným objemem ledově studeného lyzačního pufru (5 mmol tris/litr; 10% glycerol; pH 7,4) a buňky se inkubují při teplotě 4 °C 30 minut. Lyzované buňky (tj. "membrány") se alikvotují a skladují se v kapalném dusíku až do použití ve vazebných studiích. Na přípravek pro stanovení obsahu proteinu se použije alikvot.

Nové sloučeniny vykazují vysokou afinitu (K_i menší nebo rovno 30 nM) k lidským 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} a 5-HT_{1D} typům receptorů, které se exprimují v klonovaných buněčných liniích.

Receptorová vazebná studie

Receptrové vazebné studie se provádějí v 1ml zkumavkách Macrowell, které obsahují následující složky:



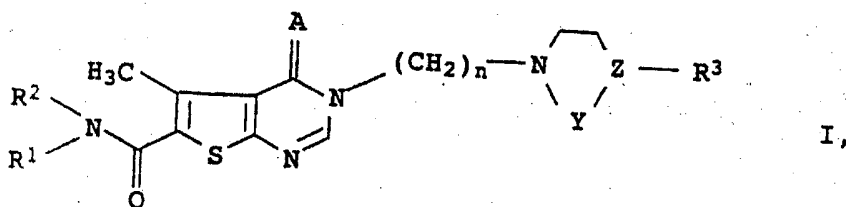
- 50 μ l testované látky v různých koncentracích k měření kompetice nebo 50 μ l pufru pro stanovení nebo 50 μ l neznačeného serotoninu (1 μ mol/l konečný objem) ke stanovení celkové nebo nespecifické vazebné kontroly
- 200 μ l suspensních membrán příslušného podtypu receptoru, který má obsah proteinu 200 μ g/zkumavku
- 250 μ l roztoku radioligandu ($[^3\text{H}]$ 5-karboxamidotryptamin (5-CT)) pro receptory $\text{h5HT}_{1\text{B}}$ a $\text{h5HT}_{1\text{D}}$ nebo $[^3\text{H}]$ 8-hydroxydi-propylaminotetralin (8-OH-DPAT) receptory $\text{h5HT}_{1\text{A}}$. Konečné koncentrace radioligandů se upraví na 3 nmol/litr nebo 0,3 nmol/litr.

Pufr pro stanovení (pH 7,4) má následující složení (na liter): tris, 6,057 g; $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O} = 5,88$ g; kyselina askorbová, 1 g; pargylin, 1,96 mg.

Směs pro stanovení se inkubuje při teplotě 25 °C 30 minut a poté se zfiltruje přes filtr ze skleněných vláken (Whatman GF/B) za použití přístroje na zachycení buněk (Skatron), přičemž se filtry poté promyjí od 5 do 9 ml studeného pufru. Filtry se v každém případě umístí, spolu s 5 ml kapalinového scintilátoru Ultima GoldXR (Packard) do scintilačních skleniček, které se 1 hodinu protřepávají. Radioaktivita se poté stanoví v beta čítači (Wallac). Data z měření se vyhodnotí interaktivní nelineární regresní analýzou za použití "Statistical Analysis System (SAS)", který je podobný programu "LIGAND", který popsal Munson a Rodbard (Anal. Biochem, 107, 220 (1980)). Kompetiční konstanty (K_i) se zaznamenají v nmol/l.

Tyto sloučeniny jsou vhodné pro léčbu emočních poruch spojených s centrálním nervovým systémem, jako jsou sezónní afektivní poruchy a dystymie. Tyto poruchy rovněž zahrnují úzkostné stavy, jako je generalizovaná úzkost, panické ataky, sociofobie, obsedantní neurózy a symptomy postraumatického stresu, poruchy paměti včetně demence, amnézií a ztráty paměti související s věkem a také psychogenních poruch příjmu potravy, jako je anorexia nervosa a bulimia nervosa.

DE 19724980.9 popisuje 3-substituované 3,4-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidinové deriváty obecného vzorce I



ve kterém

R^1 a R^2 jsou atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^3 je fenylová, pyridylová, pyrimidinylová nebo pyrazinylová skupina, která je případně monosubstituována nebo disubstituována atomy halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylem, trifluormethoxy-skupinou, hydroxylem, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, monomethyl-aminoskupinou, dimethylaminoskupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou, a která může případně být kondenzována na benzenové jádro, které může být případně monosubstituováno nebo

disubstituováno atomy halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyskupinou, trifluormethylem, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou a může případně obsahovat 1 atom dusíku, nebo na 5- nebo 6-členný kruh, který může obsahovat 1 nebo 2 atomy kyslíku,

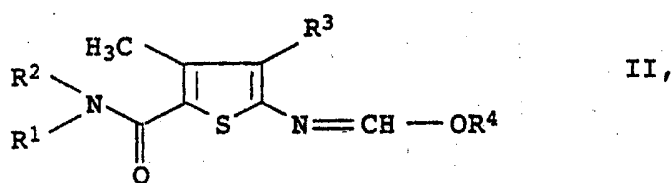
A je NH nebo atom kyslíku,

Y je CH₂, CH₂-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂ nebo CH₂-CH,

Z je atom dusíku, uhlíku nebo skupina CH, přičemž je také možné, že vazba mezi Y a Z je dvojná vazba, a

n je číslo 2, 3 nebo 4.

Tyto sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce II

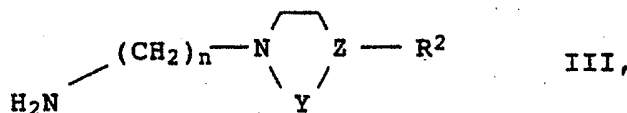


ve kterém

R¹ má výše uvedené významy,

R³ je kyanoskupina nebo alkylesterová skupina karboxylové kyseliny s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části a

R^4 je alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku,
s primárním aminem obecného vzorce III



ve kterém

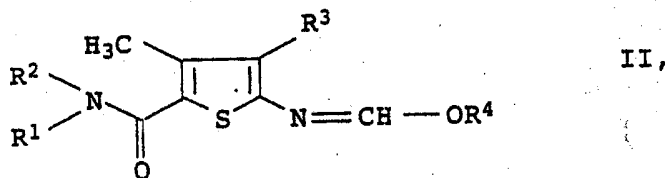
R^2 má významy uvedené výše a

případně konverzí výsledné sloučeniny na adiční sůl
s kyselinou fyziologicky přijatelné kyseliny.

