

Винахід стосується нових 3-заміщених похідних піридо[4',3':4,5]-тієно[2,3-d]піримідину, до їх одержання і застосування для виготовлення фармацевтичних біологічно активних сполук.

Класичні антидепресанти і також нові селективні інгібітори повторного використання серотоніну (5-гідрокситриптаміну) виявляють свою антидепресивну дію серед іншого шляхом інгібування активного повторного використання медіатора в пресинаптичних нервових закінченнях. На жаль, при цьому антидепресивна дія настає тільки лише через, як мінімум, три тижні після лікування, крім того, приблизно 30% хворих несприйнятливі до лікування.

Блокада пресинаптичних ауторецепторів серотоніну підвищує шляхом ліквідації негативного зчеплення вивільнення серотоніну і, тим самим, фактичну концентрацію медіатора в синаптичній щілині. Вважається, що цей підйом концентрації медіатора лежить в основі антидепресивного принципу дії. Цей механізм дії відрізняється від такого для раніше відомих антидепресантів, які одночасно активують пресинаптичні і соматодендритні ауторецептори і тому тільки лише після десенсибілізації цих ауторецепторів приводять до виникнення інгібуючої дії. Пряма блокада ауторецептора обходить цей ефект.

Відповідно до відомих даних у випадку пресинаптичного серотонінового ауторецептора мова йде про підтип 5-HT<sub>1B</sub> (Fink і ін., Arch. Pharmacol. 352 (1995), стор. 451). Його селективна блокада антагоністами 5-HT<sub>1B/D</sub> підвищує вивільнення серотоніну в головному мозку: G.W. Price і ін., Behavioural Brain Research 73 (1996), стор. 79-82; P.H. Hutson і ін., Neuropharmacology, т. 34, №4(1995), стор. 383-392.

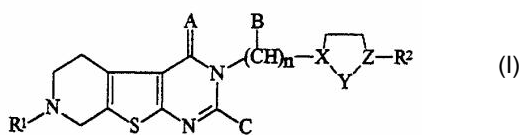
Селективний антагоніст 5-HT<sub>1B</sub> за патентом Греції 127 935 зменшує, однак, вивільнення серотоніну в корі головного мозку після систематичного прийому. Поясненням могло бути стимулювання серотоніном, який вивільняється, соматодендритних рецепторів 5-HT<sub>1A</sub> в області шва, що гальмує ступінь збудливості серотонергічних нейронів і в такий спосіб розподіл серотоніну (M. Skingle і ін., Neuropharmacology, т.34, №4(1995), стор. 377-382, 393-402).

Стратегія обходу аутоінгібіторних ефектів в серотонергічних первинних областях має на меті також блокаду пресинаптичних рецепторів 5-HT<sub>1B</sub>. Ця гіпотеза спирається на спостереження, що вплив пароксетину на вивільнення серотоніну в дорсальному ядрі шва в паціюка потенціюється антагоністами рецептора 5-HT<sub>1B</sub> відповідно до патенту Греції 127 935(Davidson і Stamford, Newscience Letts., 188 (1995), 41).

Друга стратегія включає блокаду обох типів ауторецепторів, а саме рецепторів 5-HT<sub>1A</sub>, щоб підсилити нейрону збудливість, і рецепторів 5-HT<sub>1B</sub>, щоб почати термінальне вивільнення серотоніну (Starkey і Skingle, Neuropharmacology, 33 (3-4) (1994), 393).

Антагоністи 5-HT<sub>1B/D</sub> одні або антагоністичні компоненти, зв'язані з рецептором 5-HT<sub>1A</sub>, повинні були тому додатково збільшити вивільнення серотоніну в головному мозку і могли тому бути корисними в терапії депресії і споріднених психічних захворювань.

Було знайдено, що 3-заміщені похідні 3,4,5,6,7,8-гексагідро-піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-a]піримідину формули I.



де  
R<sup>1</sup> означає водень, алкіл із 1-4 атомами вуглецю, ацетильну або бензоїльну групу, фенілалкільний залишок із 1 - 4 атомами вуглецю в алкільному залишку, причому ароматичний фрагмент, при необхідності, заміщений галогеном, алкілом із 1-4 атомами вуглецю, трифторметилом, гідроксильною групою, алкоксигрупою із 1-4 атомами вуглецю, аміногрупою, ціаногрупою або нітрогрупою, нафтилалкільний залишок із 1-3 атомами вуглецю в алкілі, залишок фенілалканону з 2-3 атомами вуглецю в залишку алкану або фенілкарбамойлалкільний залишок з 2 атомами вуглецю в алкілі, причому фенільна група може бути заміщена галогеном, R<sup>2</sup> означає при необхідності моно-, ди- або тризаміщену атомами галогену, алкілом із 1-4 атомами вуглецю, трифторметильними, трифторметоксильними, гідроксильними групами, алкоксигрупами з 1-4 атомами вуглецю, аміногрупами, монометиламіногрупами, диметиламіно групами, ціано групами або нітрогрупами фенільну, пиридиньну, піримідиньну або піразиньну групу, що, при необхідності, може бути анелювана із шестичленним ароматичним ядром, яке при необхідності має один або два замісники у вигляді атомів галогену, алкілу з 1 - 4 атомами вуглецю, гідроксильної групи, трифторметильної групи, алкоксигрупи з 1-4 атомами вуглецю, аміногрупи, ціаногрупи або нітрогрупи і, при необхідності, може містити один атом азоту, або з 5- або 6-ти-членним циклом, який може мати 1-2 атоми кисню, або може бути заміщена фенілалкільною групою або фенілалкоксигрупою із 1-2 атомами вуглецю в алкільному залишку, причому фенільний залишок може бути заміщений галогеном, метальною групою, трифторметильною групою або метоксигрупою,

A означає іміногрупу або атом кисню,

B означає водень або метил,

C означає водень, метил або гідроксильну групу,

X означає атом азоту,

Y означає CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> або CH<sub>2</sub>-CH,

Z означає атом азоту, атом вуглецю або CH, причому зв'язок між Y і Z може бути також подвійний,

і n означає число 2, 3 або 4,

і їх солі з фізіологічно прийнятними кислотами мають цінні фармакологічні властивості.

Кращі, зокрема, сполуки, у яких

R<sup>1</sup> означає метил, етил, ізопропіл, бензил, заміщений бензил, фенетил, заміщений фенетил,

R<sup>2</sup> означає о-метоксифеніл, 1-нафтил, піримідин-2-іл, 2-метокси-1-нафтил, 2-метил-1-нафтил,

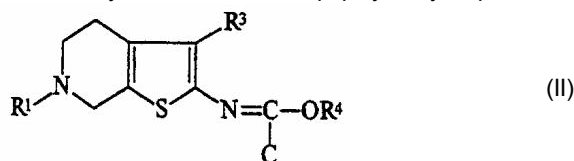
A означає іміногрупу або атом кисню,

X означає атом азоту,

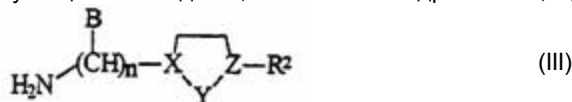
Y означає  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{-CH}$ ,

Z означає атом азоту, вуглецю або СН і n є числом 2 або 3.

Сполуки за винаходом формули I утворюються, коли сполука формули II



в якій  $\text{R}^1$  має зазначені вище значення,  $\text{R}^3$  представляє ціангрупу або складноефірне угруповання, що включає залишок алкілкарбонової кислоти з 1-3 атомами вуглецю в алкілі,  $\text{R}^4$  означає алкіл із 1-3 атомами вуглецю і С є воднем, метилом або гідроксилом, піддають реакції з первинним аміном формули III

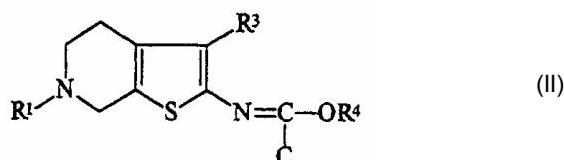


де  $\text{R}^2$  і В мають зазначені вище значення, і одержану в такий спосіб сполуку при необхідності переводять у сіль при реакції з фізіологічно прийнятною кислотою.

Реакцію доцільно проводити в інертному органічному розчиннику, зокрема, у нижчому спирті, наприклад, метанолі або етанолі, або в циклічному насиченому простому ефірі, зокрема, у тетрагідрофурані або діоксані, або без розчинника.

Реакцію здійснюють звичайно при температурі від 20 до 190°C, зокрема, від 60 до 90°C, і в загальному вона закінчується в межах від 1 до 10 годин.

