

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 2000 - 462
(22) Přihlášeno: 23.07.1998
(30) Právo přednosti:
08.08.1997 DE 1997/19734444
(40) Zveřejněno: 17.05.2000
(Věstník č. 5/2000)
(47) Uděleno: 18.07.2002
(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 11.09.2002
(Věstník č. 9/2002)
(86) PCT číslo: PCT/EP98/04633
(87) PCT číslo zveřejnění: WO 99/07711

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 495/14
A 61 K 31/4365
A 61 P 25/24

/(C 07 D 495/14, C 07 D 333:00, C
07 D 239:00)

(73) Majitel patentu:

BASF AKTIENGESSELLSCHAFT, Ludwigshafen, DE;

(72) Původce vynálezu:

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

(74) Zástupce:

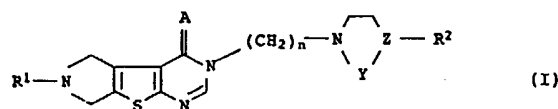
Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název vynálezu:

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

(57) Anotace:

3,4,5,7-Tetrahydropyrrolo[3',4': 4,5]thieno[2,3-
d]pyrimidinové deriváty obecného vzorce I substituované
v poloze 3, ve kterém mají substituenty specifický význam, a
jejich použití jako léčiva, pro léčení depresí a příbuzných
poruch s účinkem jako selektivní antagonisty 5-HT_{1A} a
5-HT_{1B}



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

5 Oblast techniky

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

10

Dosavadní stav techniky

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

20

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

25

Podle současných znalostí je presynaptický serotoninový receptor podtypu 5-HT_{1B} [Fink a kol., Arch. Pharmacol. 352, 451 (1995). Selektivní blokáda antagonisty 5-HT_{1B/D} zvyšuje uvolňování serotoninu v mozku: G. W. Price a kol., Behavioural Brain Research 73, 79–82 (1996), P. H. Hutson a kol., Neuropharmacology 34, 383–392 (1995).

30

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

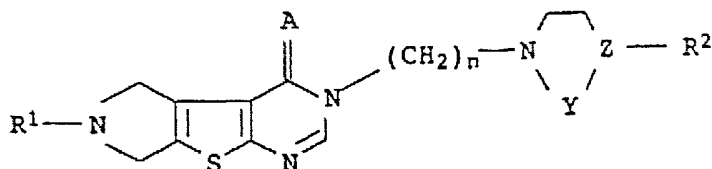
Jedna ze strategií pro odcházení inhibičních účinků v serotonergních oblastech původu se tedy zaměřuje na blokádu presynaptických receptorů 5-HT_{1B}. Tuto hypotézu lze podpořit pozorová-
40 ním, že účinek paroxetinu na uvolňování serotoninu v bazálním jádře dělicí čáry krysy se posiluje antagonistou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

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

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

Podstata vynálezu

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



(I)

ve kterém

10

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

15

R² je fenylová skupina, pyridylová skupina, pyrimidinylová skupina nebo pyrazinylová skupina, která je nesubstituovaná nebo monosubstituovaná či disubstituovaná atomy halogenu, C₁–C₄ alkylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, hydro-
 20 xylovou skupinou, C₁–C₄ alkoxyskupinou, aminoskupinou, monomethylaminoskupinou, dimethylaminoskupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou a tato skupina R² může být kondenzována s benzenovým jádrem, které může být monosubstituované či disubstituované atomem halogenu, C₁–C₄ alkylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, trifluormethylovou
 25 skupinou, C₁–C₄ alkoxyskupinou, aminoskupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou a může obsahovat 1 atom dusíku nebo může být kondenzovaná s pětičlenným či šestičlenným kruhem, který může obsahovat 1 až 2 atomy kyslíku,

25

A je skupina NH nebo atom kyslíku,

30

Y je skupina CH₂, CH₂–CH₂, CH₂–CH₂–CH₂ nebo CH₂–CH,

Z je atom dusíku, atom uhlíku nebo skupinu CH, kde spojením mezi Y a Z může být též dvojná vazba a

35

n je 2, 3 nebo 4,

nebo jejich fyziologicky přijatelné soli, mají cenné farmakologické vlastnosti.