Reakce probíhá rychle v inertním organickém
rozpuštědle, obzvláště nižším alkoholu, např. methanolu,
nebo cyklickém nasyceném etheru, obzvláště tetrahydro-
furanu nebo dioxanu.

Reakce zpravidla probíhá při teplotě od 20 do 110
°C, obzvláště od 60 do 90 °C, a obvykle proběhne od 1 do 10
hodin.

Alternativně se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R^1 má výše uvedené významy,

R^3 je kyanoskupina nebo alkylesterová skupina

04.01.02

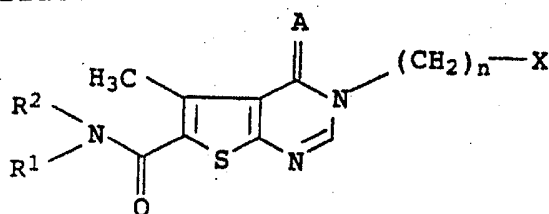
karboxylové kyseliny s 1 až 3 atomy uhlíku
v alkylové části a

R^4 je alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku,

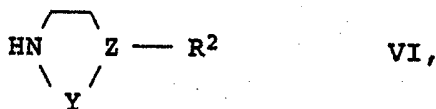
nechá reagovat s primárním aminoalkoholem obecného vzorce
(IV)



v inertním rozpouštědle, výhodně alkoholech jako je ethanol, při teplotě od 60 do 120 °C, k získání produktu cyklizace obecného vzorce V ($X = \text{OH}$)



který se poté převede na odpovídající halogenový derivát obecného vzorce V ($X = \text{Cl, Br}$) za použití halogenačního činidla, jako je thionylchlorid nebo kyselina bromovodíková, v organickém rozpouštědle, jako je halogenovaný uhlovdík, nebo bez jakéhokoli rozpouštědla, při teplotě od teploty místnosti do 100 °C. Nakonec se halogenový derivát obecného vzorce V ($X = \text{Cl, Br}$) nechá reagovat s aminem obecného vzorce VI



ve kterém

Y, Z a R^2 mají výše uvedené významy, k získání nového konečného produktu obecného vzorce I. Tato reakce probíhá

nejúčinněji v inertním organickém rozpouštědle, výhodně toluenu nebo xylenu, za přítomnosti báze, jako je uhličitan draselný nebo hydroxid draselný, při teplotě od 60 do 150 °C.

Nové sloučeniny obecného vzorce I se mohou vyčistit buď rekrystalizací z obvyklých organických rozpouštědel, výhodně nižšího alkoholu, jako je ethanol, nebo by pomocí sloupcové chromatografie.

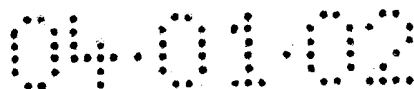
Volné 3-substituované pyrido[3',4':4,5]-thieno[2,3-d]pyrimidinové deriváty obecného vzorce I se mohou převést obvyklým způsobem na adiční soli s kyselinou v roztoku za použití stechiometrického množství odpovídající kyseliny. Příklady farmaceuticky přijatelných kyselin jsou kyselina chlorovodíková, kyselina fosforečná, kyselina sírová, kyselina methansulfonová, kyselina amidosírová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina oxalová, kyselina vinná a kyselina citrónová.

Následující příklady slouží k objasnění vynálezu:

A Příprava výchozích materiálů

a) 2-Amino-3-ethoxykarbonyl-5-methyl-5-dimethylkarbamoyl-thiofen

82,8 ml (775 mmol) ethylkvanacetatu a 24,8 g (755 mmol) práškové síry se přidá ke 100 g (775 mmol) dimethylacetoacetamidu ve 400 ml ethanolu a poté se pod atmosférou dusíku a za důkladného míchání po kapkách přidá 90 ml (647 mmol) triethylaminu. Po 1 hodině se směs zahřívá na teplotu zpětného toku 8 hodin a poté se následně



nechá přes noc míchat při teplotě místnosti. Směs se odpaří za sníženého tlaku a odparek se vyjme 2 litry vody; hodnota pH tohoto roztoku se upraví na 9 a roztok se dvakrát extrahuje methylenchloridem. Poté, co se organická fáze vysuší a odpaří se surový produkt (70 g) vyčistí rozpuštěním ve 200 ml vroucího ethylacetatu. Tuhé látky, které se přes noc vysrážejí ve spojení s mícháním se odfiltrují za odsávání, po ochlazení v ledové lázni, a znovu se několikrát promyjí studeným ethylacetatem. Isoluje se 39,0 g (20 %) produktu jako šedé tuhé látky, které mají teplotu tání 122 až 124 °C.

b) 2-Ethoxymethylenamino-3-ethoxykarbonyl-4-methyl-5-dimethylkarbamoylthiofen

2,0 ml anhydridu kyseliny octové se přidá k 30,6 g (119 mmol) 2-amino-3-ethoxykarbonyl-4-methyl-5-dimethylkarbamoylthiofenu ve 150 ml triethylorthoformatu a směs se vaří pod atmosférou dusíku a při teplotě zpětného toku 2 hodiny. Směs se poté úplně odpaří při teplotě 80 °C na rotační odparce. 35,6 g (96 %) surového produktu se izoluje jako tmavý olej, který je dostatečně čistý pro další reakci.

c) 3-(2-Hydroxyethyl)-5-methyl-6-dimethylkarbamoylthieno-[2,3-d]pyrimidin-4-on

8,0 ml (133 mmol) ethanolamin se přidá k 35,6 g (114 mmol) 2-ethoxymethylenamino-3-ethoxykarbonyl-5-methyl-5-dimethylkarbamoylthiofenu ve 200 ml ethanolu a směs se vaří při teplotě zpětného toku 2 hodiny. Směs se poté

04.01.02

odpaří za sníženého tlaku. Isoluje se 29,9 g (93 %) tmavého viskózního oleje.

d) 3-(2-Chlorethyl)-5-methyl-6-dimethylkarbamoylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

29,9 g (106 mmol) 3-(2-hydroxyethyl)-5-methyl-6-dimethylkarbamoylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-onu ve 200 ml 1,2-dichlorethanu se zahřívá na teplotu zpětného toku (pomalé rozpouštění), načež se po kapkách přidá 12,7 ml (175 mmol) thionylchloridu ve 20 ml 1,2-dichlorethanu. Po 1 hodině zahřívání ke zpětnému toku se reakční směs odpaří poté, co se ochladila. Surový produkt se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu při hodnotě pH = 9. Poté, co se organická fáze vysuší a odpaří, izoluje se 44,1 g (83 %) produktu jako tmavý olej, který se vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, eluent ethylacetat). Isoluje se 23,8 g (76 %) produktu, který má teplotu tání 120 až 122 °C.

