



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 198 888** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 D 495/14, A 61 K 31/519,**
A 61 P 25/24// (C 07 D 495/14,
239:00, 333:00, 211:00)

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 99106781/04, 22.08.1997
(24) Дата начала действия патента: 22.08.1997
(30) Приоритет: 10.09.1996 DE 19636769.7
(46) Дата публикации: 20.02.2003
(56) Ссылки: US 4835157 A, 30.05.1989. EP 329168 A1, 19.03.1991. SU 1282510 A1, 20.09.1995. US 4355164 A, 19.10.1982.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 12.04.1999
(86) Заявка РСТ: EP 97/04593 (22.08.1997)
(87) Публикация РСТ: WO 98/11110 (19.03.1998)
(98) Адрес для переписки: 103064, Москва, ул. Казакова, 16, НИИР Канцелярия "Патентные поверенные Квашнин, Сапельников и партнеры", пат. пов. Квашнину В.П., рег. № 0004

(71) Заявитель: БАСФ АКЦИЕНГЕЗЕЛЛЬШАФТ (DE)
(72) Изобретатель: ШТАЙНЕР Герд (DE), БИШ Вильфрид (DE), БАХ Альфред (DE), ЭМЛИНГ Франц (DE), ВИКЕ Карстен (DE), ТЕШЕНДОРФ Ханс-Юрген (DE), БЕЛЬ Бертольд (DE), КЕРРИГАН Франк (GB), ЧИТХЕМ Шарон (GB)
(73) Патентообладатель: БАСФ АКЦИЕНГЕЗЕЛЛЬШАФТ (DE)
(74) Патентный поверенный: Квашнин Валерий Павлович

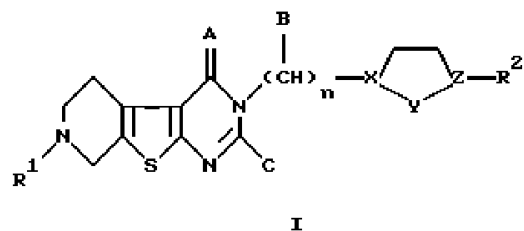
(54) 3-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ
3,4,5,6,7,8-ГЕКСАГИДРОПИРИДО[4',3':4,5]-ТИЕНО[2,3-D]ПИРИМИДИНА

(57)
Изобретение относится к новым 3-замещенным производным 3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[4',3':4,5]-тиено[2,3-d] пириимидина общей формулы I и их физиологически приемлемым солям, обладающим селективным действием антагонистов 5HT_{1B} и 5HT_{1D} и оказывающим ингибирующее действие повторного использования серотонина. Соединения могут быть использованы для приготовления лекарственных средств, в частности средств для лечения депрессий и родственных заболеваний. В соединениях формулы I R¹ означает водород, алкил с 1-4 атомами углерода, ацетильную или бензоильную группу, фенилалкильный остаток с 1-4 атомами углерода в алкильной части, причем ароматический фрагмент может быть замещен галогеном, алкилом с 1-4 атомами углерода, трифторметилом, гидроксильной группой, алкоксигруппой с 1-4 атомами углерода, аминогруппой, циангруппой или нитрогруппой, нафталакильный остаток с 1-3 атомами углерода в алкильной части, остаток

фенилалканона с 2-3 атомами углерода в алкановой части или фенилкарбамоилалкильный остаток с 2 атомами углерода в алкильной части, причем фенильная группа может быть замещена галогеном, R² представляет собой незамещенную или моно-, ди- или тризамещенную атомами галогена, алкилом с 1-4 атомами углерода, трифторметильными, трифторметоксильными, гидроксильными группами, алкоксигруппами с 1-4 атомами углерода, аминогруппами, монометиламиногруппами, диметиламино-, циано- или нитрогруппами фенильную, пиридинильную, пириимидинильную или пиазинильную группу, которая может быть анеллирована с шестичленным ароматическим ядром, которое может иметь один или два заместителя из числа галогена, алкила с 1-4 атомами углерода, гидроксильной группы, трифторметильной группы, алкоксигруппы с 1-4 атомами углерода, аминогруппы, циангруппы или нитрогруппы и при необходимости может содержать один атом азота, или с 5- или 6-членным кольцом, которое может содержать

1-2 атома кислорода, или может быть замещена фенилалкильной группой или фенилалкоксигруппой с 1-2 атомами углерода в алкильной части, причем фенильный остаток может быть замещен галогеном, метильной группой, трифторметильной группой или метоксигруппой, А означает иминогруппу или атом кислорода, В означает водород или метил, С означает водород, метил или гидроксильную группу, Х означает атом азота, Y означает CH₂, CH₂-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂ или CH₂-CH, Z означает атом азота, атом углерода или СН, причем связь

между Y и Z может быть также двойной, n означает число 2, 3 или 4, а также их физиологически приемлемые соли. 5 з.п. ф-лы, 1 табл.



RU 2198888 C2

RU 2198888 C2



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 198 888** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 495/14, A 61 K 31/519,**
A 61 P 25/24/(C 07 D 495/14,
239:00, 333:00, 211:00)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

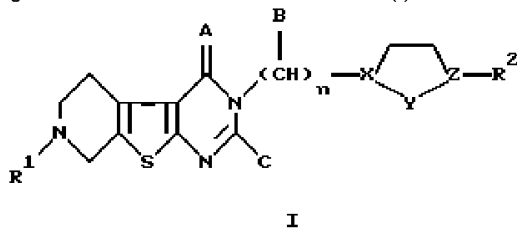
(21), (22) Application: 99106781/04, 22.08.1997
(24) Effective date for property rights: 22.08.1997
(30) Priority: 10.09.1996 DE 19636769.7
(46) Date of publication: 20.02.2003
(85) Commencement of national phase: 12.04.1999
(86) PCT application:
EP 97/04593 (22.08.1997)
(87) PCT publication:
WO 98/11110 (19.03.1998)
(98) Mail address:
103064, Moskva, ul. Kazakova, 16, NIIR
Kantsel'jarija "Patentnye poverennye
Kvashnin, Sapel'nikov i partnery", pat.pov.
Kvashninu V.P., reg.№ 0004

(71) Applicant:
BASF AKTsiENGEZELL'ShAFT (DE)
(72) Inventor: ShTAJNER Gerd (DE),
BISh Vil'frid (DE), BAKh Al'fred (DE), EhMLING
Frants (DE), VIKE Karsten (DE), TESHENDORF
Khans-Jurgen (DE), BEL' Bertol'd
(DE), KERRIGAN Frank (GB), ChITKhEM Sharon
(GB)
(73) Proprietor:
BASF AKTsiENGEZELL'ShAFT (DE)
(74) Representative:
Kvashnin Valerij Pavlovich

(54) 3-SUBSTITUTED DERIVATIVES OF 3,4,5,6,7,8-HEXAHYDRO-PYRIDO-[4',3':4,5]-THIENO[2,3-D]-PYRIMIDINE

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, heterocyclic compounds, pharmacy. SUBSTANCE: invention relates to novel 3-substituted derivatives of 3,4,5,6,7,8-hexa-hydropyrido-[4', 3': 4,5] -thieno- [2,3-d]-pyrimidine of the general formula (I)



I
and their physiologically acceptable salts exhibiting selective effect of antagonists of 5HT_{1B} and 5HT_{1A} and eliciting inhibitory effect of serotonin reuptake. Compounds can be used for preparing medicinal agents, in part, agents used for treatment of patients with depressions and related diseases. In compounds of the formula (I) R¹ means hydrogen atom, alkyl with 1-4 carbon atoms, acetyl or benzoyl group, phenylalkyl residue with 1-4 carbon atoms in alkyl moiety being aromatic fragment can be substituted with halogen atom, alkyl with 1-4 carbon atoms, trifluoromethyl group, hydroxyl group,

alkoxy-group with 1-4 carbon atoms, amino-group, cyano-group or nitro-group, naphthyl-alkyl residue with 1-3 carbon atoms in alkyl moiety, phenylalkanone residue with 2-3 carbon atoms in alkane moiety or phenylcarbamoyl-alkyl residue with 2 carbon atoms in alkyl moiety being phenyl group can be substituted with halogen atom; R² means unsubstituted phenyl, pyridyl, pyrimidinyl or pyrazinyl group or these groups can be mono-, di- or trisubstituted with halogen atom, alkyl with 1-4 carbon atoms, trifluoromethyl, trifluoromethoxyl, hydroxyl groups, alkoxy-groups with 1-4 carbon atoms, amino-groups, monomethylamino-groups, dimethyl-amino-, cyano- or nitro- groups being these groups can be anellated with six-membered aromatic ring that can comprise one or two substituted taken among halogen atom, alkyl with 1-4 carbon atoms, hydroxyl group, trifluoromethyl group, alkoxy-group with 1-4 carbon atoms, amino-group, cyano-group or nitro-group and if necessary it can comprise one nitrogen atom or with 5- or 6-membered ring that can comprise 1-2 oxygen atoms or can be substituted with phenylalkyl group or phenylalkoxy-group with 1-2 carbon atoms in alkyl moiety being phenyl residue can be substituted with halogen atom, methyl group, trifluoromethyl

group or methoxy-group; A means imino-group or oxygen atom; B means hydrogen atom or methyl group; C means hydrogen atom, methyl group or hydroxyl group; X means nitrogen atom; Y means CH₂,CH₂-CH₂,CH₂-CH₂-CH₂ or CH₂-CH; Z means nitrogen atom, carbon atom

or CH being a bond between Y and Z can be double also; n means a number 2, 3 or 4. Invention relates also to their physiologically acceptable salts. EFFECT: valuable medicinal properties of compounds. 6 cl, 1 tbl

RU 2198888 C2

RU ?198888 C2

Изобретение относится к новым азотсодержащим гетероциклическим соединениям, обладающим фармакологической активностью, более конкретно к 3-замещенным производным 3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[4',3':4,5]-тиено [2,3-d]пиримидина, которые можно применять в качестве селективных антагонистов 5-HT_{1B} и 5-HT_{1A}.