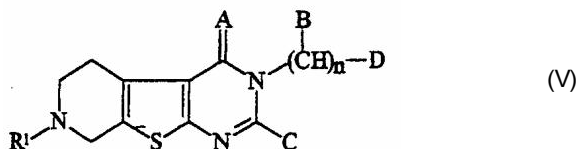
Або сполуку формули II



у якій  $\text{R}^1$  має зазначене вище значення,  $\text{R}^3$  означає ціангрупу або складноефірне угруповання, що включає залишок алкілкарбонової кислоти з 1-3 атомами вуглецю в алкілі,  $\text{R}^4$  означає алкіл із 1-3 атомами вуглецю і С є воднем, метилом або гідроксильною групою, вводять у реакцію з первинним аміном формули IV



де В має зазначені вище значення, в інертному розчиннику, переважно в спиртах, як, наприклад, етанол, при температурах між 60 і 120°C для одержання продукту циклізації V ( $\text{D} = \text{OH}$ )



який потім за допомогою галогенуючого засобу, як, наприклад, тіонілхлорид або бромистоводнева кислота, в органічному розчиннику, наприклад, галогенованому вуглеводні, або без нього перетворюють при температурах в межах між кімнатною і 100°C в відповідне галогідне похідне V ( $\text{D} = \text{Cl}$ , Br). Нарешті, галогідне похідне формули V ( $\text{D} = \text{Cl}$ , Br) піддають реакції з аміном загальної формули VI



де X, Y, Z і  $\text{R}^2$  мають зазначені вище значення, і одержують кінцевий продукт за винаходом формули I. Ця реакція найкраще проходить в інертному органічному розчиннику, краще толуолі або ксилолі, у присутності основи, як, наприклад, карбонат калію або гідрат оксиду калію, при температурах між 60 і 150°C:

Сполуки за винаходом формули I можуть бути очищені або шляхом перекристалізації з загальноприйнятими органічними розчинниками, краще з нижчого спирту, наприклад, етанолу, або шляхом хроматографії на колонці.

Вільні 3-заміщені похідні піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-е]піримідину формули I можуть звичайно при додаванні розчину зі стехіометричною кількістю відповідної кислоти утворювати солі. Фармацевтично прийнятними кислотами є, наприклад, соляна кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота, метансульфокислота, моноамід сірчаної кислоти, малеїнова кислота, фумарова кислота, щавлева кислота, винна кислота або лимонна кислота.

Винахід стосується відповідно також до терапевтичного засобу, який характеризується тим, що він містить сполуку формули I або її фармацевтичне прийнятну сіль із кислотою в якості біологічно активної речовини поряд із звичайними носіями або розріджувачами, а також до застосування нових сполук для боротьби з захворюваннями.

Сполуки за винаходом можуть вводитися звичайними способами орально або парентерально, внутрішньовенне або внутрішньом'язево.

Дозування залежить від віку, стану або ваги хворого, а також від способу застосування. Як правило, денна доза активної речовини складає між приблизно 1 і 100мг/кг маси тіла при оральному застосуванні і між 0,1 і 10мг/кг маси тіла при парентеральному введенні.

Нові сполуки можуть застосовуватися у виді уживаних твердих або рідких галенових форм, наприклад, у виді таблеток, таблеток у целофановому упакуванні, капсул, порошку, гранул, драже, супозиторіїв, розчинів, мазей, кремів або аерозолей. Їх одержують загальноприйнятими способами. Біологічно активні речовини можуть при цьому бути оброблені звичайними галеновими допоміжними засобами, як, наприклад, зв'язуючи речовини при виготовленні таблеток, наповнювачі, консерванти, засоби, що запобігають ламкості таблеток, засоби, що регулюють текучість, пластифікатори, змочувачі, диспергатори, емульгатори, розчинники, засоби, що сповільнюють вивільнення активної речовини, антиоксиданти і/або розпушувачі (порівн. Н. Sucker і ін.: "Фармацевтична технологія", вид. Thieme, Штуттгарт, 1978). Отримані в такий спосіб форми для застосування містять звичайно біологічно активну речовину в кількості від 1 до 99мас. %.

Необхідні в якості вихідної сировини для синтезу нових сполук речовини формул II і III відомі або їх синтезують відповідно до описаних у літературі способів з аналогічних вихідних матеріалів (F. Sauter і P. Stanetty, Monatsh. Chem. (1975), 106(5), 1111-1116; K. Gewald і ін., Chem. Ber. 99,94-100(1966)).

Сполуки за винаходом виявляють високу спорідненість до серотонінових рецепторів 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> і 5-HT<sub>1A</sub>. Спорідненість до цих рецепторів при цьому приблизно однакова, принаймні, порядок величин однаковий. На додаток до цього деякі з сполук за винаходом характеризуються значним інгібуванням повторного використання серотоніну, цей принцип втілюється більшістю антидепресантів.

Ці сполуки придатні в якості лікарських засобів для терапії хворобливих станів, при яких концентрація серотоніну знижена і при яких у межах спрямованої терапії активність пресинаптичних рецепторів 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1A</sub> могла блокуватися без спричинення сильного впливу при цьому на інші рецептори. Таким хворобливим станом є, наприклад, депресія.

Сполуки даного винаходу можуть бути корисні також для лікування обумовлених центральною нервовою системою порушень душевного стану, як, наприклад, сезонні афективні порушення і дистимія. Сюди відносяться також стани страху, як, наприклад, генералізований страх, приступи паніки, соціофобія, невроз нав'язливих станів і посттравматичні стресові симптоми, порушення пам'яті, включаючи слабоумство, амнезію і обумовлену віком втрату пам'яті, а також психогенні порушення апетиту, як, наприклад, нервова анорексія і нервова булімія.

Сполуки за винаходом можуть, крім цього, бути корисні для лікування ендокринних захворювань, як, наприклад, гіперпролактинемія, а також для лікування спазмів судин (зокрема, судин мозку), гіпертонії і шлунково-кишкових порушень, які супроводжуються порушеннями рухливості і секреції. Іншою областю застосування є статеві порушення. Наступні приклади є поясненням до винаходу:

А. Одержання вихідних, речовин формул II, V і VI

Використовувані в якості вихідних речовин 2-аміно-3-карбетокси-(ціан)-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридини з метальною, бензильною, ацетильною, бензоїльною групами, що знаходяться в положенні 6, або незаміщені в положенні 6, відомі з літератури (K. Gewald і ін.).

а) 2-Етоксиметиленаміно-3-ціан-6-метил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин

Змішували 46,0г (238ммоль) 2-аміно-3-ціан-6-метил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с] піридину в 250мл триетилортоформіату з 3,5мл оцтового ангідриду і кип'ятили 4 години зі зворотним холодильником в атмосфері азоту. Потім суміш відфільтровували гарячою на нутч-фільтрі і фільтрат повністю упарювали в ротаційному випарнику при 80°C. До залишку додавали 300мл простого метил(тер-бутил)ового ефіру і нагрівали до кипіння. Після відсмоктування під вакуумом нерозчинної твердої речовини продукт кристалізували на бані з льодом при перемішуванні, одержували 45,4г (77%) продукту. З маткового розчину одержували ще 1,7г (3%) продукту у виді другої фракції. Т. пл.: 88-89°C.

б) 2-Етоксиметиленаміно-3-карбетокси-6-метил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин

Змішували 40,0г (167ммоль) 2-аміно-3-карбетокси-6-метил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридину в 250мл триетилортоформіату з 3,2мл оцтового ангідриду і кип'ятили 3 години зі зворотним холодильником в атмосфері азоту. Потім суміш упарювали при 80°C досуха в ротаційному випарнику. Виділяли 48,0г (97%) неочищеного продукту у виді темного масла, продукт є досить чистим для подальшої реакції.

в) 2-аміно-3-карбетокси-6-(4-хлор)бензил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин

Змішували 20,4г (90,2ммоль) 2-аміно-3-карбетокси-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридину в 250мл тетрагідрофурану з 25,6г (204ммоль) 4-хлорбензилхлориду і 12,4г (90ммоль) дрібнопорошкового карбонату калію і кип'ятили 3 години зі зворотним холодильником. Потім суміш упарювали досуха в ротаційному випарнику. Залишок розподіляли між простим метил(тер-бутил)овим ефіром і водою, підлучували їдким натром, органічну фазу промивали водою і упарювали. Неочищений продукт розчиняли в 100 мл гарячого етилового спирту і кристалізували при перемішуванні. Виділяли 20,5 г (65%) продукту з т.пл. 134-135°C.