Jiné mono- nebo dialkylkarbamoylové deriváty s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části obecného vzorce II a V se mohou připravit analogicky podle pokynů uvedených v a) až d).

e) N-(1-Naftyl)piperazin

83,2 g (966 mmol) piperazin, 38,0 g (339 mmol) terc.-butoxid draselný 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 reakční směs se zahřívá na teplotu zpětného toku 10 hodin pod atmosférou dusíku a za důkladného míchání. Poté se směs

nařadí methylenchloridem, nerozpustné zbytky se odfiltrují a filtrát se odpaří. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, eluent THF/methanol/amoniak 85/13/2). Isoluje se 21,5 g (42 %) produktu, který má teplotu tání 84 až 86 °C.

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

14,7 g (82,7 mmol) bis(2-chlorethyl)aminu x HCl se přidá k 13,0 g (82,7 mmol) 1-amino-2-methylnaftalenu ve 100 ml chlorbenzenu a směs se vaří pod atmosférou dusíku a při teplotě zpětného toku 90 hodin. Směs se poté odpaří a odparek se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu při hodnotě pH = 9; organická fáze se poté odpaří poté, co se vysuší. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, eluent THF/methanol/amoniak 85/13/2). Isoluje se 11,6 g (62 %) produktu.

g) 4-Piperazin-1-ylisochinolin

4,51 g (21,7 mmol) 4-bromisochinolinu, 4,65 g (25,0 mmol) terc.-butylpiperazin-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) terc.-butoxidu sodného se dohromady přidá k 50 ml toluenu a směs se míchá při teplotě 75 °C 2 hodiny. Reakční směs se poté přidá do směsi led/chlorid sodný a tato posledně uvedená směs se poté extrahuje ethylacetatem; organická fáze se poté vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří na rotační odparce. Produkt vykristaluje a odfiltruje se za odsávání a promyje se pentanem. Získá 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 teplotě 0 °C se pomalu přidá 17 ml (0,22 mmol) kyseliny trifluoroctové. Směs se nechá míchat při teplotě 0 °C 4 hodiny, načež se vlije do směsi ledu s vodou a výsledná směs se extrahuje dichlormethanem. Vodná fáze se zfiltruje, alkalizuje a extrahuje dichlormethanem. Po vysušení síranem sodným a po výrazném odstranění rozpouštědla se provede naředění diethyletherem hydrochlorid se vysráží etherickým chlorovodíkem. Tím se získá 3,2 g (67 %) produktu, který má teplotu tání 293 až 294 °C.

Jelikož nejsou známy z literatury (viz stejně tak patentová přihláška DE 19636769.7), další piperazinové deriváty (viz příklady) se připraví analogicky podle e), f) a g).

B Příprava konečných produktů

Příklad 1

3,4-Dihydro-5-methyl-6-dimethylkarbamoyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

1,9 g (8,0 mmol) 1-(2-aminoethyl)-4-(2-methoxyfenyl)piperazinu se přidá k 2,4 g (7,8 mmol) 2-ethoxy-methylenamino-3-ethoxykarbonyl-4-methyl-5-dimethylkarbamoylthiofenu ve 30 ml ethanolu a směs se vaří při teplotě zpětného toku 2 hodiny. Po celonočním stání se produkt vykrytaluje a odfiltruje za odsávání a promyje se malým množstvím ethanolu. Isoluje se 2,2 g (62 %) produktu, který má teplotu tání 188 až 190 °C.

Příklad 2

3,4-Dihydro-5-methyl-6-dimethylkarbamoyl-3-[2-(4-(2,3-dimethylfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

1,1 g (5,0 mmol) hydrochloridu 1-(2,3-dimethylfenyl)piperazinu a 1,54 ml (11 mmol) triethylaminu se přidá k 1,5 g (5,0 mmol) 3-(2-chlorethyl)-5-methyl-6-dimethylkarbamoylthieno[2,3-d]pyrimidin-4-onu v 15 ml dimethylformamidu a směs se zahřívá na teplotu 125 °C pod atmosférou dusíku celkem 3 hodiny. Poté, co se směs vlije do vody se směs extrahuje ethylacetatem, načež se organická fáze extrahuje při hodnotě pH = 2 ředěnou kyselinou chlorovodíkovou; vodná fáze, která takto vznikne, se alkalizuje ředěným roztokem hydroxidu sodného. Surový produkt se extrahuje dichlormethanem, načež se provede vysušení síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Olejový odparek se krystaluje z malého množství methanolu a odfiltruje se za odsávání. Tím se získá 0,7 g (31 %) produktu, který má teplotu tání 160 až 161 °C.

Následující sloučeniny se připraví analogicky podle příkladů 1 a 2:

3. 3,4-Dihydro-5-methyl-6-dimethylkarbamoyl-3-[2-(4-(1-naftyl)piperazin-1-yl)ethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 190 až 191 °C

4. 3,4-Dihydro-5-methyl-6-dimethylkarbamoyl-3-[2-(4-(2-methyl-1-naftyl)piperazin-1-yl)ethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 178 až 180 °C

04.01.02

5. 3,4-Dihydro-5-methyl-6-dimethylkarbamoyl-3-[2-(4-(2-methoxy-1-naftyl)piperazin-1-yl)ethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x H₂O, teplota tání 153 až 155 °C (rozklad)

6. 3,4-Dihydro-5-methyl-6-dimethylkarbamoyl-3-[2-(4-(2-methylfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

7. 3,4-Dihydro-5-methyl-6-dimethylkarbamoyl-3-[2-(4-(3-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 146 °C

8. 3,4-Dihydro-5-methyl-6-dimethylkarbamoyl-3-[2-(4-(2-chlorfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

9. 3,4-Dihydro-5-methyl-6-dimethylkarbamoyl-3-[2-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)ethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x 4 H₂O, teplota tání 180 až 182 °C (rozklad)