Zvláště preferované sloučeniny jsou ty, ve kterých

40

R¹ je atom vodíku, ethylová skupina, ethylkarboxylová skupina,

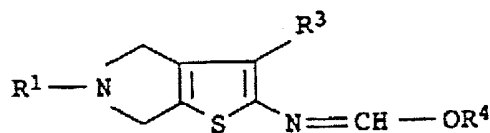
R² je o-methoxyfenylová skupina, 1-naftylová skupina, 2-methoxy-1-naftylová skupina, 2-methyl-1-naftylová skupina,

45

- A je atom kyslíku,
 Y je skupina $\text{CH}_2\text{--CH}_2$,
 Z je atom dusíku,
 n je 2 a 3.

5

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



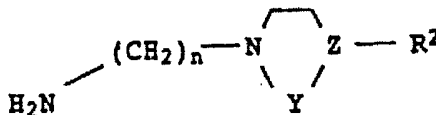
(II)

10 ve kterém

- R¹ má význam popsany výše,
 R³ je kyanoskupina nebo ($\text{C}_1\text{--C}_3$ alkyl)–karboxylátová skupina a
 R⁴ je $\text{C}_1\text{--C}_3$ alkylová skupina,

15

s primárním aminem obecného vzorce III



(III)

20 ve kterém

R² má význam popsany výše,

25

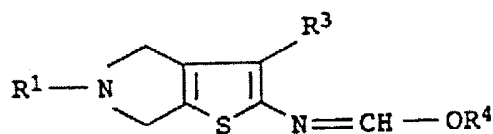
a převedením sloučeniny získané tímto způsobem, pokud je to vhodné, na adiční sůl s fyziologicky přijatelnou kyselinou.

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

30

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

Nebo se sloučenina obecného vzorce II



(II)

5

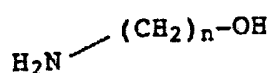
ve kterém

R^1 má výše popsaný význam,

R^3 je kyanoskupina nebo (C_1 – C_3 alkyl)karboxylátová skupina a

10 R^4 je C_1 – C_3 alkylová skupina,

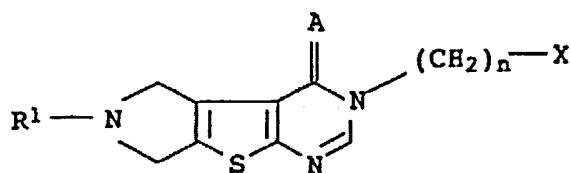
nechá reagovat s primárním aminoalkoholem obecného vzorce IV



(IV),

15

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

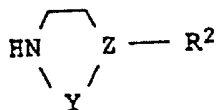


(V),

20

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

25



(VI),

ve kterém

Y, Z a R² mají významy popsané výše,

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

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

Volný 3,4,5,7-tetrahydropyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidinový derivát obecného vzorce I substituovaný v poloze 3 lze převést konvenčním způsobem na kyselou adiční sůl v roztoku obsahujícím stechiometrické množství příslušné kyseliny. Příklady farmaceuticky přijatelných kyselin jsou kyselina chlorovodíková, kyselina fosforečná, kyselina sírová, kyselina methansulfonová, kyselina sulfamová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina šťavelová, kyselina vinná nebo kyselina citronová.