Классические антидепрессанты и также новые селективные ингибиторы повторного использования серотонина (5-гидроксиทริปтамина) проявляют свое антидепрессивное действие среди прочего путем ингибирования активного повторного использования медиатора в пресинаптических нервных окончаниях. К сожалению, при этом антидепрессивное действие наступает только лишь через, как минимум, три недели после лечения, кроме того, примерно 30% больных невосприимчивы к лечению.

Блокада пресинаптических ауторецепторов серотонина повышает путем ликвидации негативного сцепления высвобождение серотонина и тем самым фактическую концентрацию медиатора в синаптической щели. Считается, что этот подъем концентрации медиатора лежит в основе антидепрессивного принципа действия. Этот механизм действия отличается от такового для ранее известных антидепрессантов, которые одновременно активируют пресинаптические и соматодендритные ауторецепторы и поэтому только лишь после десенсibilизации этих ауторецепторов приводят к возникновению ингибирующего действия. Прямая блокада ауторецептора обходит этот эффект.

Согласно известным сведениям в случае пресинаптического серотонинового ауторецептора речь идет о подтипе 5-HT_{1B} (Fink и др., Arch. Pharmacol. 352 (1995), стр. 451). Его селективная блокада антагонистами 5-HT_{1B/D} повышает высвобождение серотонина в головном мозге: G.W. Price и др., Behavioural Brain Research 73 (1996), стр. 79-82; P.H. Hutson и др., Neuropharmacology, т. 34, 4 (1995), стр. 383-392.

Селективный антагонист 5-HT_{1B} по патенту Греции 127935 неожиданно уменьшает, однако, высвобождение серотонина в коре головного мозга после систематического приема. Объяснением могло быть стимулирование соматодендритных рецепторов 5-HT_{1A} в области шва высвободившимся серотином, которое тормозит степень возбудимости серотонергических нейронов и таким образом распределение серотонина (M. Skingle и др., Neuropharmacology, т. 34, 4 (1995), стр. 377-382, 393-402).

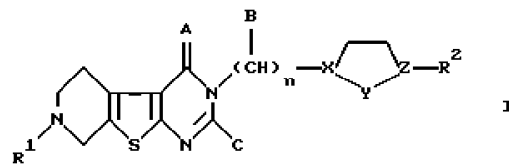
Стратегия обхода аутоингибиторных эффектов в серотонергических первичных областях имеет целью также блокаду пресинаптических рецепторов 5-HT_{1B}. Эта гипотеза опирается на наблюдение, что воздействие пароксетина на высвобождение серотонина в дорсальном ядре шва у крысы потенцируется антагонистами рецептора 5-HT_{1B} согласно патенту Греции 127935 (Davidson и Stamford, Newoscience Letts., 188 (1995), 41).

Вторая стратегия включает блокаду обоих типов ауторецепторов, а именно рецепторов 5-HT_{1A}, чтобы усилить нейронную возбудимость, и рецепторов 5-HT_{1B}, чтобы начать терминальное высвобождение серотонина (Starkey и Skingle, Neuropharmacology, 33 (3-4) (1994), 393).

Антагонисты 5-HT_{1B/D} одни или антагонистические компоненты, связанные с рецептором 5-HT_{1A}, должны были поэтому дополнительно увеличить высвобождение серотонина в головном мозге и могли поэтому быть полезными в терапии депрессий и родственных психических заболеваний.

Было найдено, что 3-замещенные производные 3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[4',3':4,5]-тиено [2,3-d]пиримидина формулы I

Было найдено, что 3-замещенные производные 3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[4',3':4,5]-тиено [2,3-d]пиримидина формулы I



где R¹ означает водород, алкил с 1-4 атомами углерода, ацетильную или бензоильную группу, фенилалкильный остаток с 1-4 атомами углерода в алкильной части, причем ароматический фрагмент может быть замещен галогеном, алкилом с 1-4 атомами углерода, трифторметилом, гидроксильной группой, алкоксигруппой с 1-4 атомами углерода, аминогруппой, цианогруппой или нитрогруппой, нафтилалкильный остаток с 1-3 атомами углерода в алкильной части, остаток фенилалкана с 2-3 атомами углерода в алкановой части, или фенилкарбамоилалкильный остаток с 2 атомами углерода в алкильной части, причем фенильная группа может быть замещена галогеном,

R² представляет собой незамещенную или моно-, ди- или тризамещенную атомами галогена, алкилом с 1-4 атомами углерода, трифторметильными, трифторметоксильными, гидроксильными группами, алкоксигруппами с 1-4 атомами углерода, аминогруппами, монометиламиногруппами, диметиламино-, циано- или нитрогруппами, фенильную, пиридинильную, пиримидинильную или пиазинильную группу, которая может быть анеллирована с шестичленным ароматическим ядром, которое может иметь один или два заместителя из числа галогена, алкила с 1-4 атомами углерода, гидроксильной группы, трифторметильной группы, алкоксигруппы с 1-4 атомами углерода, аминогруппы, цианогруппы или нитрогруппы и может содержать один атом азота, или с 5- или 6-ти-членным циклом, который может содержать 1-2 атома кислорода, или может быть замещена фенилалкильной группой или фенилалкоксигруппой с 1-2 атомами углерода в алкильной части, причем фенильный остаток может быть замещен галогеном, метильной группой, трифторметильной

группой или метоксигруппой,

A означает иминогруппу или атом кислорода,

B означает водород или метил,

C означает водород, метил или гидроксильную группу,

X означает атом азота,

Y означает CH_2 , $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ или $\text{CH}_2\text{-CH}$,

Z означает атом азота, атом углерода или CH , причем связь между Y и Z может быть также двойной,

и

n означает число 2, 3 или 4,

и их соли с физиологически приемлемыми кислотами обладают ценными фармакологическими свойствами.

Предпочтительны, в частности, соединения, в которых

R^1 означает метил, этил, изопропил, бензил, бензил, замещенный указанными в п.1 для фенилалкилового остатка группами фенэтил, фенэтил, замещенный указанными в п.1 для фенилалкилового остатка группами,

R^2 означает о-метоксифенил, 1-нафтил, пиримидин-2-ил, 2-метокси-1-нафтил, 2-метил-1-нафтил,

A означает иминогруппу или атом кислорода,

X означает атом азота,

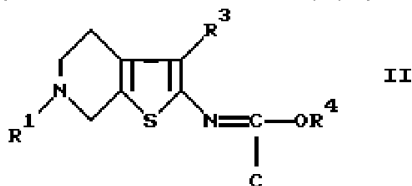
Y означает $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, $\text{CH}_2\text{-CH}$,

Z означает атом азота, углерода или CH

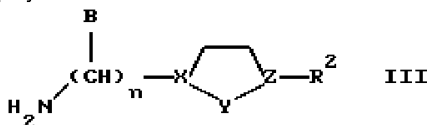
и

n является числом 2 и 3.

Соединения по изобретению формулы I получают, когда соединение формулы II



в котором R^1 имеет указанные выше значения, R^3 представляет цианогруппу или сложноэфирную группировку, включающую остаток алкилкарбоновой кислоты с 1-3 атомами углерода в алкиле, R^4 означает алкил с 1-3 атомами углерода и C является водородом, метилом или гидроксилом, подвергают реакции с первичным амином формулы III

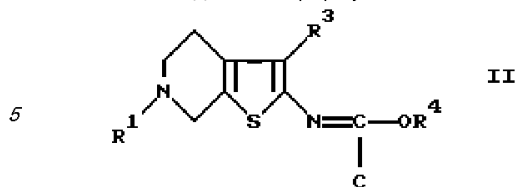


где R^2 и B имеют указанные выше значения, и получаемое таким образом соединение при необходимости переводят в соль при реакции с физиологически приемлемой кислотой.

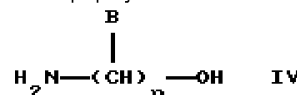
Реакцию целесообразно проводить в инертном органическом растворителе, в частности в низшем спирте, например метаноле или этаноле, или в циклическом насыщенном простом эфире, в частности в тетрагидрофуране или диоксане, или без растворителя.

Реакцию осуществляют обычно при температуре от 20 до 190°C, в частности от 60 до 90°C, и в общем она заканчивается в пределах от 1 до 10 часов.

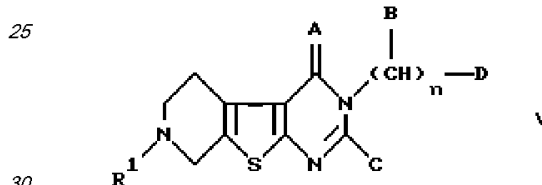
Или соединение формулы II



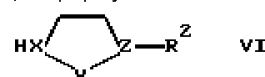
в котором R^1 имеет указанное выше значение, R^3 представляет цианогруппу или сложноэфирную группировку, включающую остаток алкилкарбоновой кислоты с 1-3 атомами углерода в алкиле, R^4 означает алкил с 1-3 атомами углерода и C является водородом, метилом или гидроксильной группой, вводят в реакцию с первичным амином формулы IV



где B имеет указанные выше значения, в инертном растворителе, предпочтительно в спиртах, как, например, этанол, при температурах между 60 и 120°C для получения продукта циклизации V (D=OH)



который затем с помощью галогенирующего средства, как, например, тионилхлорид или бромистоводородная кислота, в органическом растворителе, например галогенированном углеводороде, или без него превращают при температурах между комнатной и 100°C в соответствующее галоидное производное V (D= Cl, Br). Наконец, галоидное производное формулы V (D=Cl, Br) подвергают реакции с амином общей формулы VI



где X, Y, Z и R^2 имеют указанные выше значения, и получают конечный продукт по изобретению формулы I. Эта реакция лучше всего проходит в инертном органическом растворителе, предпочтительно толуоле или ксилоле, в присутствии основания, как, например, карбонат калия или гидрат окиси калия, при температурах между 60 и 150°C.