10. 3,4-Dihydro-5-methyl-6-dimethylkarbamoyl-3-[2-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)ethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

11. 3,4-Dihydro-5-methyl-6-dimethylkarbamoyl-3-[2-(4-chinolin-2-ylpiperazin-1-yl)ethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

12. 3,4-Dihydro-5-methyl-6-dimethylkarbamoyl-3-[2-(4-(3,5-dichlorfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

13. 3,4-Dihydro-5-methyl-6-dimethylkarbamoyl-3-[2-(4-tetralin-5-ylpiperazin-1-yl)ethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 174 °C

04.01.03

14. 3,4-Dihydro-5-methyl-6-dimethylkarbamoyl-3-[2-(4-indan-4-ylpiperazin-1-yl)ethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 153 °C
15. 3,4-Dihydro-5-methyl-6-dimethylkarbamoyl-3-[2-(4-(2-kyanfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 210 °C (hydrochlorid)
16. 3,4-Dihydro-5-methyl-6-dimethylkarbamoyl-3-[2-(4-isochinolin-4-ylpiperazin-1-yl)ethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
17. 3,4-Dihydro-5-methyl-6-dimethylkarbamoyl-3-[3-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)propyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x 2 H₂O, teplota tání 209 až 211 °C (rozklad)
18. 3,4-Dihydro-5-methyl-6-dimethylkarbamoyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperidin-1-yl)ethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
19. 3,4-Dihydro-5-methyl-6-dimethylkarbamoyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)-3,4-dihydropiperidin-1-yl)ethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
20. 3,4-Dihydro-5-methyl-6-dimethylkarbamoyl-3-[3-(4-(3-trifluormethylfenyl)piperazin-1-yl)propyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl, teplota tání 123 až 125 °C
21. 3,4-Dihydro-5-methyl-6-dimethylkarbamoyl-3-[2-(4-naft-1-ylpiperidin-1-yl)ethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
22. 3,4-Dihydro-5-methyl-6-dimethylkarbamoyl-3-[2-(4-(2-

04.0100

-methoxynaft-1-yl)-3,4-dehydropiperidin-1-yl)ethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

23. 3,4-Dihydro-5-methyl-6-dimethylkarbamoyl-3-[2-(4-naft-1-yl-1,4-hexahydro-1,4-diazepin-1-yl)ethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 225 - 230 °C (hydrochlorid)

24. 3,4-Dihydro-5-methyl-6-karbamoyl-3-[2-(4-(1-naftyl)piperazin-1-yl)ethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

25. 3,4-Dihydro-5-methyl-6-karbamoyl-3-[2-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)ethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

26. 3,4-Dihydro-5-methyl-6-diethylkarbamoyl-3-(2-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

27. 3,4-Dihydro-5-methyl-6-diethylkarbamoyl-3-[2-(4-(1-naftyl)piperazin-1-yl)ethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

28. 3,4-Dihydro-5-methyl-6-diethylkarbamoyl-3-[2-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)ethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

29. 3,4-Dihydro-5-methyl-6-dimethylkarbamoyl-3-[2-(4-chinazolin-4-ylpiperazin-1-yl)ethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 295 - 300 °C (hydrochlorid)

30. 3,4-Dihydro-5-methyl-6-dimethylkarbamoyl-3-[2-(4-(2,4-dimethoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 170 až 171 °C

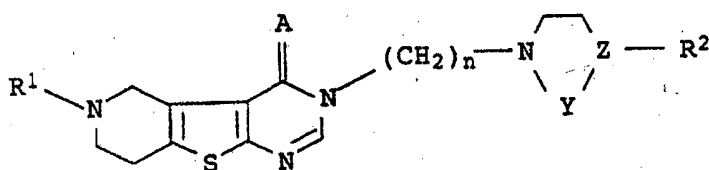
04.01.02

31. 3,4-Dihydro-5-methyl-6-dimethylkarbamoyl-3-[2-(4-(2,5--dimethylfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 90-91 °C

32. 3,4-Dihydro-5-methyl-6-dimethylkarbamoyl-3-[2-(4-naft--1-yl-3,4-dehydropiperidin-1-yl)ethyl]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, MS: $m^+ = 509,1$

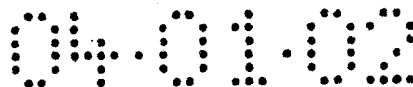
Tyto sloučeniny jsou vhodné pro léčbu emočních poruch spojených s centrálním nervovým systémem, jako jsou sezónní afektivní poruchy a dystymie. Tyto poruchy rovněž zahrnují úzkostné stavy, jako je generalizovaná úzkost, panické ataky, sociofobie, obsedantní neurózy a symptomy postraumatického stresu, poruchy paměti včetně demence, amnézií a ztráty paměti související s věkem a také psychogenních poruch příjmu potravy, jako je anorexia nervosa a bulimia nervosa.

DE 19724979.5 popisuje 3-substituované 3,4,5,6,7,8-hexahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidinové deriváty obecného vzorce I



ve kterém

R^1 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, acetylová skupina, fenylalkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž



aromatická část je případně substituována atomem halogenu nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylem, hydroxylem, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou, nebo fenylalkanonovou částí, přičemž je možné, že fenylová skupina je substituována atomem halogenu,

R²

je fenylová, pyridylová, pyrimidinylová nebo pyrazinylová skupina, která je případně monosubstituována nebo disubstituována atomy halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylem, trifluormethoxy skupinou, hydroxylem, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku aminoskupinou, monomethylaminoskupinou, dimethylaminoskupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou, a která může případně být kondenzována na benzenové jádro, které může být případně monosubstituováno nebo disubstituováno atomy halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxy skupinou, trifluormethylem, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou a může případně obsahovat 1 atom dusíku, nebo na 5- nebo 6-členný kruh, který může obsahovat 1 nebo 2 atomy kyslíku,

A

je NH nebo atom kyslíku,

Y

je CH₂, CH₂-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂ nebo CH₂-CH,

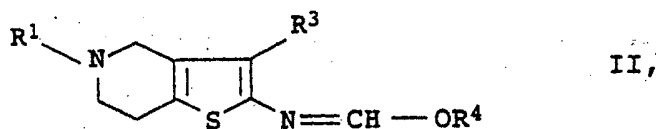
Z

je atom dusíku, uhlíku nebo skupina CH, přičemž

je také možné, že vazba mezi Y a Z je dvojná vazba, a

n je číslo 2, 3 nebo 4.