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

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

Dávkování závisí na stáří, stavu a hmotnosti nemocného a na způsobu podávání. Denní dávka účinné složky je zpravidla od zhruba 1 do 100 mg/kg tělesné hmotnosti při perorálním podávání a od 0,1 do 10 mg/kg tělesné hmotnosti při parenterálním podávání. Tato sloučenina se může užívat v konvenčních pevných či kapalných farmaceutických formách, např. v nepotahovaných tabletách nebo v tabletách potahovaných filmem, v tobolkách, v práscích, granulích, čípcích, roztocích, mastích, krémech nebo sprejích. Ty se připravují konvenčním způsobem. Účinné látky se mohou pro tento účel zpracovávat spolu s konvenčními farmaceutickými pomocnými látkami, jako jsou tabletovací pojiva, prostředky pro zvětšení objemu, konzervační látky, rozvolňovač, regulátory tečení, plastifikátory, smáčedla, dispergační prostředky, emulgátory, rozpouštědla, prostředky zpomalující uvolňování, antioxidační prostředky a/nebo hnací plyny (viz. H. Sucker a kol., Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Formy pro podávání obdržené tímto způsobem normálně obsahují od 1 do 99 hmotnostních % účinné látky.

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

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

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

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

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

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady slouží pro ilustraci tohoto vynálezu.

A Příprava výchozích látek

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

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

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

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

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

13 ml (215 mmol) ethanolaminu se přidá k 15,5 g (46 mmol) 2-ethoxymethylenamino-3-karbethoxy-5-ethyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridinu ve 250 ml ethanolu a vaří se pod zpětným chladičem pod dobu 3 h. Poté se směs ponechá ochladit a míchá se v ledové lázni. Vysráže-

ná jemná tuhá látka se odfiltruje za odsávání a promyje se chladným ethylacetátem. Získá se 5,5 g (36 %) světlehnědého produktu. Teplota tání je 243 až 245 °C.

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

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

15 e) N-(1-Naftyl)piperazin

83,2 g (966 mmol) piperazinu, 38,0 g (339 mmol) kalium-terc.butoxidu a 50,0 g (241 mmol) 1-bromnaftalenu se přidá ke směsi 5,4 g (24,2 mmol) octanu palladnatého a 14,7 g (48,3 mmol) tri-o-tolylfosfinu v 500 ml xylenu a směs se vaří pod zpětným chladičem za energického míchání pod atmosférou dusíku po dobu 10 h. Poté se směs zředí methylenchloridem, nerozpustné zbytky 20 se odfiltrují a filtrát se odpaří. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, mobilní fáze tetrahydrofuran/methanol/hydroxid amonný 85 /13/2). Získá se 21,5 g (42 %) produktu o teplotě tání 84 až 86 °C.

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

14,7 g (82,7 mmol) bis(2-chlorethyl)aminhydrochloridu se přidá k 13,0 g (82,7 mmol) 1-amino-2-methylnaftalenu ve 100 ml chlorbenzenu a směs se vaří pod zpětným chladičem pod atmosférou dusíku po dobu 90 h. Získaná směs se poté odpaří a rozdělí mezi methylenchlorid a vodu při pH 9 a organická fáze se vysuší a odpaří. Surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, mobilní fáze tetrahydrofuran/methanol/hydroxid amonný 85/13/2). Získá se 11,6 30 (62 %) produktu.

g) 4-Piperazin-1-ylizochinolin

35 4,51 g (21,7 mmol) 4-bromizochinolinu, 4,65 g (25,0 mmol) terc.butyl-(piperazin-N-karboxylátu), 0,1 g (0,11 mmol) tris(dibenzylidenaceton)dipalladia, 0,11 g (0,18 mmol) 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftylu a 2,92 g (30,4 mmol) natrium-terc.butoxidu se smíchá s 50 ml toluenu a směs se míchá při teplotě 75 °C podobu 2 h. Reakční směs se přidá do směsi led/chlorid sodný a extrahuje se ethylacetátem, organická fáze se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří 40 na rotační odparce. Produkt se získá krystalizací a zfiltruje se za odsávání a promyje pentanem. Obdrží se 5,5 g (81 %) piperazinu chráněného Boc (teplota tání 111 °C). 5,2 g (16,6 mmol) této látky se vyjme 17 ml dichlormethanu a při 0 °C se pomalu přidá 17 ml (0,22 mmol) kyseliny trifluoroctové. Směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 4 h, vylije se do směsi ledu a vody a extrahuje dichlormethanem. Vodná fáze se zfiltruje, zalkalizuje a extrahuje dichlormethanem. 45 Vysušení síranem sodným a podstatné odpaření rozpouštědla s následným zředěním diethyletherem a vysrážením hydrochloridu chlorovodíkem v etherovém prostředí poskytuje 3,2 g (67 %) produktu o teplotě tání 293 až 294 °C.