Соединения по изобретению формулы I могут быть очищены либо путем перекристаллизации из общепринятых органических растворителей, предпочтительно из низшего спирта, например этанола, либо путем хроматографии на колонке.

Свободные 3-замещенные производные пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидина формулы I могут обычно при прибавлении раствора со стехиометрическим количеством соответствующей кислоты образовывать соли. Фармацевтически приемлемыми кислотами являются, например, соляная кислота, фосфорная кислота, серная кислота, метансульфокислота, моноамид серной кислоты, малеиновая кислота, фумаровая кислота, щавелевая кислота, винная кислота

или лимонная кислота.

Изобретение относится соответственно также к терапевтическому средству, характеризующемуся тем, что оно содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль с кислотой в качестве биологически активного вещества наряду с обычными носителями или разбавителями, а также к применению новых соединений для борьбы с заболеваниями.

Соединения по изобретению могут вводиться обычными способами орально или парентерально, внутривенно или внутримышечно.

Дозировка зависит от возраста, состояния или веса больного, а также от способа применения. Как правило, дневная доза активного вещества составляет между примерно 1 и 100 мг/кг массы тела при оральном применении и между 0,1 и 10 мг/кг массы тела при парентеральном введении.

Новые соединения могут применяться в виде употребляемых твердых или жидких галеновых форм, например в виде таблеток, таблеток в целлофановой упаковке, капсул, порошка, гранул, драже, суппозитория, растворов, мазей, кремов или аэрозолей. Их получают общепринятыми способами.

Биологически активные вещества могут при этом быть обработаны обычными галеновыми вспомогательными средствами, как, например, связывающие вещества при приготовлении таблеток, наполнители, консерванты, средства, предотвращающие ломкость таблеток, средства, регулирующие текучесть, пластификаторы, смачиватели, диспергаторы, эмульгаторы, растворители, средства, замедляющие высвобождение активного вещества, антиоксиданты и/или разрыхлители (ср. Н. Sucker и др.: "Фармацевтическая технология", изд. Thieme, Штуттгарт, 1978). Полученные таким образом формы для применения содержат обычно биологически активное вещество в количестве от 1 до 99 мас. %.

Необходимые в качестве исходного сырья для синтеза новых соединений вещества формул II и III известны или их синтезируют согласно описанным в литературе способам из аналогичных исходных материалов (F. Sauter и P. Stanetty, Monatsh. Chem. (1975), 106(5), 1111-1116; K. Gewald и др., Chem. Ber. 99, 94-100(1966)).

Соединения по изобретению обнаруживают высокое сродство к серотониновым рецепторам 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} и 5-HT_{1A}. Сродство к этим рецепторам при этом примерно одинаково, по меньшей мере, порядок величин одинаков. В добавление к этому некоторые из соединений по изобретению характеризуются хорошим ингибированием повторного использования серотонина, этот принцип воплощается большинством антидепрессантов.

Эти соединения годятся в качестве лекарственных средств для терапии болезненных состояний, при которых концентрация серотонина понижена и при которых в рамках направленной терапии активность пресинаптических рецепторов 5-HT_{1B}, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D} могла блокироваться без оказания сильного влияния при этом на другие рецепторы. Таким болезненным состоянием является, например, депрессия.

Соединения представленного изобретения

могут быть полезны также для лечения обусловленных центральной нервной системой нарушений душевного состояния, как, например, сезонные аффективные нарушения и дистимия. Сюда относятся также состояния страха, как, например, генерализованный страх, приступы паники, социофобия, невроз навязчивых состояний и посттравматические стрессовые симптомы, нарушения памяти, включая слабоумие, амнезию и обусловленную возрастом потерю памяти, а также психогенные нарушения аппетита, как, например, нервная анорексия и нервная булимия.

Соединения по изобретению могут, кроме этого, быть полезны для лечения эндокринных заболеваний, как, например, гиперпролактинемия, а также для лечения спазмов сосудов (в частности, сосудов мозга), гипертонии и желудочно-кишечных нарушений, сопровождаемых нарушениями подвижности и секреции. Другой областью применения являются половые нарушения.

Следующие примеры служат пояснением к изобретению.

A Получение исходных веществ формул II, V и VI

Используемые в качестве исходных веществ

2-амино-3-карбэтокси-(циан)-4,5,6,7-тетрагидроотиено[2,3-с] пиридина с находящимися в положении 6 метильной, бензильной, ацетильной, бензоильной группами или незамещенные в положении 6 известны в литературе (K. Gewald и др.).

a)

2-Этоксиметиленамино-3-циан-6-метил-4,5,6,7-тетрагидроотиено[2,3-с]пиридин

Смешивали 46,0 г (238 ммоль)

2-амино-3-циан-6-метил-4,5,6,7-тетрагидроотиено[2,3-с] пиридина в 250 мл триэтилортоформиата с 3,5 мл уксусного ангидрида и кипятили 4 часа с обратным холодильником в атмосфере азота. Затем смесь отфильтровывали горячей на нутч-фильтре и фильтрат полностью упаривали в ротационном испарителе при 80 °C. К остатку прибавляли 300 мл простого метил(трет-бутил)ового эфира и нагревали до кипения. После отсасывания под вакуумом нерастворимого твердого вещества продукт кристаллизовали в бане со льдом при перемешивании, получали 45,4 г (77%) продукта. Из маточного раствора получали еще 1,7 г (3%) продукта в виде второй фракции. Т. пл.: 88-89°C.

б)

2-Этоксиметиленамино-3-карбэтокси-6-метил-4,5,6,7-тетрагидроотиено[2,3-с]пиридин

Смешивали 40,0 г (167 ммоль)

2-амино-3-карбэтокси-6-метил-4,5,6,7-тетрагидроотиено[2,3-с] пиридина в 250 мл триэтилортоформиата с 3,2 мл уксусного ангидрида и кипятили 3 часа с обратным холодильником в атмосфере азота. Затем смесь упаривали при 80°C досуха в ротационном испарителе. Выделяли 48,0 г (97%) неочищенного продукта в виде темного масла, продукт является достаточно чистым для дальнейшей реакции.

в)

2-Амино-3-карбэтокси-6-(4-хлор)бензил-4,5,6,7-тетрагидроотиено[2,3-с] пиридин

Смешивали 20,4 г (90,2 ммоль)

2-амино-3-карбэтокси-4,5,6,7-тетрагидроотиено

[2,3-с]пиридина в 250 мл тетрагидрофурана с 25,6 г (204 ммольями) 4-хлорбензилхлорида и 12,4 г (90 ммольями) мелкопорошкового карбоната калия и кипятили 3 часа с обратным холодильником. Затем смесь упаривали досуха в ротационном испарителе. Остаток распределяли между простым метил(трет-бутил)овым эфиром и водой, подщелачивали едким натром, органическую фазу промывали водой и упаривали. Неочищенный продукт растворяли в 100 мл горячего этилового спирта и кристаллизовали при перемешивании. Выделяли 20,5 г (65%) продукта с т.пл. 134-135°C.

г)

2-Этоксиметиленамино-3-карбэтокси-6-(4-хлор)бензил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с] пиридин

Смешивали 19,3 г (55,0 ммольей) 2-амино-3-карбэтокси-6-(п-хлорбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридина в 125 мл триэтилортоформиата с 2,0 мл уксусного ангидрида и кипятили 1 час с обратным холодильником в атмосфере азота. Затем смесь упаривали досуха при 80°C в ротационном испарителе. Выделяли 21,9 г (98%) неочищенного продукта в виде темного масла, достаточно чистого для использования в последующей реакции.

д)

2-Амино-3-карбэтокси-6-(3-фенил)пропил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с] пиридин

Смешивали 10,0 г (44,2 ммолья) 2-амино-3-карбэтокси-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с] пиридина в 100 мл ксилола с 9,0 г (45 ммольями) 1-фенил-3-бром-пропана, 400 мг йодистого калия и 6,1 г (44,2 ммолья) мелкопорошкового карбоната калия и кипятили 6 часов с обратным холодильником. После упаривания в ротационном испарителе остаток смешивали с водой, устанавливали рН 10 и дважды экстрагировали хлористым метиленом. После сушки и упаривания органической фазы неочищенный продукт обрабатывали 50 мл изопропилового спирта. Светлое твердое вещество отфильтровывали и затем промывали изопропиловым спиртом. Получали 7,8 г (51%) продукта с т.пл. 108-110 °С.

Аналогично в) и д) получали другие замещенные по 6-положению производные 4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридина, например:

2-Амино-3-карбэтокси-6-этил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин, т.пл. 74-76°C

2-Амино-3-карбэтокси-6-изопропил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин

2-Амино-3-карбэтокси-6-бензил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с] пиридин, т. пл. 116-118°C

2-Амино-3-карбэтокси-6-(4-метил)бензил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с] пиридин

2-Амино-3-карбэтокси-6-(4-нитро)бензил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с] пиридин, т.пл. 170-172°C

2-Амино-3-карбэтокси-6-(4-метокси)бензил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с] пиридин, т.пл. 154-156°C

2-Амино-3-карбэтокси-6-(2-фенил)этил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с] пиридин, т.пл. 80-83°C

2-Амино-3-карбэтокси-6-(2-(4-метоксифенил)этил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин, т.пл. 76-78°C

2-Амино-3-карбэтокси-6-(2-(4-хлорфенил)э

тил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин, т.пл. 102-105°C

2-Амино-3-карбэтокси-6-(3-(4-хлорфенил)пропил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин

2-Амино-3-карбэтокси-6-(4-фенил)бутил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин

2-Амино-3-карбэтокси-6-(3-бензоил)пропил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с] пиридин

2-Амино-3-карбэтокси-6-(2-бензоиламино)этил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин,

т.пл. 190-192°C

2-Амино-3-карбэтокси-6-(3-бензоиламино)пропил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин

е) Этиловый эфир N-(3-карбэтокси-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с] пиридин-2-ил)этанимидокислоты

Смешивали 3,0 г (12,5 ммолья)

2-амино-3-карбэтокси-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с] пиридина в 25 мл триэтилортоацетата с 0,8 мл уксусного ангидрида и кипятили в атмосфере азота с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем смесь полностью упаривали при 80°C в ротационном испарителе. Выделяли 3,6 г (93%) технического продукта в виде темного масла, достаточно чистого для проведения дальнейшей реакции.