Tyto sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce II



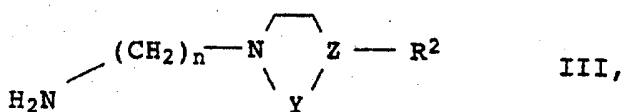
ve kterém

R¹ má výše uvedené významy,

R³ je kyanoskupina nebo alkylesterová skupina karboxylové kyseliny s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části a

R⁴ je alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku,

s primárním aminem obecného vzorce III



ve kterém

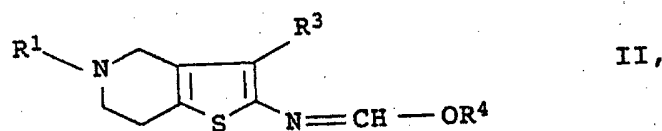
R² má významy uvedené výše a

případně konverzí výsledné sloučeniny na adiční sůl s kyselinou fyziologicky přijatelné kyseliny.

Reakce probíhá rychle v inertním organickém rozpouštědle, obzvláště nižším alkoholu, např. methanolu, nebo cyklickém nasyceném etheru, obzvláště tetrahydrofuranu nebo dioxanu.

Reakce zpravidla probíhá při teplotě od 20 do 110 °C, obzvláště od 60 do 90 °C, a obvykle proběhne od 1 do 10 hodin.

Alternativně se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R^1 má výše uvedené významy,

R^3 je kyanoskupina nebo alkylesterová skupina karboxylové kyseliny s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části a

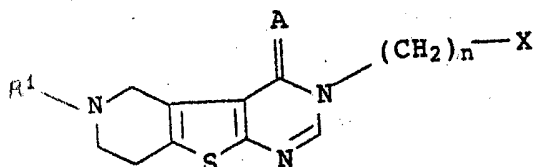
R^4 je alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku,

nechá reagovat s primárním aminoalkoholem obecného vzorce IV



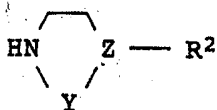
04.01.02

v inertním rozpouštědle, výhodně alkoholech jako je ethanol, při teplotě od 60 do 120 °C, k získání produktu cyklizace obecného vzorce V (X = OH)



V,

který se poté převede na odpovídající halogenový derivát obecného vzorce V (X = Cl, Br) za použití halogenačního činidla, jako je thionylchlorid nebo kyselina bromovodíková, v organickém rozpouštědle, jako je halogenovaný uhlovdík, nebo bez jakéhokoli rozpouštědla, při teplotě od teploty místnosti do 100 °C. Nakonec se halogenový derivát obecného vzorce V (X = Cl, Br) nechá reagovat s aminem obecného vzorce VI



VI,

ve kterém

Y, Z a R² mají výše uvedené významy, k získání nového konečného produktu obecného vzorce I. Tato reakce probíhá nejúčinněji v inertním organickém rozpouštědle, výhodně toluenu nebo xylenu, za přítomnosti báze, jako je uhličitan draselný nebo hydroxid draselný, při teplotě od 60 do 150 °C.

Nové sloučeniny obecného vzorce I se mohou vyčistit buď rekrytalizací z obvyklých organických rozpouštědel, výhodně nižšího alkoholu, jako je ethanol, nebo by pomocí sloupcové chromatografie.

Volné 3-substituované 3,4,5,7-tetrahydropyr-
rolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidinové deriváty obecného
vzorce I se mohou převést obvyklým způsobem na adiční soli
s kyselinou roztoku za použití stechiometrického množství
odpovídající kyseliny. Příklady farmaceuticky přijatelných
kyselin jsou kyselina chlorovodíková, kyselina fosforečná,
kyselina sírová, kyselina methansulfonová, kyselina
amidosírová, kyselina maleinová, kyselina fumarová,
kyselina oxalová, kyselina vinná a kyselina citrónová.

Následující příklady slouží k objasnění vynálezu:

A. Příprava výchozích materiálů

a) 2-Amino-3-ethoxykarbonyl-5-ethyl-4,5,6,7-tetrahydro-
thieno[3,2-c]pyridin

62,9 ml (588 mmol) ethylkvanacetatu a 18,8 g
(588 mmol) práškové síry se přidá k 96,1 g (588 mmol)
1-ethyl-3-piperidonu x HCl ve 350 ml ethanolu a poté se
přidá 150 ml (1080 mmol) triethylaminu pod atmosférou
dusíku a za důkladného míchání. Po 0,5 hodině se směs 6
hodin zahřívá na teplotu zpětného toku a poté se nechá přes
noc míchat při teplotě místnosti. Reakční směs se vlije se
do 3 litrů směsi led/voda a hodnota pH výsledné směsi se
upraví na 9 a extrahuje se dvakrát methylenchloridem. Poté,
co se organická fáze vysuší a odpaří se surový produkt
vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, eluent
methylenchlorid/methanol 93/7). Isoluje se 29,2 g (20 %)
produktu jako lehce olejové tuhé látky.

04.01.02

b) 2-Ethoxymethylenamino-3-ethoxykarbonyl-5-ethyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin

0,5 ml anhydridu kyseliny octové se přidá k 3,8 g (14,9 mmol) 2-amino-3-ethoxykarbonyl-5-ethyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinu v 40 ml triethylorthoformiatu a směs se vaří pod atmosférou dusíku a při teplotě zpětného toku 1 hodinu. Poté, co se směs slije z nerozpustného černého povlaku stěn nádoby, se úplně odpaří při teplotě 80 °C na rotační odparce. Isoluje se 3,5 g (94 %) surového produktu jako tmavý olej, který je dostatečně čistý pro další reakci.