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

B příprava konečných produktů

Příklad 1

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

1,1 g (4,8 mmol) 1-(2-aminoethyl)-4-(2-methoxyfenyl)piperazinu se přidá k 1,6 g (4,8 mmol) 2-(ethoxymethylenamino-3,5-dikarbethoxy-4,6-dihydrothieno[3,2-c]pyrrolo ve 25 ml ethanolu a směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 2 h. Reakční směs se poté odpaří na rotační odparce a surový produkt se vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, mobilní fáze methylenchlorid/methanol 96/4). Po rekrystalizaci z ethylacetátu se získá 1,1 g (47 %) produktu o teplotě tání 153 až 155 °C.

Příklad 2

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

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

Příklad 3

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

9,4 g (18,7 mmol) 3,4,5,7-tetrahydro-6-karbethoxy-3-[2-(4-(1-naftyl)-1-piperaziny)ethyl]-pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-onu se přivede do směsi 80 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a 80 ml vody a směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 7 h. Reakční směs se nalije do ledové vody, pH se upraví na 10 koncentrovaným roztokem hydroxidu sodného a provede se dvakrát extrakce methylenchloridem. Organická fáze se vysuší a odpaří a surový produkt se poté vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, mobilní fáze methylenchlorid/methanol 90/10). Oddělí se 2,4 g (30 %) produktu, který se rozpustí v ethylacetátu a převede na hydrochlorid o teplotě tání 288 až 290 °C (s rozkladem).

Příklad 4

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

0,68 ml (8,5 mmol) jodethanu a 0,5 g (3,5 mmol) jemně práškového uhličitanu draselného se přidá k 1,5 g (3,5 mmol) 3,4,5,7-tetrahydro-3-[2-(4-(1-naftyl)-1-piperaziny)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-onu ve 30 ml tetrahydrofuranu a směs se vaří pod zpětným

- chladíčem po dobu 3 h. Směs se poté vylíje do směsi ledu a vody, pH se upraví na 9 hydroxidem amonným a provede se dvakrát extrakce methylenchloridem. Organická fáze se vysuší a odpaří a poté se surový produkt vyčistí sloupcovou chromatografií (silikagel, mobilní fáze methylenchlorid/methanol 95/5). 0,4 g (25 %) produktu se izoluje a rozpustí v ethylacetátu a převede na hydrochlorid o teplotě tání 202 až 204 °C (s rozkladem).

Příklad 5

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

Příklad 6

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

Příklad 7

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

- Následující látky lze připravit jako v příkladech 1 až 7.

8. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karboethoxy-3-[2-(4-(1-naftyl)-1-piperaziny)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 190 až 192 °C.
9. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karboethoxy-3-[2-(4-(2-methyl-1-naftyl)-1-piperaziny)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.
10. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karboethoxy-3-[2-(4-(2-methoxy-1-naftyl)-1-piperaziny)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.
11. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karboethoxy-3-[2-(4-pyrimidin-2-yl-1-piperaziny)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)-1-piperidiny)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.
13. 3,4,5,7-Tetrahydro-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)-1-piperaziny)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.
14. 3,4,5,7-Tetrahydro-3-[2-(4-naftyl-1-ylhexahydro-1,4-diazepin-1-yl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.
15. 3,4,5,7-Tetrahydro-3-[2-(4-(2-methylfenyl)-1-piperaziny)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.
16. 3,4,5,7-Tetrahydro-3-[2-(4-tetralin-5-yl-1-piperaziny)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.