ж)

2-Карбэтоксамино-3-карбэтокси-6-ацетил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин

Смешивали 5,0 г (18,6 ммолья)

2-амино-3-карбэтокси-6-ацетил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с] пиридина в 50 мл толуола с 3,0 г (28 ммольями) этилового эфира хлормуравьиной кислоты и 2,6 г (18,6 ммолья) мелкопорошкового карбоната калия и кипятили 2 часа с обратным холодильником. Затем к реакционной смеси прибавляли воду со льдом, отделяли толуольную фазу и водную фазу затем экстрагировали толуолом. Объединенные органические фазы после высушивания упаривали. Выделяли 5,8 г (92%) продукта в виде масла, которое медленно частично кристаллизуется.

з)

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-3-(2-гидрокси)этил-7-метилпиридо[4', 3': 4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он

Смешивали 86,4 г (292 ммолья)

2-этоксиметиленамино-3-карбэтокси-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с] пиридина в 200 мл этилового спирта с 17,6 мл (292 ммольями) этаноламина и кипятили 2 часа с обратным холодильником. Затем смесь упаривали в вакууме и остаток обрабатывали при перемешивании 30 мл этилацетата. Выпавшее за ночь в осадок твердое вещество отфильтровывали под вакуумом и затем промывали небольшим количеством этилацетата. После перекристаллизации из этилового спирта выделяли 48,0 г (62%) продукта с т.пл. 163-165°C.

и)

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-3-(2-хлор)этил-7-метилпиридо[4', 3': 4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-3-(2-гидрокси)этил-7-метилпиридо[4', 3':

4,5]тиено[2,3-d]-пиримидин-4-он в количестве 42,0 г (158 ммольей) в 240 мл 1,2-дихлорэтана нагревали до кипения и затем к реакционной смеси прибавляли по каплям 12,7 мл (175 ммольей) тионилхлорида в 20 мл 1,2-дихлорэтана. После кипячения в течение 2 часов с обратным холодильником реакционной смеси давали охладиться и

выливали в воду со льдом. При pH 10 распределяли между хлористым метиленом и водой и водную фазу затем экстрагировали хлористым метиленом. После высушивания объединенные органические фазы упаривали. Технический продукт (40 г) перекристаллизовывали из 400 мл изопропилового спирта. Выделяли 30,5 г (68%) вещества с т.пл. 159-161°C.

Аналогично з) и и) получали:

3,4,5,6,7,8-гексагидро-3-(1-гидрокси)проп-2-ил-7-метилпиридо[4', 3':4,5]

тиено[2,3-d]пиримидин-4-он

3,4,5,6,7,8-гексагидро-3-(1-хлор)проп-2-ил-7-метилпиридо[4', 3':

4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он

3,4,5,6,7,8-гексагидро-3-(2-гидрокси)пропи-л-7-метилпиридо[4',

3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он, т.пл.

158-160°C

3,4,5,6,7,8-гексагидро-3-(2-хлор)пропил-7-метилпиридо[4', 3': 4,5]

тиено[2,3-d]пиримидин-4-он.

к) N-(1-Нафтил)пиперазин

К смеси 5,4 г (24,2 ммоль) ацетата палладия и 14,7 г (48,3 ммоль)

три-о-толилфосфина в 500 мл ксилола прибавляли 83,2 г (966 ммоль) пиперазина,

38,0 г (339 ммоль) трет-бутилата калия и 50,0 г (241 ммоль) 1-бромнафталина и

реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 10 часов при хорошем

перемешивании и в атмосфере азота. Затем смесь разбавляли хлористым метиленом,

отфильтровывали нерастворимые остатки и фильтрат упаривали. Технический продукт

очищали с помощью хроматографии на колонке (силикагель, растворитель

тетрагидрофуран/метанол/аммиак 85/13/2). Получали 21,5 г (42%) продукта с т.пл.

84-86 °C.

л) N-(2-метил-1-нафтил)пиперазин

Смешивали 13,0 г (82,7 ммоль)

1-амино-2-метилнафталина в 100 мл хлорбензола с 14,7 г (82,7 ммоль)

бис(2-хлорэтил)амин HCl и кипятили с обратным холодильником 90 часов в

атмосфере азота. Затем смесь упаривали, остаток распределяли между хлористым

метиленом и водой при pH 9 и после высушивания органическую фазу упаривали.

Технический продукт очищали с помощью хроматографии на колонке (силикагель,

растворитель тетрагидрофуран/метанол/аммиак 85/13/2).

Выделяли 11,6 г (62%) продукта.

м) 4-Пиперазин-1-ил-изохинолин

Смешивали 4,51 г (21,7 ммоль) 4-бромизохинолина, 4,65 г (25,0 ммоль)

трет-бутилового эфира пиперазин-N-карбоновой кислоты, 0,1 г (0,11

ммоль) трис-(дибензильденацетон)-дипалладия, 0,11 г (0,18

ммоль) 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтила и 2,92 г (30,4 ммоль) трет-бутилата натрия в

50 мл толуола и перемешивали 2 часа при 75 °C. Реакционную смесь выливали в смесь

льда с поваренной солью, экстрагировали этилацетатом, органическую фазу сушили над

сернокислым натрием и растворитель удаляли в ротационном испарителе.

Выкристаллизовавшийся продукт отфильтровывали под вакуумом и промывали

пентаном. Получали 5,5 г (81%) пиперазина с

трет-бутоксикарбонильной защитной группой (т.пл. 111°C). К 5,2 г (16,6 ммоль) этого вещества прибавляли 17 мл дихлорметана и

при 0°C медленно обрабатывали 17 мл дихлорметана и при 0°C медленно

смешивали с 17 мл (0,22 ммоль) трифторуксусной кислоты. Перемешивали 4

часа при 0°C, выливали в воду со льдом и экстрагировали дихлорметаном. Водную фазу

фильтровали, подщелачивали и экстрагировали дихлорметаном. После

высушивания над сернокислым натрием и последующего удаления растворителя

разбавляли серным эфиром и осаждали хлоргидрат с помощью раствора хлористого

водорода в эфире. Получали 3,2 г (67%) продукта с т.пл. 293-294°C.

Аналогично к), л) и м) получали другие пиперазиновые производные (см. примеры), в

какой-то мере не известные в литературе (см. также заявку на патент Германии 19636769.7).

Б Получение конечных продуктов

Пример 1

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил]-пиридо[4',

3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-имин •3HCl

Смешивали 3,0 г (12,1 ммоль) 2-этоксиметиленамино-3-циан-6-метил-4,5,6,7-

-тетрагидротиено[2,3-с] пиридина в 60 мл этилового спирта с 3,3 г (12,1 ммоль)

1-(2-аминоэтил)-4-(2-метоксифенил)пиперазин а и кипятили 3 часа с обратным

холодильником. Затем смесь упаривали в ротационном испарителе и к остатку

прибавляли 100 мл этилацетата. Осаждали при перемешивании путем прибавления

эфирного раствора хлористого водорода тригидрохлорид, продукт отфильтровывали

под азотом и затем промывали этилацетатом. После сушки при 50°C в вакуум-сушильном

шкафу выделяли 3,6 г (55%) продукта с т.разл. 282-284°C.

Пример 2

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил]-пиридо[4',

3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он •3HCl

Смешивали 3,0 г (12,1 ммоль) 2-этоксиметиленамино-3-карбэтокси-6-метил-

4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с] пиридина в 50 мл этилового спирта с 2,4 г (10,2 ммоль)

1-(2-аминоэтил)-4-(2-метоксифенил)пиперазин а и кипятили с обратным холодильником в

течение 3 часов. Затем смесь упаривали в ротационном испарителе и технический

продукт очищали с помощью хроматографии на колонке (силикагель, растворитель

метиленхлорид/метанол 97/3). Свободное основание превращали в тригидрохлорид, как

описано выше, получали 3,2 г (48%) продукта с т.разл. 288-290°C.

Пример 3

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-(4-хлорбензил)-3-[2-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)-этил]п-

иридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он • 3HCl

Смешивали 3,5 г (8,6 ммоль) 2-этоксиметиленамино-3-карбэтокси-6-(4-хлор

бензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с] пиридина в 60 мл этилового спирта с 2,0 г

(8,6 ммоль) 1-(2-аминоэтил)-4-(2-метоксифенил)пиперазин а и кипятили с обратным

холодильником 4 часа. Затем смесь упаривали в ротационном испарителе и технический продукт очищали с

помощью хроматографии на колонке (силикагель, растворитель метиленхлорид/метанол 95/5). Свободное основание превращали в тригидрохлорид, как описано выше, получали 3,2 г (57%) продукта с т.разл. 290-293°C.

Пример 4

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[3-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)пропил]-пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он • 3HCl • 2H₂O

Смешивали 3,5 г (11,8 ммоль) 2-этоксиметиленамино-3-карбэтокси-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с] пиридина в 40 мл этилового спирта с 3,0 г (11,8 ммоль) 1-(3-аминопропил)-4-(2-метоксифенил)пиперазина и кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем смесь упаривали в ротационном испарителе и технический продукт очищали с помощью хроматографии на колонке (силикагель, растворитель метиленхлорид/метанол 93/7). Свободное основание превращали в тригидрохлорид, как описано выше, получали 3,1 г (44%) продукта с т.разл. 122-124°C.