5-Acetylové deriváty se připraví z 1-acetyl-3-piperidonu analogicky podle a) a b) (P. Krogsgaard-Larsen, H. Hjeds, Acta Chem. Scand, B 30, 884 (1976)).

c) 3-(2-Hydroxyethyl)-6-ethyl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-pyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

5,0 ml (81 mmol) ethanolaminu se přidá k 17,0 g (55 mmol) 2-ethoxymethylenamino-3-ethoxykarbonyl-5-ethyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinu ve 130 ml ethanolu a směs se vaří při teplotě zpětného toku 2 hodiny. Směs se poté odpaří na objem přibližně 50 ml a ta se důkladně míchá na ledové lázni. Jemné tuhé látky, které se vysrážejí, se odfiltrují za odsávání a poté se promyjí studeným ethylacetatem. Isoluje se 10,5 g (63 %) světle hnědého produktu.

d) 3-(2-Chlorethyl)-6-ethyl-3,4,5,6,7,8-hexahdropyrido-[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

04.01.02

10,5 g (37,6 mmol) 3-(2-hydroxyethyl)-6-ethyl-3,4,5,6,7,8-hexahydropyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-onu ve 100 ml 1,2-dichlorethanu se zahřívá na teplotu zpětného toku (pomalé rozpouštění), načež se po kapkách přidá 3,5 ml (48 mmol) thionylchloridu ve 20 ml 1,2-dichlorethanu. Po 1 hodině zahřívání na teplotu zpětného toku se reakční směs nechá vychladnout tuhá látka se odfiltruje za odsávání; poté se znovu se promyje 1,2-dichlorethanem. Surový produkt se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu při hodnotě pH = 9. Poté, co se organická fáze vysuší a odpaří se izoluje 9,3 g (83 %) produktu jako tmavého oleje, který pomalu krystaluje a který je dostatečně čistý pro následné reakce, teplota tání 94 až 96 °C.

e) N-(1-Naftyl)piperazin

83,2 g (966 mmol) piperazinu, 38,0 g (339 mmol) terc.-butoxidu draselného a 50,0 g (241 mmol) 1-brom-naftalenu 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 reakční směs se zahřívá na teplotu zpětného toku 10 hodin pod atmosférou dusíku a za důkladného míchání. Poté se směs naředí methylenchloridem, nerozpustné zbytky se odfiltrují a filtrát se odpaří. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, eluent THF/methanol/amoniak 85/13/2). Isoluje se 21,5 g (42 %) produktu, který má teplotu tání 84 až 86 °C.

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

14,7 g (82,7 mmol) bis(2-chlorethyl)aminu x HCl

04.01.02

se přidá k 13,0 g (82,7 mmol) 1-amino-2-methylnaftalenu ve 100 ml chlorbenzenu a směs se vaří pod atmosférou dusíku a při teplotě zpětného toku 90 hodin. Směs se následně odpaří a odparek se rozdělí mezi methylenchlorid a vodu při hodnotě pH = 9; organická fáze se poté po vysušení odpaří. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, eluent THF/methanol/amoniak 85/13/2. Isoluje se 11,6 g (62 %) produktu.

g) 4-Piperazin-1-ylisochinolin

4,51 g (21,7 mmol) 4-bromisochinolinu, 4,65 g (25,0 mmol) terc.-butylpiperazin-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) terc.-butoxidu sodného se dohromady přidá k 50 ml toluenu a směs se míchá při teplotě 75 °C 2 hodiny. Reakční směs se přidá ke směsi led/chlorid sodný a výsledná směs se extrahuje ethylacetatem; organická fáze se poté vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří na rotační odparce. Produkt vykrystaluje a odfiltruje se za odsávání a promyje se pentanem. Získá 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, načež se pomalu při teplotě 0 °C přidá 17 ml (0,22 mmol) kyseliny trifluoroctové. Směs se nechá míchat při teplotě 0 °C 4 hodiny, načež se vlije do směsi led/voda výsledná směs se extrahuje dichlormethanem. Vodná fáze se zfiltruje, alkalizuje a poté se extrahuje dichlormethanem. Po vysušení síranem sodným a významným odpařením rozpouštědla se provede naředění diethyletherem a hydrochlorid se vysráží etherickým chlorovodíkem. Získá se 3,2 g (67 %) produktu, který má teplotu tání 293 až 294 °C.

Jelikož nejsou známy z literatury, další piperazinové deriváty (viz příklady) se připraví analogicky podle e), f) a g) (viz stejně tak patentová přihláška DE 19636769.7).

B. Příprava konečných produktů

Příklad 1

3,4,5,6,7,8-Hexahydro-6-ethyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)-piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x 2 H₂O

2,3 g (10,0 mmol) 1-(2-aminoethyl)-4-(2-methoxyfenyl)piperazinu se přidá k 3,1 g (10,0 mmol) 2-ethoxymethylenamino-3-ethoxykarbonyl-5-ethyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinu v 50 ml ethanolu a směs se zahřívá na teplotu zpětného toku 1 hodinu. Poté se směs odpaří na rotační odparce a surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, eluent methylenchlorid/methanol 93/7). Po převedení na hydrochlorid v ethylacetatu se izoluje 2,9 g (48 %) produktu, který má teplotu tání 172 až 174 °C.

Příklad 2

3,4,5,6,7,8-Hexahydro-6-ethyl-3-[2-(4-(2-methoxy-1-naftyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x 2 H₂O

1,3 g (4,5 mmol) N-(2-methoxy-1-naftyl)piperazinu

a 0,65 g (4,5 mmol) jemně práškovaného uhličitanu draselného se přidá k 1,1 g (4,5 mmol) 3-(2-chlorethyl)-6-ethyl-3,4,5,6,7,8-hexahydropyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]-pyrimidin-4-onu ve 40 ml xylenu a směs se vaří pod atmosférou dusíku a při teplotě zpětného toku celkem 70 hodin. Směs se poté odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozdělí při hodnotě pH = 10 mezi methylenchlorid a vodu. Organické fáze se vysuší a odpaří, surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, eluent aceton). Isoluje se 1,1 g (50 %) produktu, který má teplotu tání 232 až 234 °C (rozklad).