17. 3,4,5,7-Tetrahydro-3-[2-(4-indan-1-yl-1-piperazinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.
18. 3,4,5,7-Tetrahydro-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)-3,4-dehydro-1-piperidinyl)ethyl]pyrrolo-
5 [3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.
19. 3,4,5,7-Tetrahydro-3-[2-(4-naftyl-1-yl-1-piperidinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
20. 3,4,5,7-Tetrahydro-3-[2-(4-(2-methoxy-1-naftyl-3,4-dehydro-1-piperidinyl)ethyl)-
10 pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.
21. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-ethyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)-1-piperazinyl)ethyl]pyrrolo-
15 [3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.
22. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-ethyl-3-[2-(4-(2,3-dimethylfenyl)-1-piperazinyl)ethyl]pyrrolo-
[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.
23. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-ethyl-3-[2-(2-chlorfenyl)-1-piperazinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]-
20 thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.
24. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-ethyl-3-[2-(4-pyrimidin-2-yl-1-piperazinyl)ethyl]pyrrolo-
[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.
25. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-ethyl-3-[2-(4-pyrid-2-yl-1-piperazinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]-
thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.
26. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-ethyl-3-[2-(4-chinol-2-yl-1-piperazinyl)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]-
thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.
30
27. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-ethyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)-1-piperidinyl)ethyl]pyrrolo-
[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.
28. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-ethyl-3-(3-4-pyrimidin-2-yl-1-piperazinyl)propyl]pyrrolo-
35 [3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.
29. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-methyl-3-[2-(4-(3-trifluormethylfenyl)-1-piperazinyl)ethyl]-
pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.
- 40 30. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-methyl-3-[2-(4-(2-kyanofenyl)-1-piperazinyl)ethyl]pyrrolo-
[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.
31. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-methyl-3-[2-(4-isochinol-4-yl-1-piperazinyl)ethyl]pyrrolo-
[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.
45
32. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-methyl-3-[2-(4-naftyl-1-yl-3,4-dehydro-1-piperidinyl)ethyl]-
pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.
33. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-acetyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)-1-piperazinyl)ethyl]pyrrolo-
50 [3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.
34. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-acetyl-3-[2-(4-(2-methyl-1-naftyl)-1-piperazinyl)ethyl]pyrrolo-
[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.

35. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-benzyl-3-[2-(4-(2-methoxyfenyl)-1-piperaziny)ethyl]pyrrolo-[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.
- 5 36. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-(4-nitrofenyl-2-ethyl)-3-[2-(4-(1-naftyl)-1-piperaziny)ethyl]-pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.
37. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-(4-aminobenzyl)-3-[2-(4-(2-methyl-1-naftyl)-1-piperaziny)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.
- 10 38. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karbethoxy-3-[2-(4-(2-methylfenyl)-1-piperaziny)ethyl]pyrrolo-[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.
39. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karbethoxy-3-[2-(4-(2-chlorfenyl)-1-piperaziny)ethyl]pyrrolo-
15 [3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 172 °C.
40. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karbethoxy-3-[2-(4-(2-fenyl-1-piperidiny)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.
- 20 41. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karbethoxy-3-[2-(4-(2-naft-1-yl-1-piperidiny)ethyl]pyrrolo-[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.
42. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karbethoxy-3-[2-(4-(2-naft-1-yl-3,4-dehydro-1-piperidiny)ethyl]pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on.
- 25 43. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karbethoxy-3-[3-(4-(2-kyanofenyl)-1-piperaziny)propyl]-pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 190 °C.
44. 3,4,5,7-Tetrahydro-6-karbethoxy-3-[2-(4-inden-4-yl-1-piperaziny)ethyl]pyrrolo-
30 [3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on, teplota tání 149 °C.