Пример 5

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[3-(4-пиридин-2-ил-пиперазин-1-ил)пропил]-пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-имин • 4HCl • H₂O

Смешивали 3,0 г (12,1 ммоль) 2-этоксиметиленамино-3-циан-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с] пиридина в 60 мл этилового спирта с 2,65 г (12,1 ммоль) 1-(3-аминопропил)-4-пиридин-2-ил-пиперазина и кипятили с обратным холодильником в течение 6 часов. Затем смесь упаривали в ротационном испарителе и неочищенный продукт извлекали 100 мл этилацетата. Закристаллизовавшееся в течение ночи твердое вещество превращали в тригидрохлорид, как описано выше. Выделяли 2,7 г (38%) продукта с т.разл. 261-264°C.

Пример 6

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[3-(4-(2-тиометилфенил)пиперазин-1-ил)пропил]-пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-имин • 3HCl

Смешивали 3,0 г (12,1 ммоль) 2-этоксиметиленамино-3-циан-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с] пиридина в 50 мл этанола с 3,2 г (12,1 ммоль) 1-(3-аминопропил)-4-(2-тиометилфенил)пиперазина и кипятили 4 часа с обратным холодильником. Затем смесь упаривали в ротационном испарителе и остаток обрабатывали 100 мл этилацетата при нагревании до кипения. После охлаждения отфильтровывали нерастворимые остатки, из фильтрата при перемешивании при добавлении эфирного раствора хлористого водорода осаждали тригидрохлорид, продукт отфильтровывали под азотом и затем промывали этилацетатом. Технический продукт (5,1 г) затем перекристаллизовывали из метанола. Выделяли 3,8 г (54%) продукта с т.пл. 306-307°C.

Пример 7

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-пиридин-2-ил-пиперазин-1-ил)этил]пиридо-[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он • 3HCl • 2H₂O

Смешивали 2,2 г (7,8 ммоль) 3,4,5,6,7,8-гексагидро-3-(2-хлор)этил-7-метил-пиридо[4',3':

4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-она в 50 мл ксилола с 1,6 г (10,0 ммоль) 1-(2-пиридил)пиперазина, 1,4 г (10,0 ммоль) мелкопорошкового карбоната калия, а также с 400 мг йодистого калия и кипятили с обратным холодильником в течение 24 часов. Затем смесь упаривали в ротационном испарителе и остаток распределяли между хлористым метиленом и водой при pH 10. Водную фазу еще раз экстрагировали хлористым метиленом и после сушки объединенные органические фазы упаривали. Технический продукт очищали с помощью хроматографии на колонке (силикагель, растворитель ацетон). Выделяли 2,3 г (72%) продукта, который растворяли в 100 мл этилацетата и превращали в гидрохлорид с помощью раствора хлористого водорода в этилацетате, т.пл. гидрохлорида 233-235°C.

Пример 8

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[1-(4-(1-нафтил)пиперазин-1-ил)проп-2-ил]-пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он • 3HCl • 2H₂O

Смешивали 2,7 г (9,0 ммоль) 3,4,5,6,7,8-гексагидро-3-(1-хлор)проп-2-ил-7-метил-пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-она в 50 мл ксилола с 2,1 г (10,0 ммоль) 1-(1-нафтил)пиперазина, 1,4 г (10,0 ммоль) мелкопорошкового карбоната калия, а также с 250 мг йодистого калия и кипятили с обратным холодильником в течение 70 часов. Затем смесь упаривали в ротационном испарителе и остаток распределяли между метиленхлоридом и водой при pH 10. Водную фазу экстрагировали затем еще раз метиленхлоридом и после сушки объединенные органические фазы упаривали. Технический продукт очищали с помощью хроматографии на колонке (силикагель, растворитель ацетон). Выделяли 1,6 г (38%) продукта, который растворяли в этилацетате и превращали с помощью раствора хлористого водорода в этилацетате в гидрохлорид с т.пл. 242-244°C.

Пример 9

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)пропил]-пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он • 3HCl

Смешивали 2,9 г (8,9 ммоль) 3,4,5,6,7,8-гексагидро-3-(2-хлор)пропил-7-метил-пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-она в 60 мл ксилола с 3,5 г (18,0 ммоль) 1-(2-метоксифенил)пиперазина, 1,4 г (10,0 ммоль) мелкопорошкового карбоната калия, а также с 400 мг йодистого калия и кипятили с обратным холодильником в течение 100 часов. Затем смесь упаривали в ротационном испарителе и остаток распределяли между метиленхлоридом и водой при pH 10. Водную фазу затем еще раз экстрагировали метиленхлоридом и после сушки объединенные органические фазы упаривали. Технический продукт очищали с помощью хроматографии на колонке (силикагель, растворитель ацетон). Выделяли 1,0 г (25%) продукта, который растворяли в 100 мл этилацетата и с помощью раствора хлористого водорода в этилацетате превращали в гидрохлорид с т.пл. 190-192°C (разл.).

Пример 10

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-2,7-диметил-3-[2-(4-

-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил]-пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он

Смешивали 1,9 г (6,2 ммоль) этилового эфира

N-(3-карбэтокси-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с] пиридин-2-ил)этанимидокислоты в 30 мл этанола с 1,5 г (6,2 ммоль) 1-(2-аминоэтил)-4-(2-метоксифенил)пиперазина и кипятили с обратным холодильником в течение 7 часов. Затем смесь упаривали в ротационном испарителе и остаток обрабатывали 20 мл этилацетата. За ночь выпадали в виде кристаллов 2,1 г технического продукта, который отфильтровывали и подвергали очистки с помощью хроматографии на колонке (силикагель, растворитель метиленхлорид/метанол 92/8). Выделяли 0,8 г (29%) продукта.

Пример 11

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-2-гидрокси-7-ацетил-3-[2-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил]пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он

Нагревали 2,5 г (7,3 ммоль) 2-карбэтоксиамино-3-карбэтокси-6-ацетил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с] пиридина с 1,7 г (7,3 ммоль)

1-(2-аминоэтил)-4-(2-метоксифенил)пиперазина 2 часа при 180°C под азотом и при хорошем перемешивании расплава. После охлаждения технический продукт очищали с помощью хроматографии на колонке (силикагель, растворитель метиленхлорид/метанол 95/5). Выделяли 0,7 г (20%) продукта с т.пл. 135-137 °C.

Пример 12

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-ацетил-3-[2-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил]пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3]пиримидин-4-он

Смешивали 5,8 г (23,4 ммоль) 2-этоксиметиленамино-3-карбэтокси-6-ацетил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с] пиридина в 50 мл этанола с 5,5 г (23,4 ммоль) 1-(2-аминоэтил)-4-(2-метоксифенил)пиперазина и кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем смесь упаривали в ротационном испарителе и к остатку прибавляли 30 мл этилацетата, нагревали до кипения и охлаждали при перемешивании. Выкристаллизовавшееся твердое вещество после охлаждения в бане со льдом отфильтровывали и затем промывали этилацетатом. Выделяли 8,7 г (80%) продукта с т.пл. 170-172°C.

Пример 13

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-3-[2-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил]-пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он

Растворяли 4,0 г (8,6 ммоль) 3,4,5,6,7,8-гексагидро-7-ацетил-3-[2-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил] пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-она в 80 мл 10%-ной соляной кислоты и перемешивали 2 часа при температуре в бане 100°C. Затем смесь выливали в воду со льдом, подщелачивали концентрированным едким натром и дважды экстрагировали метиленхлоридом. Объединенные органические фазы сушили и упаривали. Выделяли 3,7 г неочищенного продукта, который перекристаллизовывали из 50 мл изопропилового спирта. Получали 2,4 г (66%) продукта с т.пл. 168-170°C.

Пример 14

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-(2-(1-нафтил)этил)-3-[2-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил]пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он • 3HCl

- Смешивали 1,0 г (2,3 ммоль) 3,4,5,6,7,8-гексагидро-3-[2-(4-(2-метоксифенил)-пиперазин-1-ил)этил]пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-она в 35 мл ксилола с 0,8 г (3,4 ммоль) 2-бром-1-нафт-1-ил-этана, а также с 0,3 г (2,4 ммоль) мелкодисперсного карбоната калия и кипятили с обратным холодильником в течение 12 часов. Затем смесь упаривали в ротационном испарителе и остаток распределяли при pH 10 между метиленхлоридом и водой. Водную фазу затем еще раз экстрагировали метиленхлоридом. Объединенные органические фазы после высушивания упаривали. Получали 2,7 г технического продукта в виде темного масла, который очищали с помощью хроматографии на колонке (силикагель, растворитель метиленхлорид/ацетон 7/3). После превращения в гидрохлорид в этилацетате выделяли 1,0 г (63%) продукта с т.пл. 293-295 °C (разл.).
- Аналогично примерам 1-14 получали: (примеры 15-124)
15.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[3-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)-пропил]пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-имин, т.пл. 112-114°C
16.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-бензил-3-[3-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)-пропил]пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-имин•2HCl, т.пл. 258-261°C (разл.)
17.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-бензил-3-[2-(4-фенилпиперазин-1-ил)этил]-пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-имин, т.пл. 168-170°C
18.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-бензил-3-[3-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)пропил]пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он, т.пл. 66-67 °C
19.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-бензил-3-[2-(4-фенилпиперазин-1-ил)этил]-пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он, т.пл. 70-71°C
20.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-пиримидин-2-ил-пиперазин-1-ил)этил]-пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-имин тритартрат, т.пл. 112-114°C (разл.)
21.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[3-(4-(3-метоксифенил)пиперазин-1-ил)-пропил]пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-имин • 3HCl•2H₂O, т.пл. 268-270°C (разл.)
22.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[3-(4-нафт-1-ил-пиперазин-1-ил)пропил]-пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-имин • 3HCl, т.пл. 250-253°C (разл.)
23.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[3-(4-(2-нитрофенил)пиперазин-1-ил)пропил] пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-имин•3HCl•2H₂O, т.пл. 271-273°C (разл.)