Následující sloučeniny se připraví analogicky podle příkladů 1 a 2:

1. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-6-ethyl-3-[2-(4-(2-methyl-1-naftyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x 3 H₂O, teplota tání 238 až 240 °C (rozklad)
2. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-6-ethyl-3-[2-(4-(1-naftyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x 3 H₂O, teplota tání 298 až 300 °C (rozklad)
3. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-6-ethyl-3-[2-(4-(2-methylfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
4. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-6-ethyl-3-[2-(4-(2,3-dimethylfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

5. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-6-ethyl-3-[2-(4-(2-chlorfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 148 až 150 °C

6. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-6-ethyl-3-[2-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)ethyl]pyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

7. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-6-ethyl-3-[2-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)ethyl]pyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

8. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-6-ethyl-3-[2-(4-chinolin-2-ylpiperazin-1-yl)ethyl]pyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

9. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-6-ethyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperidin-1-yl)ethyl]pyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

10. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-6-ethyl-3-(2-(4-(2-methoxyfenyl)-3,4-dehydropiperidin-1-yl)ethyl]pyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

11. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-6-ethyl-3-[3-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl)propyl]pyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 3 HCl x 4 H₂O, teplota tání 211 až 213 °C (rozklad)

12. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-6-ethyl-3-[2-(4-tetralin-5-ylpiperazin-1-yl)ethyl]pyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 287 °C (hydrochlorid)

13. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-6-ethyl-3-[2-(4-indan-1-ylpiperazin-1-yl)ethyl]pyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

14. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-6-ethyl-3-[2-(4-(3-trifluoromethylfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on x 2 HCl x H₂O, teplota tání 138 až 140 °C

15. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-6-ethyl-3-[2-(4-(2-kyanfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

16. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-6-ethyl-3-[2-(4-isochinolin-4-ylpiperazin-1-yl)ethyl]pyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

17. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-6-ethyl-3-[2-(4-naft-1-ylhexahydro-1,4-diazepin-1-yl)ethyl]pyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 276 až 280 °C (hydrochlorid)

18. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-6-ethyl-3-[2-(4-naft-1-yl-3,4-dehydropiperidin-1-yl)ethyl]pyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, MS: m⁺ = 507,1

19. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-6-ethyl-3-[2-(4-naft-1-ylpiperidin-1-yl)ethyl]pyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

20. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-6-ethyl-3-[2-(4-(2-methoxynaft-1-yl-3,4-dehydropiperidin-1-yl)ethyl]pyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

21. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-6-ethyl-3-[3-(4-fenylpiperidin-1-yl)propylpyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 241 °C (hydrochlorid)

22. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-6-acetyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

23. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-6-acetyl-3-[2-(4-(2-methyl-1-naftyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

24. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-6-acetyl-3-[2-(4-(2-methoxy-1-naftyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

Acetylová skupina v poloze 6 může, analogicky s DE 19 636 769.7, být odstraněna 10% kyselinou chlorovodíkovou, přičemž se vaří za zpětného toku, k získání odpovídajících sekundárních aminů. Alkylace na N-6 k získání 6-alkylderivátů se mohou provádět podobně jako je popsáno ve DE 19 636 769.7.

25. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

26. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-6-benzyl-3-[2-(4-(2-methylfenyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

27. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-6-(4-chlorfenyl-2-ethyl)-3-[2-

-(4-(1-naftyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[3',4':4,5]-
thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

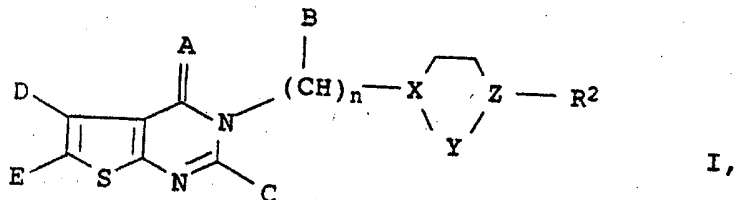
28. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-6-(4-methoxybenzyl)-3-[2-(4-(2-
-methyl-1-naftyl)piperazin-1-yl)ethyl]pyrido[3',4':4,5]-
thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

29. 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-6-benzyl-3-[2-(4-(1-naftyl)pi-
perazin-1-yl)ethyl]pyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyri-
midin-4-on x 2 HCl x H₂O, teplota tání 268 až 270 °C

Tyto sloučeniny jsou vhodné pro léčbu emočních poruch spojených s centrálním nervovým systémem, jako jsou sezónní afektivní poruchy a dystymie. Tyto poruchy rovněž zahrnují úzkostné stavy, jako je generalizovaná úzkost, panické ataky, sociofobie, obsedantní neurózy a symptomy postraumatického stresu, poruchy paměti včetně demence, amnézií a ztráty paměti související s věkem a také psychogenních poruch příjmu potravy, jako je anorexia nervosa a bulimia nervosa.

Podstata vynálezu

Nyní bylo nalezeno, že pyrimidinové deriváty obecného vzorce I



ve kterém

A je NH nebo atom kyslíku,

B je atom vodíku nebo methyl,

C je atom vodíku, methyl nebo hydroxyl,

D je methyl,

E je $-C-NR^3R^4$ nebo



D a E jsou dohromady $-CH_2-CH_2-NR^1-CH_2-$, $-CH_2-NR^1-CH_2-$
nebo $-CH_2-NR^1-CH_2-CH_2-$,

X je atom dusíku,

Y je CH_2 , CH_2-CH_2 , $CH_2-CH_2-CH_2$ nebo CH_2-CH ,

Z je atom dusíku, uhlíku nebo skupina CH, přičemž
je také možné, že vazba mezi Y a Z je dvojná
vazba.

n je číslo 2, 3 nebo 4,

R^1 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy
uhlíku, acetylová nebo benzoylová skupina,
fenylalkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v
alkylové části nebo fenylalkoxyskupina se 2 až 5
atomy uhlíku v části alkoxykupiny, přičemž
aromatická část je případně substituována atomem
halogenu nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy
uhlíku, trifluormethylem, hydroxylem,
alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

04.01.00

aminoskupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou, naftalkylový zbytek s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, a fenylalkanonový zbytek se 2 až 4 atomy uhlíku v alkanonové části nebo fenylkarbamoylalkylový zbytkem se 2 atomy uhlíku v alkylové části nebo pyridylkarbamoylalkylový zbytek se 2 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž je možné, že fenylová nebo pyridilová skupina je substituována atomem halogenu nebo alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku, methoxyskupinou a nitroskupinou nebo aminoskupinou

R²

je fenylová, pyridylová, pyrimidinylová nebo pýrazinylová skupina, která je případně monosubstituována, disubstituována nebo trisubstituována atomy halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylem, trifluormethoxyskupinou, hydroxylem, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, monomethylaminoskupinou, dimethylaminoskupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou, a která může případně být kondenzována na benzenové jádro, které může být případně monosubstituováno, nebo disubstituováno atomy halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxylem, trifluormethylem, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou a může případně obsahovat 1 atom dusíku, nebo na 5- nebo 6-členný kruh, který může obsahovat 1 nebo 2 atomy kyslíku, nebo může být případně substituována fenylalkylovou skupinou s 1 nebo 2

atomy uhlíku v alkylové části nebo fenylalkoxy-
skupinou s 1 nebo 2 atomy uhlíku v alkoxylové
části, přičemž je možné, že fenylový zbytek je
substi-tuován atomem halogenu nebo methylem,
trifluor-methylem nebo methoxyskupinou,

R^3 a R^4 jsou každý navzájem nezávisle atom vodíku nebo
alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku,

a jejich fyziologicky přijatelné soli,

jsou vhodné pro výrobu léčiv k profylaxi a terapii
neurodegenerace, poranění mozku a mozkové ischemie,
obzvláště mrtvic, nebo pro profylaxi a terapii následků
zapříčiněných těmito chorobami.