г) 2-Етоксиметиленаміно-3-карбетокси-6-(4-хлор)бензил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин

Змішували 19,3г (55,0ммоль) 2-аміно-3-карбетокси-6-(п-хлорбензил)-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридину в 125мл триетилортоформіату з 2,0мл оцтового ангідриду і кип'ятили 1 годину зі зворотним холодильником в атмосфері азоту. Потім суміш упарювали досуха при 80°C в ротаційному випарнику. Виділяли 21,9г(98%) неочищеного продукту у виді темного масла, досить чистого для використання в наступній реакції.

д) 2-Аміно-3-карбетокси-6-(3-феніл)пропіл-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин

Змішували 10,0г (44,2ммоль) 2-аміно-3-карбетокси-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридину в 100мл ксилолу з 9, г (45ммоль) 1-феніл-3-бром-пропану. 400мг йодистого калію і 6,1г (44,2ммоль) дрібнопорошкового карбонату калію і кип'ятили 6 годин із зворотним холодильником. Після випарювання в ротаційному випарнику залишок змішували з водою, встановлювали рН 10 і двічі екстрагували хлористим метилом. Після сушіння і розпарювання органічної фази неочищений продукт обробляли 50мл ізопропілового спирту. Світлу тверду

речовину відфільтровували і потім промивали ізопропіловим спиртом. Одержували 7,8г (51%) продукту з т. пл. 108-110°C.

Аналогічно в) і д) одержували інші заміщені у 6-положенні похідні 4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридину, наприклад:

2-аміно-3-карбетокси-6-етил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин, т.пл. 74-76°C  
2-аміно-3-карбетокси-6-ізопропіл-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин  
2-Аміно-3-карбетокси-6-бензил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин, т.пл. 116-118°C  
2-Аміно-3-карбетокси-6-(4-метил)бензил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин  
2-Аміно-3-карбетокси-6-(4-нітро)бензил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин, т. пл. 170-172°C  
2-Аміно-3-карбетокси-6-(4-метокси)бензил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин, т. пл. 154-156°C  
2-аміно-3-карбетокси-6-(2-феніл)етил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин, т. пл. 80-83°C  
2-Аміно-3-карбетокси-6-(2-(4-метоксифеніл)етил)-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин, т. пл. 76-78°C  
2-Аміно-3-карбетокси-6-(2-(4-хлорфеніл)етил)-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин, т.пл. 102-105°C  
2-Аміно-3-карбетокси-6-(3-(4-хлорфеніл)пропіл)-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин  
2-Аміно-3-карбетокси-6-(4-феніл)бутил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин  
2-Аміно-3-карбетокси-6-(3-бензоїл)пропіл-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин 2-Аміно-3-карбетокси-6-(2-бензоїламіно)етил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин, т.пл. 190-192°C  
2-аміно-3-карбетокси-6-(3-бензоїламіно)пропіл-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин

е) Етиловий ефір N - (3 -Карбетокси - 6 - метил - 4, 5, 6, 7 - тетрагідротієно[2,3-с]піридин-2-іл)етанімідокислоти

Змішували 3,0г (12,5ммоль) 2-аміно-3-карбетокси-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридину в 25мл триетилортоацетату з 0,8мл оцтового ангідриду і кип'ятили в атмосфері азоту зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Потім суміш повністю упарювали при 80°C в ротаційному випарнику. Виділяли 3,6г(93%) технічного продукту у виді темного масла, досить чистого для проведення подальшої реакції.

ж) 2 - Карбетоксисаміно - 3 - карбетокси - 6 - ацетил - 4,5,6,7 - тетрагідротієно[2,3-с] піридин

Змішували 5,0г (18,6ммоль) 2-аміно-3-карбетокси-6-ацетил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридину в 50мл толуолу з 3,0г(28ммоль) етилового ефіру хлормурашиної кислоти і 2,6г (18,6ммоль) дрібнопорошкового карбонату калію і кип'ятили 2 години зі зворотним холодильником. Потім до реакційної суміші додавали воду з льодом, відокремлювали толуольну фазу і водну фазу потім екстрагували толуолом. Об'єднані органічні фази після висушування упарювали. Виділяли 5,8г (92%) продукту у виді масла, що повільно частково кристалізується.

з) 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 3 - (2-гідрокси)етил-7-метилпіридо[4',3':4,5]тієно[2,3-а]піримідин-4-он

Змішували 86,4г (292ммоль) 2-етоксиметиленаміно-3-карбетокси-6-метил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридину в 200мл етилового спирту з 17,6мл (292ммоль) етаноламіну і кип'ятили 2 години зі зворотним холодильником. Потім суміш упарювали у вакуумі і залишок обробляли при перемішуванні 30мл етилацетату. Тверду речовину, що випала за ніч в осад, відфільтровували під вакуумом і потім промивали невеликою кількістю етилацетату. Після перекристалізації з етилового спирту виділяли 48,0г (62%) продукту з т. пл. 163-165°C.

і) 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 3 - (2 - хлор)етил - 7- метилпіридо[4',3':4,5]тієно[2,3-а]піримідин-4-он

3,4,5,6,7,8 -Гексагідро-3-(2-гідрокси)етил-7-метилпіридо[4',3':4,5]тієно[2,3-а]піримідин-4-он у кількості 42,0г (158ммоль) у 240мл 1,2-дихлоретану нагрівали до кипіння і потім до реакційної суміші додавали по краплях 12,7мл (175ммоль) тійлхлориду в 20мл 1,2-дихлоретану. Після кип'ятіння протягом 2 годин із зворотним холодильником реакційній суміші давали охолонути і виливали у воду з льодом. При pH 10 розподіляли між хлористим метиленом і водою і водною фазою потім екстрагували хлористим метиленом. Після висушування об'єднані органічні фази упарювали. Технічний продукт (40г) перекристалізовували з 400мл ізопропілового спирту. Виділяли 30,5г (68%) речовини з т. пл. 159-161°C.

Аналогічно з) і і) одержували:

3,4,5,6,7,8 - гексагідро -3-(1-гідрокси)проп-2-іл-7-метилпіридо[4',3':4,5]тієно-[2,3-d]піримідин-4-он

3,4,5,6,7,8 - гексагідро - 3-(1-хлор)проп-2-іл-7-метилпіридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он

3,4,5,6,7,8 -гексагідро-3-(2-гідрокси)пропіл-7-метилпіридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он, т. пл. 158-160°C

3,4,5,6,7,8 - гексагідро - 3 - (2 - хлор)пропіл-7-метилпіридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он.

к) N-(1-Нафтил)піперазин

До суміші 5,4г (24,2ммоль) ацетату паладію і 14,7г (48,3ммоль) три-о-толілфосфіну в 500мл ксилолу додавали 83,2г (966ммоль) піперазину, 38,0г (339ммоль) трет-бутилату калію і 50,0г (241ммоль) 1-бромнафталіну і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником 10 годин при дбайливому перемішуванні і в атмосфері азоту. Потім суміш розбавляли хлористим метиленом, відфільтровували нерозчинні залишки і фільтрат упарювали. Технічний продукт очищали за допомогою хроматографії на колонці (сілікагель, розчинник тетрагідрофуран/метанол/аміак 85/13/2). Одержували 21,5г (42%) продукту з т. пл. 84-86°C.

л) N-(2-метил-1-нафтил)піперазин

Змішували 13,0г (82,7ммоль) 1-аміно-2-метилнафталіну в 100мл хлорбензолу з 14,7г (82,7ммоль) біс(2-хлоретил)аміну HCL і кип'ятили зі зворотним холодильником 90 годин в атмосфері азоту. Потім суміш упарювали, залишок розподіляли між хлористим метиленом і водою при pH 9 і після висушування органічну фазу упарювали. Технічний продукт очищали за допомогою хроматографії на колонці (сілікагель, розчинник тетрагідрофуран /метанол/ аміак 85/13/2. Виділяли 11,6г (62%) продукту.