24.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[3-(4-(2-метилфенил)пиперазин-1-ил)пропил] -пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-имин •3HCl, т.пл. 280-282°C (разл.)

25.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[3-(4-(2-аминофенил)пиперазин-1-ил)пропил] пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-имин •HCl•4H₂O, т.пл. 113-115 °C(разл.)

26.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[3-(4-(2-хлорофенил)пиперазин-1-ил)пропил] -пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-имин •3HCl, т.пл. 261-263°C (разл.)

27.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-пиримидин-2-ил-пиперазин-1-ил)этил]-пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он, т.пл. 146-148°C

28.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[3-(4-бензилпиперидин-1-ил)пропил] пиридо-[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-имин •3HCl, т.пл. 295-297°C (разл.)

29.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[3-(4-(2-гидроксифенил)пиперазин-1-ил)-пропил]пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-имин, т.пл. 164-166°C

30.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[4-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)-бутил] пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-имин•HCl•3H₂O, т.пл. 272-274°C (разл.)

31.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[3-(4-(2-этоксифенил)пиперазин-1-ил)-пропил] пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-имин•3HCl•3H₂O, т.пл. 284-286°C (разл.)

32.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[3-(4-(2-этилфенил)пиперазин-1-ил)пропил] -пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-имин •3HCl, т.пл. 303-305°C (разл.)

33.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[3-(4-(2-цианофенил)пиперазин-1-ил)пропил] -пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он •2HCl•H₂O, т.пл. 136-138°C (разл.)

34.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[3-(4-фенилпиперидин-1-ил)пропил] пиридо-[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-имин •3HCl, т.пл. 280-282°C (разл.)

35.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[3-(4-пиримидин-2-ил-пиперазин-1-ил)пропил] -пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-имин •4HCl•H₂O, т.пл. 284-286°C (разл.)

36.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[3-(4-пиримидин-2-ил-пиперазин-1-ил)-пропил]пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-имин, т.пл. 161-163°C

37.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[3-(4-(2-цианофенил)пиперазин-1-ил)пропил]-пиридо[4',3':4,

,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-имин, т.пл. 148-150°C

38.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-бензил-3-[2-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)-этил] пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он •3HCl•H₂O, т.пл. 288-290°C (разл.)

39.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[3-(4-(3,4-метилендиоксифенил)пиперазин-1-ил)пропил] пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-имин•3HCl, т.пл. 288-290°C (разл.)

40.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-(2-метилфенил)пиперазин-1-ил)этил]-пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он •2HCl•H₂O, т.пл. >300°C

41.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-(2-хлорофенил)пиперазин-1-ил)этил]-пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он •2HCl•H₂O, т.пл. >300°C

42.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-(3,4-диметилфенил)пиперазин-1-ил)-этил] пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он•2HCl, т.пл. 307-310°C

43.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-(2,6-диметилфенил)пиперазин-1-ил)-этил] пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он•2HCl, т.пл. 297-300°C

44.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-(2,3-диметилфенил)пиперазин-1-ил)-этил]пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он, т.пл. 163-167°C

45.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-(2,4-диметилфенил)пиперазин-1-ил)-этил] пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он•2HCl, т.пл. 300-303°C

46.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-(3,5-дихлорфенил)пиперазин-1-ил)этил]-пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он, т.пл. 97-100 °C

47.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-(2,4-диметоксифенил)пиперазин-1-ил)-этил] пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он•2HCl, т.пл. 287-290°C

48.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-(3-трифторметилфенил)пиперазин-1-ил)этил]пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он •2HCl, т.пл. 309-312°C

49.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-нафт-1-ил-пиперазин-1-ил)этил] пиридо-[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он •2HCl•H₂O, т.пл. 298-300°C (разл.)

50.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[3-(4-(3-гидроксифенил)пиперазин-1-ил)-пропил]

пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-имин
 •2HCl•2H₂O, т.пл. 182-184°C (разл.)
 51.
 3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-(2-мет
 окси-5-хлорфенил)пиперазин-1-ил)этил]пирид
 о[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он •3HCl,
 т. пл. 170-172°C (разл.)
 52.
 3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-(2,5-д
 иметоксифенил)пиперазин-1-ил)-этил]
 пиридо[4', 3': 4,5] тиено[2,3-d]
 пиримидин-4-он •3HCl•H₂O, т.пл. 176-178°C
 (разл.)
 53.
 3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-(2-мет
 окси-5-фенил-фенил)пиперазин-1-ил)этил]
 пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он •H₂
 O, т. пл. 79-80°C
 54.
 3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-(2-мет
 оксифенил)-3,4-дегидропиперидин-1-ил)этил]
 пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он •
 2HCl•2H₂O, т.пл. 182-185° (разл.)
 55.
 3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-(2-гид
 роксифенил)пиперазин-1-ил)этил]
 пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он •
 2HCl•H₂O, т.пл. 281-283°C (разл.)
 56.
 3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-(7-мет
 оксинафт-1-ил)пиперазин-1-ил)-этил]пиридо[4'
 ,3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он •2HCl•H₂O,
 т.пл. 272-274°C (разл.)
 57.
 3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-нафт-1
 -ил-пиперазин-1-ил)этил]пиридо-[4',3':4,5]тие
 но[2,3-d]пиримидин-4-имин •3HCl, т.пл.
 288-289°C (разл.)
 58.
 3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-(4,5-м
 етилендиоксисбензил)пиперазин-1-ил)этил]
 пиридо[4', 3': 4,5] тиено[2,3-d]
 пиримидин-4-имин•4HCl•2H₂O, т.пл.
 249-251 °C (разл.)
 59.
 3,4,5,6,7,8-гексагидро-7-метил-3-[2-(4-(6-изо
 пропилпиримидин-4-ил)-пиперазин-1-ил)этил]
 пиридо[4', 3': 4,5] тиено[2,3-d]
 пиримидин-4-имин•3HCl•2H₂O, т.пл.
 250-253 °C (разл.)
 60.
 3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-(2-мет
 оксинафт-1-ил)пиперазин-1-ил)этил]пиридо[4',
 3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он •2HCl•2H₂O,
 т.пл. 241-243°C (разл.)
 61.
 3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-(2-мет
 оксифенил)пиперидин-1-ил)этил] пиридо[4',
 3': 4,5] тиено[2,3-d]
 пиримидин-4-он •2HCl•2H₂O, т.пл.
 299-301 °(разл.)
 62.
 3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-(3,4-д
 иметоксифенил)-пиперазин-1-ил)этил]пиридо[
 4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он, т.пл.
 153-154°C
 63.
 3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[3-(4-нафт-1
 -ил-пиперазин-1-ил)пропил] -пиридо[4', 3':
 4,5] тиено[2,3-d] пиримидин-4-он•3HCl•2H₂O,

т.пл. 206-208°C (разл.)
 64.
 3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[3-(4-пирими
 дин-2-ил-пиперазин-1-ил)пропил]пиридо[4',3':4
 ,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он, т.пл.
 161-163 °C
 65.
 3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-хиноли
 н-2-ил-пиперазин-1-ил)этил]пиридо[4',3':4,5]т
 иено[2,3-d]пиримидин-4-он, т.пл. 143-145°C
 66.
 3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-(2-мет
 илнафт-1-ил)пиперазин-1-ил)этил]пиридо[4',3':
 4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он •2HCl•2H₂O,
 т.пл. 295-297°C (разл.)
 67.
 3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-(2-мет
 окси-3,5-дихлорфенил)-пиперазин-1-ил)этил]
 пиридо[4', 3': 4,5] тиено[2,3-d]
 пиримидин-4-он •2HCl•H₂O, т.пл. 264-267°C
 (разл.)
 68.
 3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-(2-циа
 нфенил)пиперазин-1-ил)этил]пиридо[4',3':4,5]т
 иено[2,3-d]пиримидин-4-он, т.пл. 162-164°C
 69.
 3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-(2-хло
 рфенил)пиперазин-1-ил)этил]пиридо[4',3':4,5]т
 иено[2,3-d]пиримидин-4-он, т.пл. 165-167°C
 70.
 3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-пириди
 н-2-ил-пиперазин-1-ил)-этил]
 пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он •
 3HCl•2H₂O, т.пл. 232-234°C (разл.)
 71.
 3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-пириди
 н-4-ил-пиперазин-1-ил)-этил]
 пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он •
 3HCl•2H₂O, т.пл. 270-272°C (разл.)
 72.
 3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-(5-мет
 оксипиримидин-4-ил)-пиперазин-1-ил)этил]
 пиридо[4',
 3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он•3HCl•4H₂
 O, т.пл. 266-268°C (разл.)
 73.
 3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-нафт-2
 -ил-пиперазин-1-ил)этил]пиридо[4',3':4,5]тиен
 о[2,3-d]пиримидин-4-он, т.пл. 140-141°C
 74.
 3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-пирази
 н-2-ил-пиперазин-1-ил)этил] пиридо[4',
 3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он •3HCl•3H₂O,
 т.пл. 170-172°C(разл.)
 75.
 3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-тетрал
 ин-5-ил-пиперазин-1-ил)этил] пиридо[4',
 3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он •3HCl•2H₂O,
 т.пл. 285-287°C (разл.)
 76.
 3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-индан-
 1-ил-пиперазин-1-ил)-этил]
 пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он •
 3HCl•2H₂O, т.пл. 300-301°C (разл.)
 77.
 3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-(2-мет
 окси-4-нитро-5-метил-фенил)пиперазин-1-ил)э
 тил] пиридо[4', 3': 4,5] тиено[2,3-d]
 пиримидин-4-он•2HCl•2H₂O, т.пл. 210-212°C
 (разл.)
 78.

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-изохин олин-4-ил-пиперазин-1-ил)этил] пиридо[4', 3': 4,5] тиено[2,3-d] пиримидин-4-он • 3HCl•3H₂O, т.пл. 290-292°C (разл.) 79.