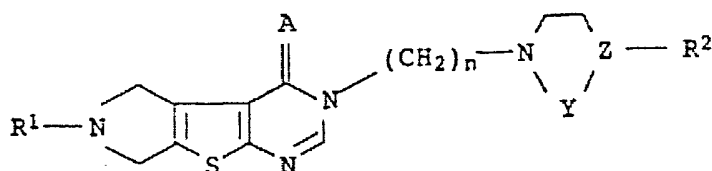
Vazebná afinita k receptorům

- 35 U sloučenin uvedených výše byla zjišťována afinita k receptorům serotoninu 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} a 5-HT_{1D}. Dále jsou uvedeny zjištěné reprezentativní výsledky.

Příklad	5-HT _{1A}	Afinita 5-HT _{1B}	5-HT _{1D}
1	3,8	1,9	10
2	2,0	19	3,9
3	2,5	0,2	0,7
4	5,4	0,5	2,2
8	51	4,7	9,1
38	3,8	7,3	13
44		36	

PATENTOVÉ NÁROKY

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



(I)

ve kterém

R^1 je atom vodíku, C_1 - C_4 alkylová skupina, acetylová skupina, fenyl- (C_1 - C_4 alkylová) skupina, ve které je aromatický kruh nesubstituovaný nebo substituovaný atomem halogenu, C_1 - C_4 alkylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, C_1 - C_4 alkoxy-
skupinou, aminoskupinou, kyanoskupinou nebo nitroskupinou, nebo je C_1 - C_3 alkylkarboxy-
látová skupina,

R^2 je fenylová skupina, pyridylová skupina, pyrimidinylová skupina nebo pyrazinylová skupina, které jsou nesubstituované nebo monosubstituované či disubstituované atomy halogenu, C_1 - C_4 alkylovými skupinami, trifluormethylovými skupinami, trifluormethoxyskupinami, hydroxyskupinami, C_1 - C_4 alkoxyskupinami, aminoskupinami, monomethylaminoskupinami, dimethylaminoskupinami, kyanoskupinami nebo nitroskupinami a tato skupina R^2 může být kondenzovaná s benzenovým jádrem, které může být monosubstituované či disubstituované atomy halogenu, C_1 - C_4 alkylovými skupinami, hydroxyskupinami, trifluormethylovými skupinami, C_1 - C_4 alkoxyskupinami, aminoskupinami, kyanoskupinami nebo nitroskupinami a může obsahovat 1 atom dusíku, nebo může být kondenzovaná s pětičlenným či šestičlenným kruhem, který může obsahovat 1 nebo 2 atomy kyslíku,

A je skupina NH nebo atom kyslíku,

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

Z je atom dusíku, atom uhlíku nebo skupina CH, kde spojením mezi Y a Z může být též dvojná vazba, a

n je 2, 3 nebo 4,

nebo jeho fyziologicky přijatelné soli.

2. Pyrimidinový derivát podle nároku 1, obecného vzorce I,

ve kterém

R^1 je atom vodíku, ethylová skupina nebo ethylkarboxylátová skupina,

R^2 je o-methoxyfenylová skupina, 1-naftylová skupina, 2-methoxy-1-naftylová skupina nebo 2-methyl-1-naftylová skupina,

A je atom kyslíku,

5 Y je skupina CH_2-CH_2 ,

Z je atom dusíku a

n je 2 nebo 3.

10 3. Použití pyrimidinového derivátu podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I pro výrobu léčiva pro léčení deprese a příbuzných poruch.

4. Použití pyrimidinového derivátu podle nároku 1 až 2 obecného vzorce I pro výrobu léčiva jako selektivního antagonisty $5-HT_{1B}$ nebo $5-HT_{1A}$.

15 5. Použití podle nároku 4, kde se selektivní antagonismus serotoninu zajišťuje inhibicí opětovného zachycení serotoninu.

20

Konec dokumentu