м) 4-Піперазин-1-іл-ізохінолін

Змішували 4,51г (21,7ммоль) 4-бромізохіноліну, 4,65г (25,0ммоль) третбутилового ефіру піперазин-М-карбонової кислоти, 0,1г (0,11ммоль) трис-(дифеніліденацетон)-дипаладію, 0,11г (0,18ммоль) 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу і 2,92г (30,4ммоль) трет-бутилату натрію в 50мл толуолу і перемішували 2

години при 75°C. Реакційну суміш виливали в суміш льоду з кухонною сіллю, екстрагували етилацетатом, органічну фазу сушили над сірчанокислим натрієм і розчинник видаляли в ротаційному випарнику. Продукт, що викристалізувався, відфільтровували під вакуумом і промивали пентаном. Одержували 5,5г (81%) піперазину з трет-бутоксикарбонільною захисною групою (т. пл. 111°C). До 5,2г (16,6ммоль) цієї речовини додавали 17мл дихлорметану і при 0°C повільно обробляли 17мл дихлорметану, і при 0°C повільно змішували з 17мл (0,22ммоль) трифтороцтової кислоти. Перемішували 4 години при 0°C, виливали у воду з льодом і екстрагували дихлорметаном. Водну фазу фільтрували, підлучували і екстрагували дихлорметаном. Після висушування над сірчанокислим натрієм і наступним видаленням розчинника розбавляли сірчанним ефіром і осаджували хлорідрат за допомогою розчину хлористого водню в ефірі. Одержували 3,2г (67%) продукту з т. пл. 293-294°C.

Аналогічно к), л) і м) одержували інші піперазинові похідні (див. приклади), якоюсь мірою не відомі в літературі (порівн. також заявку на патент Германії 19636769.7).

Б. Одержання кінцевих продуктів

Приклад 1

3,4,5,6,7,8-Гексагідро-7-метил-3-[2-(4-(2-метоксифешл)піперазин-1-іл)етил]-піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]примідин-4-імін · 3HCl

Змішували 3,0г (12,1ммоль) 2-етоксиметиленаміно-3-ціан-6-метил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридину в 60мл етилового спирту з 3,3г (12,1ммоль) 1-(2-аміноетил)-4-(2-метоксифеніл)піперазину і кип'ятили 3 години зі зворотним холодильником. Потім суміш упарювали в ротаційному випарнику і до залишку додавали 100мл етилацетату. Осаджували при перемішуванні шляхом додавання ефірного розчину хлористого водню тригідрохлорид, продукт відфільтровували під азотом і потім промивали етилацетатом. Після сушіння при 50°C в вакуум-сушильній шафі виділяли 3,6г (55%) продукту з т. розкл. 282-284°C.

Приклад 2

3,4,5,6,7,8-Гексагідро-7-метил-3-[2-(4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл)етил]-піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]тримідин-4-он · 3HCl

Змішували 3,0г (12,1ммоль) 2-етоксиметиленаміно-3-карбетокси-6-метил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридину в 50мл етилового спирту з 2,4г (10,2ммоль) 1-(2-аміноетил)-4-(2-метоксифеніл)піперазину і кип'ятили із зворотним холодильником протягом 3 годин. Потім суміш упарювали в ротаційному випарнику і технічний продукт очищали за допомогою хроматографії на колонці (сілікагель, розчинник метиленхлорид/метанол 97/3). Вільну основу перетворювали в тригідрохлорид, як описано вище, одержували 3,2г (48%) продукту з т. розкл. 288 - 290°C.

Приклад 3

3,4,5,6,7,8-Гексагідро-7-(4-хлорбензил)-3-[2-(4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл)-етил]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-4]тримідин-4-он · 3HCl

Змішували 3,5г (8,6ммоль) 2-етоксиметиленаміно-3-карбетокси-6-(4-хлорбензил)-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридину в 60мл етилового спирту з 2,0г (8,6ммоль) 1-(2-аміноетил)-4-(2-метоксифеніл)піперазину і кип'ятили зі зворотним холодильником 4 години. Потім суміш упарювали в ротаційному випарнику і технічний продукт очищали за допомогою хроматографії на колонці (сілікагель, розчинник метиленхлорид/метанол 95/5). Вільну основу перетворювали в тригідрохлорид, як описано вище, одержували 3,2г (57%) продукту з т. розкл. 290-293°C.

Приклад 4

3,4,5,6,7,8-Гексагідро-7-метил-3-[3-(4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл)пропіл]-піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]примідин-4-он · 3HCl · 2H<sub>2</sub>O

Змішували 3,5г (11,8ммоль) 2-етоксиметиленаміно-3-карбетокси-6-метил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридину в 40мл етилового спирту з 3,0г (11,8ммоль) 1-(3-амінопропіл)-4-(2-метоксифеніл)піперазину і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Потім суміш упарювали в ротаційному випарнику і технічний продукт очищали за допомогою хроматографії на колонці (сілікагель, розчинник метиленхлорид/метанол 93/7). Вільну основу перетворювали в тригідрохлорид, як описано вище, одержували 3,1г (44%) продукту з т. розкл. 122-124°C.

Приклад 5

3,4,5,6,7,8-Гексагідро-7-метил-3-[3-(4-піридин-2-іл-піперазин-1-іл)пропіл]-піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]примідин-4-імін · 4HCl - H<sub>2</sub>O

Змішували 3,0г (12,1ммоль) 2-етоксиметиленаміно-3-ціан-6-метил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридину в 60мл етилового спирту з 2,65г (12,1ммоль) 1-(3-амінопропіл)-4-піридин-2-іл-піперазину і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6 годин. Потім суміш упарювали в ротаційному випарнику і залишок обробляли 100мл етилацетату. Тверду речовину, що закристалізувалася протягом ночі, перетворювали в тригідрохлорид, як описано вище. Виділяли 2,7г (38%) продукту з т. розкл. 261-264°C.

Приклад 6

3,4,5,6,7,8-Гексагідро-7-метил-3-[3-(4-(2-тіометилфеніл)піперазин-1-іл)пропіл]-піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]примідин-4-імін · 3HCl

Змішували 3,0г (12,1ммоль) 2-етоксиметиленаміно-3-ціан-6-метил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридину в 50мл етанолу з 3,2г (12,1ммоль) 1-(3-амінопропіл)-4-(2-тіометилфеніл)піперазину і кип'ятили 4 години зі зворотним холодильником. Потім суміш упарювали в ротаційному випарнику і залишок обробляли 100мл етилацетату при нагріванні до кипіння. Після охолодження відфільтровували нерозчинні залишки, із фільтрату при перемішуванні при додаванні ефірного розчину хлористого водню осаджували тригідрохлорид, продукт відфільтровували під азотом і потім промивали етилацетатом. Технічний продукт (5,1г) потім перекристалізовували з метанолу. Виділяли 3,8г (54%) продукту з т.пл. 306-307°C.

Приклад 7

3,4,5,6,7,8-Гексагідро-7-метил-3-[2-(4-піридин-2-іл-піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]

піримідин-4-он · 3HCl · 2H<sub>2</sub>O

Змішували 2,2г (7,8ммоль) 3,4,5,6,7,8-гексагідро-3-(2-хлор)етил-7-метил-піrido[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-ону в 50мл ксилолу з 1,6г (10,0ммоль) 1-(2-піридил)піперазину, 1,4г (10,0ммоль) дрібнопорошкового карбонату калію, а також з 400мг йодистого калію і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Потім суміш упарювали в ротаційному випарнику і залишок розподіляли між хлористим метиленом і водою при pH 10. Водну фазу ще раз екстрагували хлористим метиленом і після сушіння об'єднані органічні фази упарювали. Технічний продукт очищали за допомогою хроматографії на колонці (силікагель, розчинник ацетон). Виділяли 2,3г (72%) продукту, що розчиняли в 100мл етилацетату і перетворювали в гідрохлорид за допомогою розчину хлористого водню в етилацетаті, т. пл. гідрохлориду 233-235°C.

Приклад 8

3,4,5,6,7,8-Гексагідро-7-метил-3-[1-(4-(1-нафтил)піперазин-1-іл)проп-2-іл]-піrido[4',3':4,5]тієно[2,3-d]

піримідин-4-он · 3HCl · 2H<sub>2</sub>O

Змішували 2,7г (9,0ммоль) 3,4,5,6,7,8-гексагідро-3-(1-хлор)проп-2-іл-7-метил-піrido[4',3':4,5]тієно[2,3-d] піримідин-4-ону в 50мл ксилолу з 2,1г (10,0ммоль) 1-(1-нафтил)піперазину, 1,4г (10,0ммоль) дрібнопорошкового карбонату калію, а також із 250мг йодистого калію і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 70 годин. Потім суміш упарювали в ротаційному випарнику і залишок розподіляли між метиленхлоридом і водою при pH 10. Водну фазу екстрагували потім ще раз метиленхлоридом і після сушіння об'єднані органічні фази упарювали. Технічний продукт очищали за допомогою хроматографії на колонці (силікагель, розчинник ацетон). Виділяли 1,6г (38%) продукту, який розчиняли в етилацетаті і перетворювали за допомогою розчину хлористого водню в етилацетаті в гідрохлорид із т. пл. 242-244°C.