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-(2-метокси-4-хлор-5-метил-фенил)пиперазин-1-ил)этил] пиридо[4', 3': 4,5] тиено[2,3-d] пиримидин-4-он • 2HCl•2H₂O, т.пл. 293-294°C (разл.) 80.

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-(2,4-д иметоксифенил)пиперазин-1-ил)этил]пиридо[4', 3': 4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он • 3HCl•3H₂O, т.пл. 290-291°C (разл.) 81.

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-хиназо лин-4-ил-пиперазин-1-ил)-этил] пиридо[4', 3': 4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он • 3HCl•4H₂O, т.пл. 258-260°C (разл.) 82.

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-(3-фто рметил-4-хлорфенил)-пиперазин-1-ил)этил] пиридо[4', 3': 4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он • 2HCl•3H₂O, т.пл. 311-312°C (разл.) 83.

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-(4-хлор)бензил-3-[2-(4-(2-метоксифенил)-пиперазин-1-ил)этил]пир идо[4', 3': 4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он • 3HCl• H₂O, т. пл. 290-292°C (разл.) 84.

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-этил-3-[2-(4-(2-мето ксифенил)пиперазин-1-ил)этил] пиридо[4', 3': 4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он • 3HCl•H₂O, т.пл. 295-297°C (разл.) 85.

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-изопропил-3-[2-(4-(2 -метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил]пиридо[4', 3': 4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он • 3HCl•H₂O, т.пл. 300-302°C (разл.) 86.

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-(4-нитро)бензил-3-[2 -(4-(2-метоксифенил)-пиперазин-1-ил)этил]пир идо[4', 3': 4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он • 3HCl• H₂O, т. пл. 214-217°C(разл.) 87.

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-(4-метокси)бензил-3-[2-(4-(2-метоксифенил)-пиперазин-1-ил)этил] пиридо[4', 3': 4,5] тиено[2,3-d] пиримидин-4-он • 3HCl•H₂O, т.пл. 278-281°C (разл.) 88.

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-(2-фенил)этил-3-[2-(4-(2-метоксифенил)-пиперазин-1-ил)этил]пир идо[4', 3': 4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он • 3HCl•H₂O, т. пл. 305- 306°C (разл.) 89.

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-(3-бензоил)пропил-3-[2-(4-(2-метоксифенил)-пиперазин-1-ил)этил] пиридо[4', 3': 4,5] тиено[2,3-d] пиримидин-4-он • 3HCl•H₂O, т.пл. 124-126°C (разл.) 90.

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-(4-амино)бензил-3-[2 -(4-(2-метоксифенил)-пиперазин-1-ил)этил]пир идо[4', 3': 4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он • HCl• 3H₂O, т. пл. 280-282°C (разл.) 91.

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-(3-фенил)пропил-3-[2 -(4-(2-метоксифенил)-пиперазин-1-ил)этил] пиридо[4', 3': 4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он • 2HCl•3H₂O, т.пл. 301-302°C (разл.) 92.

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-(3-фенил)пропил-3-[2 -(4-нафт-1-ил-пиперазин-1-ил)этил] пиридо[4', 3': 4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он • 2HCl•2H₂O, т.пл. 306-307°C (разл.) 93.

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-(2-(4-метоксифенил)э тил)-3-[2-(4-нафт-1-ил-пиперазин-1-ил)этил]пи ридо[4', 3': 4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он • 2HCl • 3H₂O, т.пл. 306-308°C (разл.) 94.

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-(2-(4-хлорфенил)этил)-3-[2-(4-нафт-1-ил-пиперазин-1-ил)этил] пиридо[4', 3': 4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он • 2HCl•3H₂O, т.пл. 300-303°C (разл.) 95.

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-(2-фенил)этил-3-[2-(4-нафт-1-ил-пиперазин-1-ил)этил] пиридо[4', 3': 4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он • 2HCl•3H₂O, т.пл. 295-298°C 96.

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-(2-(4-гидроксифенил) этил)-3-[2-(4-нафт-1-ил-пиперазин-1-ил)этил]п иридо[4', 3': 4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он • 2HCl•2H₂O, т.пл. 254-256°C 97.

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-(2-(4-хлорфенил)этил)-3-[2-(4-(2-метокси-фенил)пиперазин-1-ил)эти л] пиридо[4', 3': 4,5] тиено[2,3-d] пиримидин-4-он • 3HCl•2H₂O, т.пл. 304-306°C (разл.) 98.

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-(2-нафт-1-ил)этил-3-[2-(4-(2-метоксифенил)-пиперазин-1-ил)этил] пиридо[4', 3': 4,5] тиено[2,3-d] пиримидин-4-он • 2HCl•2H₂O, т.пл. 293-295°C (разл.) 99.

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-(2-бензоиламино)этил -3-[2-(4-нафт-1-ил-пиперазин-1-ил)этил] пиридо[4', 3': 4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он • 2HCl•2H₂O, т.пл. 292-294°C (разл.) 100.

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-(2-бензоиламино)этил -3-[2-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил] пиридо[4', 3': 4,5] тиено[2,3-d] пиримидин-4-он • 2HCl•3H₂O, т.пл. 202-204°C (разл.) 101.

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-(3-бензоиламино)про пил-3-[2-(4-(2-метокси-фенил)пиперазин-1-ил) этил] пиридо[4', 3': 4,5] тиено[2,3-d] пиримидин-4-он • 3HCl•2H₂O, т.пл. 182-183 °C(разл.) 102.

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-(3-бензоиламино)про пил-3-[2-(4-нафт-1-ил-пиперазин-1-ил)этил]пи ридо[4', 3': 4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он • 3HCl • H₂O, т.пл. 128-130°C (разл.) 103.

3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-(4-фенил)бутил-3-[2-(4-(2-метоксифенил)-пиперазин-1-ил)этил]пир

идо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он •3HCl•H₂O, т. пл. 311-312°C (разл.)
104.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-(4-фенил)бутил-3-[2-(4-нафт-1-ил-пиперазин-1-ил)этил] пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он•3HCl•H₂O, т.пл. 312-314°C (разл.)
105.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-(4-метокси)бензил-3-[2-(4-нафт-1-ил-пиперазин-1-ил)этил] пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он•3HCl•H₂O, т. пл. 275-277°C (разл.)
106.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-(2-(4-метоксифенил)этил)-3-[2-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил] пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он •3HCl•3H₂O, т.пл. 297-298°C (разл.)
107.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-(2-фенил)этил-3-[3-(4-нафт-1-ил-пиперазин-1-ил)пропил]пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он, т.пл. 153-154°C
108.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-(2-фенил)этил-3-[2-(4-пиримидин-2-ил-пиперазин-1-ил)этил] пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он •2HCl•3H₂O, т. пл. 304-305°C (разл.)
109.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-(2-фенил)этил-3-[3-(4-пиримидин-2-ил-пиперазин-1-ил)пропил] пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он •3HCl•2 H₂O, т.пл. 302-303°C (разл.)
110.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-(3-бензоиламино)пропил-3-[2-(4-пиримидин-2-ил-пиперазин-1-ил)этил] пиридо[4',3':4,5] тиено[2,3-d] пиримидин-4-он•3HCl•3H₂O, т.пл. 125-127 °C(разл.)
111.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-(4-фенил)бутил-3-[2-(4-пиримидин-2-ил-пиперазин-1-ил)этил] пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он•3HCl•3H₂O, т.пл. 317-319°C (разл.)
112.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-(2-(4-метоксифенил)этил)-3-[2-(4-пиримидин-2-ил-пиперазин-1-ил)этил]пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он, т. пл. 165-167°C
113.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-ацетил-3-[3-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)пропил] пиридо[4',3':4,5] тиено[2,3-d] пиримидин-4-имин•2HCl, т.пл. 265-268°C
114.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-ацетил-3-[3-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)пропил] пиридо[4',3':4,5] тиено[2,3-d] пиримидин-4-он •2HCl•2H₂O, т.пл. 264-267°C
115.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-3-[2-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил] -пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он, т.пл. 168-170°C
116.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-ацетил-3-[2-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил] пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он, т.пл.

170-172°C
117.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-бензоил-3-[2-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил]пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он •2HCl•2H₂O, т.пл. 185-187°C(разл.)
118.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-бензоил-3-[2-(4-нафт-1-ил-пиперазин-1-ил)-этил]пиридо[4',3':4,5]т иено[2,3-d]пиримидин-4-он, т.пл. 195-197°C
119.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-бензоил-3-[2-(4-пиримидин-2-ил-пиперазин-1-ил)этил] пиридо[4',3':4,5] тиено[2,3-d] пиримидин-4-он, т.пл. 130-132°C(разл.)
120.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-2,7-диметил-3-[2-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил] пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он, т.пл. 176-178°C
121.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-ацетил-2-гидрокси-3-[2-(4-(2-метокси-фенил)пиперазин-1-ил)этил] пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он, т.пл. 135-137°C
122.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[1-(4-(2-мет оксифенил)пиперазин-1-ил)проп-2-ил]пиридо[4',3':4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-4-он, т.пл. 184-186°C
123.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-[1-(4-нафт-1-ил-пиперазин-1-ил)проп-2-ил] пиридо-[4',3':4,5] тиено[2,3-d] пиримидин-4-он•2HCl•4H₂O, т.пл. 242-244°C (разл.)
124.
3,4,5,6,7,8-Гексагидро-7-метил-3-[2-(4-(2-мет оксифенил)пиперазин-1-ил)пропил] пиридо[4',3':4,5] тиено[2,3-d]пиримидин-4-он•3HCl•3H₂O, т.пл. 190-192°C(разл.)
40 В Измерение связывания с рецептором
Получение несущих рецепторы клеточных мембран
Исследования по связыванию с рецепторами проводили с "препаратами мембран", которые были выделены из линии клеток почки человеческого эмбриона 293 (HEK 293), в которой в каждом случае клонирован специфический подтип серотонинового рецептора (h5HT1A, h5HT1B или h5HT1D) и постоянно выражен.
45 Выращивание клеток осуществляли в среде RPMI 1640 (фирмы Лайф Текнолоджис), которая дополнительно содержала 10% околплодной сыворотки теленка, 2 ммоль/л L-глутамина и 400 мг/л генетина G 418. Клетки инкубировали в шкафу для инкубирования в атмосфере воздуха/5% углекислого газа при 37°C до достижения сплошного однослойного клеточного пласта ("монослой") в кюветках, уложенных так называемым "штабелем".
50 Затем клетки из сосудов для культивирования растворяют, применяя буфер следующего состава: (данные на литр) трипсин 10 мг, этилендиаминтетрауксусная кислота 4 мг, этиленбис(оксиэтиленнитрило)-тетрауксусная кислота 200 мг, хлористый калий 200 мг, первичный кислый фосфат калия 200 мг, вторичный кислый фосфат калия 1,15 г,
55
60