Použití podle tohoto vynálezu také zahrnuje
neuroprotektci.

Příprava těchto pyrimidinových derivátů je
popsána v popisech, které jsou zmíněny na začátku.

Léčivo se vyrobí za použití sloučeniny obecného
vzorce I nebo její farmakologicky přijatelné adiční soli s
kyselinou, jako aktivní sloučeniny, spolu s obvyklými
pomocnými látkami a ředidly.

Použití podle tohoto vynálezu se může provádět
obvyklým způsobem, orálně nebo parenterálně, intravenózně
nebo intramuskulárně.

Dávka závisí na věku, stavu a hmotnosti pacienta
a na způsobu podání. Zpravidla je denní dávka aktivní

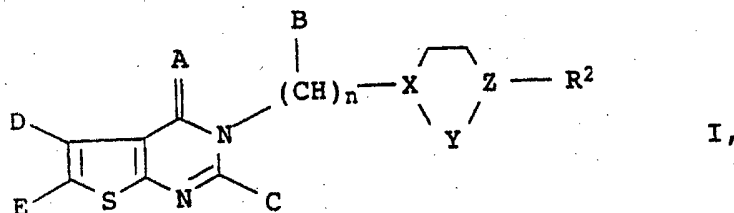
sloučeniny od asi 1 do 100 mg/kg tělesné hmotnosti v případě orálního podání a od 0,1 do 10 mg/kg tělesné hmotnosti v případě parenterálního podání.

Léčiva se mohou použít v obvyklých farmaceutických formách podání v tuhém nebo kapalném stavu, např. jako tablety, filmem potažené tablety, kapsle, prášky, granule, potahované tablety, čípky, roztoky, mazání, krémy nebo spraye. Tyto formy se vytvoří obvyklým způsobem. V tomto kontextu se aktivní sloučeniny mohou vypracovat spolu s obvyklými farmaceutickými pomocnými látkami, jako jsou tabletová pojiva, plnidla, konzervancia, tabletová desintegrancia, regulátory tekutosti, plastifikátory, zesíťovací činidla, dispergant, emulgátory, rozpouštědla, činidla pro zpožděné uvolňování, antioxidanty a/nebo vyháněcí plyny (viz H. Sucker a kol., Pharmazeutische Technologie (Farmaceutická technologie), Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Výsledné formy podání obvykle obsahují aktivní sloučeninu v množství od 1 do 99 % hmotnostních.

JUDr. Petr Kalenský
advokát

SPOLEČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ
VŠETEČKA ZELENÝ ŠVORČIK KALENSKÝ
A PARTNEŘI
120 00 Praha 2, Hájkova 2
Česká republika

1. Použití pyrimidinových derivátů obecného vzorce I



ve kterém

A je NH nebo atom kyslíku,

B je atom vodíku nebo methyl,

C je atom vodíku, methyl nebo hydroxyl,

D je methyl,

E je - C - NR³R⁴ nebo

$$\begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$$
D a E jsou dohromady -CH₂-CH₂-NR¹-CH₂-, -CH₂-NR¹-CH₂-
nebo -CH₂-NR¹-CH₂-CH₂-,

X je atom dusíku,

Y je CH₂, CH₂-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂ nebo CH₂-CH,Z je atom dusíku, uhlíku nebo skupina CH, přičemž
je také možné, že vazba mezi Y a Z je dvojná
vazba

n je číslo 2, 3 nebo 4,

R¹ je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, acetylová nebo benzoylová skupina, fenylalkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo fenylalkoxyskupina se 2 až 5 atomy uhlíku v části alkoxykupiny, přičemž aromatická část je případně substituována atomem halogenu nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylem, hydroxylem, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou, naftalkylový zbytek s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, a fenylalkanonový zbytek se 2 až 4 atomy uhlíku v alkanonové části nebo fenylkarbamoylalkylový zbytek se 2 atomy uhlíku v alkylové části nebo pyridylkarbamoylalkylový zbytek se 2 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž je možné, že fenyllová nebo pyridylová skupina je substituována atomem halogenu nebo alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku, methoxyskupinou a nitroskupinou nebo aminoskupinou

R² je fenyllová, pyridylová, pyrimidinylová nebo pyrazinylová skupina, která je případně monosubstituována, disubstituována nebo trisubstituována atomy halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylem, trifluormethoxyskupinou, hydroxylem, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, monomethylaminoskupinou, dimethylaminoskupinou, kyanoskupinou nebo

04.01.02

nitroskupinou, a která může případně být kondenzována na benzenové jádro, které může být případně monosubstituováno, nebo disubstituováno atomy halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxylem, trifluormethylem, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou a může případně obsahovat 1 atom dusíku, nebo na 5- nebo 6-členný kruh, který může obsahovat 1 nebo 2 atomy kyslíku, nebo může být případně substituována fenylalkylovou skupinou s 1 nebo 2 atomy uhlíku v alkylové části nebo fenylalkoxykupinou s 1 nebo 2 atomy uhlíku v alkoxylové části, přičemž je možné, že fenylový zbytek je substituován atomem halogenu nebo methylem, trifluormethylem nebo methoxykupinou,

R^3 a R^4 jsou každý navzájem nezávisle atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku,

a jejich fyziologicky přijatelných solí k výrobě léčiv k profylaxi a terapii mozkové ischemie a mrtvic.


JUDr. Petr Kolářský
advokát

SPOLEČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELAR
VŠETEČKA ZELENÝ ŠVORČÍK KALENSK
A PARTNERI
120 00 Praha 2, Hájkova 2
Česká republika