Приклад 9

3,4,5,6,7,8-Гексагідро-7-метил-3-[2-(4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл)пропіл]-піrido[4',3':4,5]тієно[2,3-d]

піримідин-4-он · 3HCl

Змішували 2,9г (8,9ммоль) 3,4,5,6,7,8-гексагідро-3-(2-хлор)пропіл-7-метил-піrido[4',3':4,5]тієно[2,3-d] піримідин-4-ону в 60мл ксилолу з 3,5г (18,0ммоль) 1-(2-етоксифеніл)піперазину, 1,4г (10,0ммоль) дрібнопорошкового карбонату калію, а також з 400мг йодистого калію і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 100 годин. Потім суміш упарювали в ротаційному випарнику і залишок розподіляли між метиленхлоридом і водою при pH 10. Водну фазу потім ще раз екстрагували метиленхлоридом і після сушіння об'єднані органічні фази упарювали. Технічний продукт очищали за допомогою хроматографії на колонці (силікагель, розчинник ацетон). Виділяли 1,0г (25%) продукту, який розчиняли в 100мл етилацетату і за допомогою розчину хлористого водню в етилацетаті перетворювали в гідрохлорид із т. пл. 190-192°C (розкл.).

Приклад 10

3,4,5,6,7,8-Гексагідро-2,7-диметил-3-[2-(4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл)етил]-піrido[4',3':4,5]тієно[2,3-d]

піримідин-4-он

Змішували 1,9г (6,2ммоль) етилового ефіру N-(3-карбетокси-6-метил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридин-2-іл)етанімідокислоти в 30мл етанолу з 1,5г (6,2ммоль) 1-(2-аміноетил)-4-(2-метоксифеніл)піперазину і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 7 годин. Потім суміш упарювали в ротаційному випарнику і залишок обробляли 20мл етилацетату. За ніч випадало у виді кристалів 2,1г технічного продукту, який відфільтровували і піддавали очищенню за допомогою хроматографії на колонці (силікагель, розчинник метиленхлорид/метанол 92/8). Виділяли 0,8г (29%) продукту.

Приклад 11

3,4,5,6,7,8-Гексагідро-2-гідрокси-7-ацетил-3-[2-(4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл)етил]піrido[4',3':4,5]тієно [2,3-d] тримідин-4-он

Нагрівали 2,5г (7,3ммоль) 2-карбетоксиаміно-3-карбетокси-6-ацетил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с]піридину з 1,7г (7,3ммоль) 1-(2-аміноетил)-4-(2-метоксифеніл)піперазину 2 години при 180°C під азотом і при гарному перемішуванні розплав. Після охолодження технічний продукт очищали за допомогою хроматографії на колонці (силікагель, розчинник метиленхлорид/метанол 95/5). Виділяли 0,7г (20%) продукту з т. пл. 135-137°C.

Приклад 12

3,4,5,6,7,8-Гексагідро-7-ацетил-3-[2-(4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл)етил]піrido[4',3':4,5]тієно[2,3-d]

піримідин-4-он

Змішували 5,8г (23,4ммоль) 2-етоксиметиленаміно-3-карбетокси-6-ацетил-4,5,6,7-тетрагідротієно[2,3-с] піридину в 50мл етанолу з 5,5г (23,4ммоль) 1-(2-аміноетил)-4-(2-метоксифеніл)піперазину і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Потім суміш упарювали в ротаційному випарнику і до залишку додавали 30мл етилацетату, нагрівали до кипіння і охолоджували при перемішуванні. Тверду речовину, що викристалізувалася, після охолодження на бані з льодом відфільтровували і потім промивали етилацетатом. Виділяли 8,7г (80%) продукту з т.пл. 170-172°C.

Приклад 13

3,4,5,6,7,8-Гексагідро-3-[2-(4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл)етил]-піrido [4',3':4,5] тієно [2,3-d]піримідин-4-он

Розчиняли 4,0г (8,6ммоль) 3,4,5,6,7,8-гексагідро-7-ацетило-[2-(4-(2-метоксифеніл) піперазин-1-іл)етил] піrido[4',3':4,5]тієно[2,3-d]тримідин-4-ону в 80мл 10%-ної соляної кислоти і перемішували 2 години при температурі в бані 100°C. Потім суміш виливали у воду з льодом, підлужували концентрованим їдким натром і двічі екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні фази сушили і упарювали. Виділяли 3,7г неочищеного продукту, який перекристалізовували з 50мл ізопропілового спирту. Одержували 2,4г (66%) продукту з т. пл. 168-170°C.

Приклад 14

3,4,5,6,7,8-Гексагідро-7-(2-(1-нафтил)етил)-3-[2-(4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл)етил]піrido[4',3':4,5]

тієно[2,3-d]піримідин-4-он · 3HCl

Змішували 1,0г (2,3ммоль) 3,4,5,6,7,8-гексагідро-3-[2-(4-(2-метоксифеніл)-піперазин-1-іл)етил]

піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-ону в 35мл ксилолу з 0,8г (3,4ммоль) 2-бром-1-нафт-1-ил-етану, а також із 0,3г (2,4ммоль) дрібнопорошкового карбонату калію і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 12 годин. Потім суміш упарювали в ротаційному випарнику і залишок розподіляли при рН 10 між метиленхлоридом і водою. Водну фазу потім ще раз екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні фази після висушування упарювали. Одержували 2,7г технічного продукту у виді темного масла, який очищали за допомогою хроматографії на колонці (силікагель, розчинник метиленхлорид/ ацетон 7/3). Після перетворення в гідрохлорид у етилацетаті виділяли 1,0г (63%) продукту з т. пл. 293-295°C (розкл.).

Аналогічно прикладам 1-14 одержували:

15. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро-7-метил-3-[3-(4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл)-пропіл]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-імін, т. пл. 112-114°C
16. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро-7-бензил - 3-[3-(4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл)-пропіл]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d] піримідин-4-імін · 2HCl, т. пл. 258-261°C: (розкл.)
17. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - бензил - 3 - [2 - (4 - фенілпіперазин-1-іл)етил]-піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d] піримідин-4-імін, т. пл. 168-170°C
18. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - бензил - 3-[3-(4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл)пропіл]піридо[4',3':4,5] тієно[2,3-d]піримідин-4-он, т. пл. 66-67°C
19. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - бензил - 3-[2-(4-фенілпіперазин-1-іл)етил]-тридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d] піримідин-4-он, т.пл. 70-71 °C
20. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро-7-метил-3-[2-(4-піримідин-2-іл-піперазин-1-іл)етил]-піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-імін тритартрат, т. пл. 112-114°C(розкл.)
21. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро-7-метил - 3-[3-(4-(3-метоксифеніл)піперазин-1-іл)-пропіл]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d] піримідин - 4 - імін · 3HCl · 2H<sub>2</sub>O, т. пл. 268-270°C (розкл.)
22. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - метил - 3-[3-(4-нафт-1-ил-піперазин-1-іл)пропіл]-піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-імін · 3HCl, т. пл. 250-253°C (розкл.)
23. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - метил - 3-[3-(4-(2-нітрофеніл)піперазин-1-іл)пропіл]піридо[4',3': 4,5]тієно[2,3-d]піримідин - 4 - імін · 3HCl · 2H<sub>2</sub>O, т. пл. 271-273°C (розкл.)
24. 3,4,5,6,7,8-гексагідро-7-метил-3-[3-(4-(2-метилфеніл)піперазин-1-іл)пропіл]-піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-імін · 3HCl, т. пл. 280-282°C (розкл.)
25. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - метил - 3-[3-(4-(2-амінофеніл)піперазин-1-іл)пропіл]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d] піримідин - 4 - імін · HCl · 4H<sub>2</sub>O, т.пл. 113-115°C (розкл.)
26. 3,4,5,6,7,8-гексагідро-7-метил-3-[3-(4-(2-хлорфеніл)піперазин-1-іл)пропіл]-піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-імін · 3HCl, т. пл. 261-263°C (розкл.)
27. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро -7- метил-3-[2-(4-піримідин-2-іл-піперазин-1-іл)етил]-піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он, т. пл. 146-148°C
28. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро-7-метил-3-[3-(4-бензилпіперидин-1-іл)пропіл]піридо-[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-імін · 3HCl, т. пл. 295-297°C (розкл.)
29. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро -7-метил-3-[3-(4-(2-гідроксифеніл)піперазин-1-іл)-пропіл]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-імін, т. пл. 164-166°C
30. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро-7-метил-3-[4-(4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл)-бутил]піридон[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-імін HCl · 3H<sub>2</sub>O, т. пл. 272 -274°C (розкл.)
31. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро -7- метил -3-[3-(4-(2-етоксифеніл)піперазин-1-іл)-пропіл]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин - 4 - імін · 3HCl · 3H<sub>2</sub>O, т. пл. 284-286°C (розкл.)
32. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро-7-метил-3-[3-(4-(2-етилфеніл)піперазин-1-іл)пропіл]-піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-імін · 3HCl, т.пл. 303-305°C (розкл.)
33. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро-7-метил-3-[3-(4-(2-ціанфеніл)піперазин-1-іл)пропіл]-піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он · 2 HCl · H<sub>2</sub>O, т. пл. 136-138°C(розкл.)
34. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро-7-метил-3-[3-(4-фенілпіперидин-1-іл)пропіл]-піридо-[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-імін · 3HCl, т. пл. 280-282°C (розкл.)
35. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро-7-метил-3-[3-(4-піразин-2-іл-піперазин-1-іл)пропіл]-піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин - 4 - імін · 4HCl · H<sub>2</sub>O, т. пл. 284-286°C(розкл.)
36. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7-метил - 3-[3-(4-піримідин-2-іл-піперазин-1-іл)пропіл]-піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-імш, т. пл. 161-163°C
37. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро-7-метил-3-[3-(4-(2-ціанфеніл)піперазин-1-іл)пропіл]-піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-імш, т.пл. 148-150°C
38. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7-бензил-3-[2-(4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл)-етил]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он · 3HCl · H<sub>2</sub>O, т. пл. 288-290°C (розкл.)
39. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро-7-метил-3-[3-(4-(3,4-метилендіоксифеніл)піперазин-1-іл)пропіл]піридо[4',3':4,5] тієно [2,3-d]піримідин-4-імін · 3HCl, т. пл. 288-290°C (розкл.)
40. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро -7- метил-3-[2-(4-(2-метилфеніл)піперазин-1-іл)етил]-піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он · 2HCl · H<sub>2</sub>O, т. пл. >300°C
41. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - метил-3-[2-(4-(2-хлорфеніл)піперазин-1-іл)етил]-піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он · 2HCl · H<sub>2</sub>O, т. пл. > 300°C
42. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро-7-метил-3-[2-(4-(3,4-диметилфеніл)піперазин-1-іл)-етил]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он · 2 HCl, т. пл. 307-310°C
43. 3,4,5,6,7,8-Гексагідро-7-метил-3-[2-(4-(2,6-диметилфеніл)піперазин-1-іл)-етил]піридо[4',3':4,5]тієно [2,3-d]піримідин-4-он · 2 HCl, т. пл. 297-300°C
44. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - метил-3-[2-(4-(2,3-диметилфеніл)піперазин-1-іл)-етил]піридо[4',3':4,5]тієно [2,3-d]піримідин-4-он, т. пл. 163-167°C
45. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - метил-3-[2-(4-(2,4-диметилфеніл)піперазин-1-іл)-етил]піридо[4',3':4,5]тієно

[2,3-d]піримідин-4-он · 2HCl, т. пл. 300-303°C

46. 3,4,5,6,7,8 – Гексагідро - 7-метил-3-[2-(4-(3,5-дихлорфеніл)піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он, т. пл. 97-100°C

47. 3,4,5,6,7,8 – Гексагідро-7-метил-3-[2-(4-(2,4-диметоксифеніл)піперазин-1-іл)-етил]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он · 2HCl, т. пл. 287-290°C

48. 3,4,5,6,7,8 – Гексагідро- 7-метил-3-[2-(4-(3-трифторметилфеніл)піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он · 2HCl, т. пл. 309-312°C

49. 3,4,5,6,7,8 – гексагідро – 7 – метил-3-[2-(4-нафт-1-ил-піперазин-1-іл)етил]піридо-[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он · 2HCl · H<sub>2</sub>O, т. пл. 298-300°C (розкл.)

50. 3,4,5,6,7,8 – Гексагідро - 7 - метил -3-[3-(4-(3-гідроксифеніл)піперазин-1-іл)-пропіл]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин - 4 - імін · 2HCl · 2H<sub>2</sub>O, т. пл. 182-184°C (розкл.)

51. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - метил-3-[2-(4-(2-метокси-5-хлорфеніл)піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он · 3HCl, т. пл. 170-172°C (розкл.)

52. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро-7-метил-3-[2-(4-(2,5-диметоксифеніл)піперазин-1-іл)-етил]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он · 3HCl · H<sub>2</sub>O, т. пл. 176-178°C (розкл.)

53. 3,4,5,6,7,8 -Гексагідро-7-метил-3-[2-(4-(2-метокси-5-феніл-феніл)піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он · H<sub>2</sub>O, т. пл. 79-80°C

54. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро-7-метил-3-[2-(4-(2-метоксифеніл)-3,4-дегіропіеридин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин - 4 - он · 2HCl · 2H<sub>2</sub>O, т. пл. 182-185° (розкл.)

55. 3,4,5,6,7,8-Гексагідро-7-метил - 3 - [2-(4 -(2-гідроксифеніл)піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он · 2HCl · H<sub>2</sub>O, т. пл. 281-283°C (розкл.)

56. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро-7-метил-3-[2-(4-(7-метоксинафт-1-ил)піперазин-1-іл)-етил]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он · 2HCl · H<sub>2</sub>O, т. пл. 272-274°C (розкл.)

57. 3,4,5,6,7,8 – гексагідро – 7 – метил - 3-[2-(4-нафт-1-ил-піперазин-1-іл)етил]піридо-[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин -4-імін · 3HCl, т. пл. 288-289°C (розкл.)

58. 3,4,5,6,7,8 – гексагідро – 7 - метил-3-[2-(4-(4,5-метилендіоксibenзил)піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин - 4 - імін · 4HCl · 2H<sub>2</sub>O, т. пл. 249-251°C (розкл.)

59. 3,4,5,6,7,8 - гексагідро - 7 - метил-3-[2-(4-(6-ізопропілпіримідин-4-іл)-піперазин-1-іл)етил]піридо [4',3':4,5]тієно[2,3-d]тримідин-4-імін · 3HCl · 2H<sub>2</sub>O, т. пл. 250-253°C (розкл.)

60. 3,4,5,6,7,8-Гексагідро-7-метил-3-[2-(4-(2-метоксинафт-1-ил)піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин - 4 - он · 2HCl · 2H<sub>2</sub>O, т. пл. 241-243°C (розкл.)

61. 3,4,5,6,7,8-Гексагідро-7-метил-3 - [2-(4-(2-метоксифеніл)піперидин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин - 4 -он · 2HCl · 2H<sub>2</sub>O, т. пл. 299-301°C (розкл.)

62. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 -метил-3-[2-(4-(3,4-диметоксифеніл)-піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он, т. пл. 153-154°C

63. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - метил-3-[3-(4-нафт-1-ил-піперазин-1-іл)пропіл]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]тримідин-4-он · 3HCl · 2H<sub>2</sub>O, т. пл. 206-208°C (розкл.)

64. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - метил - 3-[3-(4-піримідин-2-іл-піперазин-1-іл)пропіл]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин - 4 -он, т. пл. 161-163°C

65. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - метил - 3-[2-(4-хінолін-2-іл-піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин - 4 - он, т. пл. 143-145°C

66. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - метил-3-[2-(4-(2-метилнафт-1-ил)піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он · 2 HCl · 2H<sub>2</sub>O, т. пл. 295-297°C (розкл.)

67. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро-7-метил-3-[2-(4-(2-метокси-3,5-дихлорфеніл)-пшеразин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он · 2 HCl · H<sub>2</sub>O, т.пл. 264 - 267°C (розкл.)

68. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - метил - 3 -[2-(4-(2-ціанфеніл)піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин - 4 -он, т. пл. 162-164°C

69. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7-метил-3-[2-(4-(2-хлорфеніл)піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин - 4 - он, т.пл. 165-167°C

70. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - метил - 3-[2-(4-піридин-2-іл-піперазин-1-іл)-етил]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он · 3HCl · 2H<sub>2</sub>O, т. пл. 232-234°C (розкл.)

71. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - метил-3-[2-(4-піридин-4-іл-піперазин-1-іл)-етил]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он · 3HCl · 2H<sub>2</sub>O, т. пл. 270-272°C (розкл.)

72. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7-метил-3-[2-(4-(5-метоксипіримідин-4-іл)-піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он · 3HCl · 4H<sub>2</sub>O, т. пл. 266-268°C (розкл.)

73. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - метил-3-[2-(4- нафт-2-ил-піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин - 4 - он, т. пл. 140-141°C

74. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - метил - 3-[2-(4-піразин-2-іл-піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин - 4 - он · 3HCl · 3H<sub>2</sub>O, т.пл. 170-172°C(розкл.)

75. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - метил - 3 - [2-(4-тетралін-5-іл-піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он · 3HCl · 2H<sub>2</sub>O, т. пл. 285 -287°C (розкл.)

76. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - метил - 3-[2-(4-індан-1-іл-піперазин-1-іл)-етил]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он · 3HCl · 2H<sub>2</sub>O, т. пл. 300-301°C; (розкл.)

77. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - метил - 3-[2-(4-(2-метокси-4-нітро-5-метил-феніл)піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он · 2HCl · 2H<sub>2</sub>O, т.пл. 210-212°C (розкл.)

78. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - метил - 3 - [2 -(4-ізохінолін-4-іл-піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин - 4 - он · 3HCl · 3H<sub>2</sub>O, т. пл. 290-292°C (розкл.)

79. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7-метил-3-[2-(4-(2-метокси-4-хлор-5-метил-феніл)піперазин-1-іл)етил]піридо

[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин - 4 - он · 2HCl · 2H<sub>2</sub>O, т. пл. 293-294°C (розкл.)

80. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро-7-метил-3-[2-(4-(2,4-диметоксибеніл)піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5]тієно [2,3-d]піримідин - 4 - он · 3HCl · 3H<sub>2</sub>O, т.пл. 290-291°C (розкл.)

81. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7-метил-3-[2-(4-хіназолін-4-іл-піперазин-1-іл)-етил]піридо[4',3':4,5]піримідин-4-он · 3HCl · 4H<sub>2</sub>O, т. пл. 258-260°C (розкл.)

82. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - метил-3-[2-(4-(3-фторметил-4-хлорбеніл)-піперазин-1-іл)етил]піридо [4',3':4,5] тієно[2,3-d]піримідин-4 - он · 2HCl · 3H<sub>2</sub>O, т. пл. 311-312°C (розкл.)

83. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7-(4-хлор)бензил-3-[2-(4-(2-метоксибеніл)-піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5] тієно[2,3-d]піримідин - 4 - он · 3HCl · H<sub>2</sub>O, т. пл. 290-292°C (розкл.)

84. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7-етил- 3-[2-(4 -(2-метоксибеніл)піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он · 3HCl · H<sub>2</sub>O, т. пл. 295-297°C (розкл.)

85. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - ізопропіл-3-[2-(4-(2-метоксибеніл)піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5]тієно [2,3-d]піримідин-4 - он · 3HCl · H<sub>2</sub>O, т. пл. 300 - 302°C (розкл.)

86. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7-(4-нітро)бензил-3-[2-(4-(2-метоксибеніл)-піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5] тієно [2,3-d]піримідин - 4 - он · 3HCl · H<sub>2</sub>O, т. пл. 214-217°C (розкл.)

87. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7-(4-метокси)бензил-3-[2-(4-(2-метоксибеніл)-піперазин-1-іл)етил]піридо [4',3':4,5] тієно[2,3-d]піримідин- 4 - он · 3HCl · H<sub>2</sub>O, т.пл. 278-281°C (розкл.)

88. 3,4,5,6,7,8 -Гексагідро-7-(2-беніл)етил-3-[2-(4-(2-метоксибеніл)-піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5]тієно, [2,3-d]піримідин - 4 - он · 3HCl · H<sub>2</sub>O, т. пл. 305- 306°C (розкл.)

89. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - (3-бензоіл)пропіл-3-[2-(4-(2-метоксибеніл)-піперазин-1-іл)етил]піридо [4',3':4,5] тієно[2,3-d]піримідин - 4 - он · 3HCl · H<sub>2</sub>O, т. пл. 124-126°C (розкл.)

90. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7-(4-аміно)бензил-3-[2-(4-(2-метоксибеніл)-піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5] тієно[2,3-d]піримідин - 4 - он · HCl · 3H<sub>2</sub>O, т.пл. 280-282°C (розкл.)

91. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7-(3-беніл)пропіл-3-[2-(4-(2-метоксибеніл)-піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5] тієно [2,3-d]тримідин-4-он · 2 HCl · 3H<sub>2</sub>O, т.пл. 301-302°C(розкл.)

92. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро-7-(3-беніл)пропіл-3-[2 -(4-нафт-1-ил-піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4 - он · 2HCl · 2H<sub>2</sub>O, т. пл. 306 - 307°C (розкл.)

93. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 -(2-(4-метоксибеніл)етил)-3-[2-(4-нафт-1-ил-піперазин-1-іл)етил]піридо [4',3':4,5] тієно[2,3-d]піримідин - 4 - он · 2HCl · 3H<sub>2</sub>O, т. пл. 306-308°C (розкл.)

94. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро-7-(2-(4-хлорбеніл)етил) - 3-[2-(4-нафт-1-ил-піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5] тієно[2,3-d]піримідин- 4 - он · 2HCl · 3H<sub>2</sub>O, т.пл. 300-303°C (розкл.)

95. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - (2-беніл)етил-3-[2-(4-нафт-1-ил-піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5] тієно[2,3-d]піримідин-4-он · 2HCl · 3H<sub>2</sub>O, т. пл. 295-298°C

96. 3,4,5,6,7,8 -Гексагідро-7-(2-(4-гідроксибеніл)етил)-3-[2-(4-нафт-1-ил-піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5] тієно[2,3-d]піримідин-4-он · 2HCl · 2H<sub>2</sub>O, т. пл. 254-256°C

97. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро-7-(2-(4-хлорбеніл)етил)-3-[2-(4-(2-метокси-беніл)піперазин-1-іл)етил]піридо [4',3':4,5] тієно[2,3-d]піримідин - 4 - он · 3HCl · 2H<sub>2</sub>O, т. пл. 304-306°C (розкл.)

98. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро-7-(2-нафт-1-іл)етил-3-[2-(4-(2-метоксибеніл)-піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5] тієно[2,3-d]піримідин - 4 - он · 2HCl · 2H<sub>2</sub>O, т. пл. 293-295°C (розкл.)

99. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро-7-(2-бензоїламіно)етил-3-[2-(4-нафт-1-ил-піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5] тієно[2,3-d]піримідин-4 - он · 2HCl · 2H<sub>2</sub>O, т. пл. 292 - 294°C (розкл.)

100. 3,4,5,6,7,8 – Гексагідро – 7 -(2-бензоїламіно)етил-3-[2-(4-(2-метокси-беніл)піперазин-1-іл)етил]піридо [4',3':4,5] тієно[2, 3-d]піримідин - 4 - он · 2HCl · 3H<sub>2</sub>O, т. пл. 202-204°C (розкл.)

101. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7-(3-бензоїламіно)пропіл-3-[2-(4-(2-метокси-беніл)піперазин-1-іл)етил]піридо [4',3':4,5] тієно[2,3-d]піримідин- 4 - он · 3HCl · 2H<sub>2</sub>O, т.пл. 182-183°C (розкл.)

102. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро-7-(3-бензоїламіно)пропіл-3-[2-(4-нафт-1-ил-піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5] тієно[2,3-d]піримідин - 4 - он · 3HCl · H<sub>2</sub>O, т. пл. 128-130°C (розкл.)

103. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7-(4-беніл)бутил-3-[2-(4-(2-метоксибеніл)-піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5] тієно [2,3-d]піримідин-4-он · 3HCl · H<sub>2</sub>O, т.пл. 311-312°C (розкл.)

104. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро -7-(4-беніл)бутил-3-[2-(4-нафт-1-ил-піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5]тієно [2,3-d] піримідин-4-он · 3HCl · H<sub>2</sub>O, т. пл. 312-314°C (розкл.)

105. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7-(4-метокси)бензил-3-[2-(4-нафт-1-ил-піперазин-1-іл)етил]піридо[4',3':4,5] тієно[2,3-d]піримідин - 4 - он · 3HCl · H<sub>2</sub>O.т.пл. 275-277°C (розкл.)

106. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро – 7 - (2-(4-метоксибеніл)етил)-3-[2-(4-(2-метокси-беніл)піперазин-1-іл)етил] піридо[4',3':4,5] тієно[2,3-d]піримідин-4 - он · 3HCl · 3H<sub>2</sub>O, т. пл. 297 - 298°C (розкл.)

107. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - (2-беніл)етил-3-[3-(4-нафт-1-ил-піперазин-1-іл)пропіл]піридо[4',3':4,5] тієно[2,3-d]піримідин- 4 - он, т. пл. 153-154°C

108. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7-(2-беніл)етил-3-[2-(4-піримідин-2-іл-піперазин-1-іл)-етил]піридо [4',3':4,5] тієно[2,3-d]піримідин- 4 - он · 2HCl · 3H<sub>2</sub>O, т.пл. 304-305°C (розкл.)

109. 3,4,5,6,7,8 – Гексагідро - 7-(2-беніл)етил-3-[3-(4-піримідин-2-іл-піперазин-1-іл)пропіл]піридо[4',3':4,5] тієно [2,3-d]піримідин-4-он · 3HCl · 2H<sub>2</sub>O, т. пл. 302-303°C (розкл.)

110. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро -7- (3-бензоїламіно)пропіл-3-[2-(4-піримідин-2-іл-піперазин-1-іл)етил]піридо [4',3':4,5] тієно[2,3-d]піримідин-4-он · 3HCl · 3H<sub>2</sub>O, т. пл. 125-127°C (розкл.)

111. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - (4-беніл)бутил-3-[2-(4-піримідин-2-іл-піперазин-1-іл)етил]піридо [4',3':4,5] тієно [2,3-d]піримідин - 4 - он · 3HCl · 3H<sub>2</sub>O,т.пл. 317-319°C (розкл.)

112. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - (2-(4-метоксибеніл)етил)-3-[2-(4-піримідин-2-іл-піперазин-1-іл)етил]піридо [4',3':4,5] тієно[2,3-d]піримідин-4 - он, т.пл. 165-167°C

113. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро-7-ацетил-3-[3-(4-(2-метоксибеніл)піперазин-1-іл)пропіл]піридо[4',3':4,5]тієно

[2,3-d]піримідин - 4 - імін · 2HCl, т.пл. 265-268°C

114. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - ацетил-3-[3-(4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл)пропіл]піrido[4',3':4,5]тієно

[2,3-d]піримідин-4-он · 2HCl · 2H<sub>2</sub>O, т.пл. 264-267°C

115. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 3-[2-(4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл)етил]піrido[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он, т.пл. 168-170°C

116. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - ацетил-3-[2-(4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл)етил]піrido[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он, т.пл. 170-172°C

117. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - бензоіл - 3-[2-(4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл)етил]піrido[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он · 2HCl · 2H<sub>2</sub>O, т.пл. 185-187°C (розкл.)

118. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - бензоіл-3-[2-(4-нафт-1-ил-піперазин-1-іл)-етил]піrido[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он, т.пл. 195-197°C

119. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7-бензоіл-3-[2-(4-піримідин-2-іл-піперазин-1-іл)етил]піrido[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он, т.пл. 130-132°C (розкл.)

120. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро -2,7-диметил-3-[2-(4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл)етил]піrido[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4-он, т.пл. 176-178°C

121. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - ацетил-2-гідрокси-3-[2-(4-(2-метокси-феніл)піперазин-1-іл)етил]піrido[4',3':4,5] тієно[2,3-d]піримідин - 4 - он, т.пл. 135-137°C

122. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - метил-3-[1-(4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл)проп-2-іл]піrido[4',3':4,5] тієно[2,3-d]тримідин-4- он, т.пл. 184-186°C

123. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - [1-(4-нафт-1-ил-піперазин-1-іл)проп-2-іл]піrido-[4',3':4,5]тієно[2,3-d]піримідин-4- он · 2 HCl · 4H<sub>2</sub>O, т.пл. 242-244°C (розкл.)

124. 3,4,5,6,7,8 - Гексагідро - 7 - метил-3-[2-(4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл)пропіл]піrido[4',3':4,5] тієно[2,3-d]піримідин-4- он · 3HCl · 3H<sub>2</sub>O, т.пл. 190-192°C (розкл.)

В. Вимірювання зв'язування з рецептором

Одержання несучих рецептори клітинних мембран

Дослідження стосовно зв'язування з рецепторами проводили з "препаратами мембран", які були виділені з лінії клітин нирки ембріону людини 293 (НЕК 293), в якій у кожному випадку клонований специфічний підтип серотонінового рецептора (h5HT<sub>1A</sub>, h5HT<sub>1B</sub> або h5HT<sub>1D</sub>) і постійно виражений.

Вирощування клітин здійснювали в середовищі RPMI 1640 (фірми Лайф Текнолоджіс), що додатково містила 10% навколоплідної сироватки теляти, 2ммоля/л L-глутаміну і 400мг/л генетицину G 418. Клітини інкубували в шафі для інкубування в атмосфері повітря/ 5% вуглекислого газу при 37°C до досягнення суцільного одношарового клітинного шару ("моношар") у кюветах, покладених так званим "штабелем". Потім клітини із посудин для культивування розчиняють, застосовуючи буфер такого складу: (дані на літр) трипсин 10мг, етилендіамінтетраоцтова кислота 4мг, етиленбіс(оксиетилєнітрило)-тетраоцтова кислота 200мг, хлористий калій 200мг, первинний кислий фосфат калію 200мг, вторинний кислий фосфат калію 1,15г, хлористий натрій 8,0г, рН 7,4. Суспензію клітин осаджували в забуференому фосфатом фізіологічному розчині Дюльбекко (ЗФР), ресуспендували і встановлювали щільність клітин біля 10<sup>6</sup>клітин/мл. Після вторинного осадження ЗФР заміняли таким же об'ємом охолодженого льодом буферу для лізису (трис/тригідроксиметиламінометан/ 5ммолей/л, 10% гліцерину, рН 7,4) і інкубували 30 хвилин при 4°C. Лізовані клітини (= "мембрани") поділяли на ціле число проб і зберігали в рідкому азоті до використання в дослідях по рецепторному зв'язуванню. Застосовувалася одна аліквота на приготування для визначення вмісту протеїну.

Сполуки за винаходом виявляють високу спорідненість ( $K_i \leq 30\text{нМ}$ ) до типів рецепторів людини 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> і 5-HT<sub>1D</sub>, які виражені в клонованих лініях клітин.

Аналіз зв'язування з рецепторами

Дослідження зв'язування з рецепторами проводили в трубочках Макровелл ємністю в 1мл, що містили такі компоненти:

50мкл досліджуваної речовини в різних концентраціях для виміру конкуренції або

50мкл буферу для аналізу, або 50мкл неміченого серотоніну (1мкмоль/л кінцевого об'єму) для визначення повного або неспецифічного зв'язування

- 200мкл мембранної суспензії відповідного підтипу рецептору з вмістом протешу від 200мкг/ у трубочці

- 250мкл розчину радіоактивного ліганду ([<sup>3</sup>H]-5-карбоксамідотриптаміну) для h5HT<sub>1B</sub>- і h5HT<sub>1D</sub>-рецепторів або [<sup>3</sup>H]-8-гідроксидипропіл-амінотетраліну для h5HT<sub>1A</sub>-рецепторів. Кінцеві концентрації радіоактивних лігандів доводили до 3нмолей/л або 0,3нмоля/л.

Буфер для аналізу (рН 7,4) мав такий склад (на літр): трис 6,057г, дигідрат хлориду кальцію 5,88г, аскорбінова кислота 1г, паргилін 1,96мг.

Аналізовану суміш інкубували 30 хвилин при 25°C і потім фільтрували через фільтр із скляного волокна (Ватман GF/B) за допомогою збираючого клітини приладу (фірми Скатрон) і фільтр промивали від 5 до 9мл холодного буферу. Фільтри об'єднували в сцинтиляційних стаканчиках у кожному випадку з 5мл рідкого сцинтилятора Ultima Gold xR (фірма Паккард), струшували 1 годину і потім вимірювали радіоактивність у лічильнику β-частинок (фірми Валлак). Дані виміри оцінювали за допомогою ітераційного нелінійного регресійного аналізу за допомогою "Статистичної системи аналізу", що схожа з описаною Munson і Rodbard (Anal. Biochem.: 107, 220 (1980)) програмою "Ліганд". Константи конкурентного зв'язування ( $K_i$ ) приводили в нмолях/л.