хлористый натрий 8,0 г, рН 7,4. Суспензию клеток осаждали в забуференном фосфатом физиологическом растворе Дюльбекко (3ФР), ресуспендировали и устанавливали плотность клеток около 10^8 клеток/мл. После вторичного осаждения 3ФР заменяли таким же объемом охлажденного льдом буфера для лизиса (трис /тригидроксиметиламинометан/5 ммоль/л, 10% глицерина, рН 7,4) и инкубировали 30 минут при 4°C. Лизированные клетки ("мембраны") делили на целое число проб и хранили в жидком азоте до использования в исследованиях по рецепторному связыванию. Применялась одна аликвота на приготовление для определения содержания протеина.

Соединения по изобретению обнаруживают высокое сродство ($K_i \leq 30$ нМ) к типам рецепторов человека 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} и 5-HT_{1D}, которые выражены в клонированных линиях клеток.

Анализ связывания с рецепторами

Исследования связывания с рецепторами проводили в трубочках Макровелл емкостью в 1 мл, которые содержали следующие компоненты:

- 50 мкл исследуемого вещества в различных концентрациях для измерения конкуренции или 50 мкл буфера для анализа, или 50 мкл немеченного серотонина (1 мкмоль/л конечного объема) для определения полного или неспецифического связывания

- 200 мкл мембранной суспензии соответствующего подтипа рецептора с содержанием протеина от 200 мкг/в трубочке

- 250 мкл раствора радиоактивного лиганда ($[^3H]$ -5-карбоксамиidotриптамина) для h5HT_{1B}- и h5HT_{1D}-рецепторов или $[^3H]$ -8-гидроксидипропиламинотетралина для h5HT_{1A}-рецепторов. Конечные концентрации радиоактивных лигандов доводили до 3 нмоль/л или 0,3 нмоль/л.

Буфер для анализа (рН 7,4) имел следующий состав (на литр): трис 6,057 г, дигидрат хлорида кальция 5,88 г, аскорбиновая кислота 1 г, паргалин 1,96 мг.

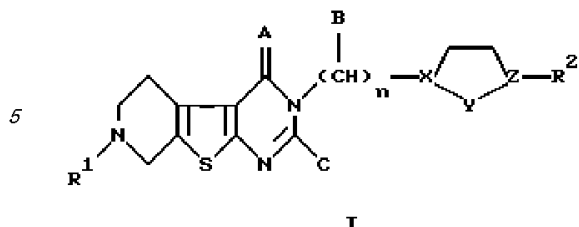
Анализируемую смесь инкубировали 30 минут при 25°C и затем фильтровали через фильтр из стеклянного волокна (Ватман GF/B) с помощью собирающего клетки прибора (фирмы Скатрон) и фильтр промывали от 5 до 9 мл холодного буфера. Фильтры объединяли в стинтилляционных стаканчиках в каждом случае с 5 мл жидкого сцинтиллятора Ultima Gold•R (фирма Паккард), встряхивали 1 час и затем измеряли радиоактивность в счетчике β -частиц (фирмы Валлак). Данные измерения оценивали с помощью итерационного нелинейного регрессионного анализа с помощью "Статистической системы анализа", которая схожа с описанной Munson и Rodbard (Anal. Biochem.: 107, 220 (1980)) программой "Лиганд". Константы конкурентного связывания (K_i) приводили в нмоль/л.

Результаты вышеописанного опыта сведены в таблице.

Предлагаемые соединения относятся к категории малотоксичных веществ.

Формула изобретения:

1. 3-замещенные производные 3,4,5,6,7,8-гексагидропиридо[4',3':4,5]тиено-[2,3-d]-пиримидина формулы I



I

5 где R¹ означает водород, алкил с 1-4 атомами углерода, ацетильную или бензоильную группу, фенилалкильный остаток с 1-4 атомами углерода в алкильной части, причем ароматический фрагмент может быть замещен галогеном, алкилом с 1-4 атомами углерода, трифторметилом, гидроксильной группой, алкоксигруппой с 1-4 атомами углерода, аминогруппой, циангруппой или нитрогруппой, нафталакильный остаток с 1-3 атомами углерода в алкильной части, остаток фенилалканона с 2-3 атомами углерода в алкановой части или фенилкарбамоилалкильный остаток с 2 атомами углерода в алкильной части, причем фенильная группа может быть замещена галогеном;

20 R² представляет собой незамещенную или моно-, ди- или тризамещенную атомами галогена, алкилом с 1-4 атомами углерода, трифторметильными, трифторметоксильными, гидроксильными группами, алкоксигруппами с 1-4 атомами углерода, аминогруппами, монометиламиногруппами, диметиламино-, циано- или нитрогруппами фенильную, пиридинильную, пиримидинильную или пиазинильную группу, которая может быть анеллирована с шестичленным ароматическим ядром, которое может иметь один или два заместителя из числа галогена, алкила с 1-4 атомами углерода, гидроксильной группы, трифторметильной группы, алкоксигруппы с 1-4 атомами углерода, аминогруппы, циангруппы или нитрогруппы и при необходимости может содержать один атом азота, или с 5- или 6-членным кольцом, которое может содержать 1-2 атома кислорода, или может быть замещена фенилалкильной группой или фенилалкоксигруппой с 1-2 атомами углерода в алкильной части, причем фенильный остаток может быть замещен галогеном, метильной группой, трифторметильной группой или метоксигруппой;

25 A означает иминогруппу или атом кислорода;

B означает водород или метил;

C означает водород, метил или гидроксильную группу;

X означает атом азота;

30 Y означает CH₂, CH₂-CH₂, CH₂-CH₂-CH₂ или CH₂-CH;

Z означает атом азота, атом углерода или CH, причем связь между Y и Z может быть также двойной;

35 n означает число 2, 3 или 4,

a также их физиологически приемлемые соли.

2. Соединения по п. 1, отличающиеся тем, что R¹ означает метил, этил, изопропил, бензил, бензил, замещенный указанными в п.1 для фенилалкилового остатка группами, фенэтил, фенэтил, замещенный указанными в

п.1 для фенилалкилового остатка группами, R² означает о-метоксифенил, 1-нафтил, пиримидин-2-ил, 2-метокси-1-нафтил, 2-метил-1-нафтил, А означает иминогруппу или атом кислорода, Х означает атом азота, Y означает CH₂-CH₂, CH₂-CH, Z означает атом азота, атом углерода или СН и n является числом 2 и 3.

3. Соединения формулы (I) по пп.1 и 2 для приготовления лекарственных средств.

4. Соединения формулы (I) по п.3 для приготовления лекарственных средств для лечения депрессий и родственных заболеваний.

5. Соединения формулы (I) по пп.1 и 2, обладающие действием селективных антагонистов 5-HT_{1B} и 5-HT_{1A}.

6. Соединения формулы (I) по п.4, обладающие действием, ингибирующим повторное использование серотонина.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

RU 2198888 C2

RU ?198888 C2

RU 2198888 C2

Соединение примера №.	Константа конкурентного связывания K_i в нмоль		
	5-HT _{1A}	5-HT _{1B}	5-HT _{1D}
1	3,9	0,9	0,6
2	0,9	1,1	0,8
4	7,3	8,4	4,8
8	7,7	1,5	19
12	3,4	1,3	3,8
13	1,0	0,7	0,9
15	4,7	11	2,5
18	20	15	3,5
22	6,7	6,6	0,7
23	66	9,3	10
26	34	2,7	7,0
31	17	32	4,8
33	19	2,6	2,4
37	16	5,0	3,0
38	1,0	0,5	0,1
40	4,5	0,5	0,4
41	2,8	1,1	0,4
42	8,5	3,9	0,6
43	25	4,0	1,8
44	1,5	1,3	0,4
45	180	3,3	0,9
46	13	3,8	3,0
48	3,1	1,2	0,8
49	3,1	1,5	0,3
51	11	0,8	2,4
52	28	11	7,8
54	3,1	0,9	0,3
55	2,7	0,5	0,2

RU 2198888 C2

Т а б л и ц а (продолжение)

Соединение примера №.	Константа конкурентного связывания K_i в нмоль		
	5-НТ _{1A}	5-НТ _{1B}	5-НТ _{1D}
56	3,4	2,6	1,2
57	1,7	1,5	0,3
60	17	8,4	6,6
61	2,9	1,2	0,2
63	0,5	6,8	0,3
64	28	5,0	5,3
65	25	1,8	1,2
66	15	5,5	3,1
84	3,1	1,7	1,0
85	1,6	3,3	0,7
86	5,6	36	1,4
87	13	16	7,1
88	21	12	9,5
89	18	17	7,7
90	3,2	6,3	4,8
91	40	2,4	2,8
92	52	4,9	14
94	16	5,8	21
96	11	3,4	11
108	90	1,9	2,2
109	41	3,2	3,0
122	31	1,2	11

RU 2198888 C2

RU 2198888 C2