

A vegyületek foszfodiészteráz V gátló hatásúak, és szív-érrendszeri betegségek valamint impotencia kezelésére használhatók.

A találmány kiterjed a vegyületek előállítására és a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre is.

PK

Jellemezés: (U óv. képlet)

Tieno-pirimidinek, *elődök, az elődli-fősükre*
 és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények
 KOZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

- A találmány tárgya (I) általános képletű vegyületek – ahol
- R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, OH, OA, NO_2 vagy Hal;
- R^1 és R^2 együtt jelenthet 3-5 szénatomos alkiléncsoportot, továbbá $-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ vagy $-O-CH_2-CH_2-O-$ csoportot;
- X jelentése mono- R^5 -szubsztituált R^3 vagy R^4 ;
- R^3 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-10 szénatomos alkiléncsoport, amelyben egy vagy két CH_2 csoportot $-CH=CH-$ csoport, O, NH vagy NA helyettesíthet;
- R^4 jelentése 5-12 szénatomos cikloalkil- vagy cikloalkil-alkilén-csoport;
- R^5 jelentése $O(CH_2)_nCOOH$, $O(CH_2)_nCOOA$, $O(CH_2)_nCONH_2$, $O(CH_2)_nCONHA$, $O(CH_2)_nCONA_2$ vagy $O(CH_2)_nCN$, $S(O)_m(CH_2)_nCOOH$, $S(O)_m(CH_2)_nCOOA$, $S(O)_m(CH_2)_nCONH_2$, $S(O)_m(CH_2)_nCONHA$, $S(O)_m(CH_2)_nCONA_2$ vagy $S(O)_m(CH_2)_nCN$;
- m értéke 0, 1 vagy 2;
- n értéke 1 vagy 2;
- A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, és
- Hal jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom – és a vegyületek fiziológiailag elfogadható sói és/vagy szolvátjai.

Pirimidinszármazékok szerepelnek például a WO 99/55708 sz. nemzetközi közzétételi iratban, az EP 934321 és EP 201188 sz. európai szabadalmi bejelentésekben, valamint a WO 93/06104 sz. közzétételi iratban.



A találmány célja értékes tulajdonságú új vegyületek megtalálása, különösen olyanoké, amelyek gyógyszerek előállítására használhatók.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek és sói és/vagy szolvátjai igen értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek és jól tolerálhatók.

Különösen a cGMP foszfodiészterázt (PDE V) gátolják speciálisan.

A cGMP foszfodiészteráz-gátló hatású kinazolinok leírása megtalálható pl. a J. Med. Chem. 36, 3765 (1993) és 37, 2106 (1994) irodalomban.

Az (I) általános képletű vegyületek biológiai hatását pl. a WO 93/06104 sz. nemzetközi közzétételi iratban leírt eljárásokkal lehet meghatározni. A találmány szerinti vegyületek cGMP és cAMP foszfodiészteráz irányában mutatott affinitását úgy határozzuk meg, hogy megmérjük IC_{50} értéküket, azaz azt a gátlási koncentrációt, amely az enzim aktivitás 50 %-os gátlásához szükséges.

A meghatározásokat ismert módszerekkel izolált enzimek felhasználásával végezhetjük (pl. W.J. Thompson és tsai, Biochem. 1971, 10, 311). A kísérletet W.J. Thompson és M.M. Appleman módosított sarzsmódszerének alkalmazásával hajthatjuk végre (Biochem. 1979, 18, 5228).

A vegyületek tehát alkalmasak a szív-érrendszer betegségeinek, különösen a szívelégtelenség kezelésére, valamint az impotencia kezelésére és/vagy terápiájára (merevedési működési zavar).

A vegyületek alkalmasak továbbá angina, magas vérnyomás, nagy tüdőnyomás, tolulások szívelégtelenség, atheroszklerózis, a szíverek csökkent átjárhatóságán alapuló állapotok, perifériás érbetegségek, szélütés, bronchitisz, allergiás asztma, krónikus asztma, allergiás nátha, glaukóma, irritábilis bélszindróma, tumorok, veseelégtelenség, májcirrózis és női szexuális rendellenességek kezelésére.

A szubsztituált pirazolo-pirimidinonok alkalmazása impotencia kezelésére szerepel pl. a WO 94/28902 sz. nemzetközi közzétételi iratban.

A vegyületek hatásos inhibitorai a fenilefrin által indukált összehúzódásoknak nyulak corpus cavernosum (üreges test) preparátumaiban. Ezt a biológiai hatást pl. Holmquist és tsai módszerével demonstrálhatjuk (J. Urol. 150, 1310-1315 (1993)).

Az összehúzódás gátlása mutatja a találmány szerinti vegyületek hatékonyságát impotencia terápiájára és/vagy kezelésére.

Az (I) általános képletű vegyületeket használhatjuk gyógyszer hatóanyagként is a humán vagy állatgyógyászatban. Ezenkívül intermedierként is alkalmazhatók további gyógyszer hatóanyagok előállításánál.

A találmány tehát (I) általános képletű vegyületekre és a vegyületek és sóik előállítási eljárására vonatkozik oly módon, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet, ahol X jelentése a fenti és L jelentése klór-, brómatom, hidroxilcsoport, SCH_3 vagy egy reaktívan észterezett hidroxilcsoport, (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol R^1 és R^2 jelentése a fenti, vagy

b) az (I) általános képletű vegyületben egy X csoportot egy másik X csoporttá alakítunk, pl. egy észtercsoportot egy karboxilcsoporttá észterezünk vagy egy karboxilcsoportot amiddá vagy cianocsoporttá alakítunk,

és/vagy egy (I) általános képletű vegyületet egyik sójává alakítunk.

A fentiekben és az alábbiakban az R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X és L jelentése az (I), (II) és (III) általános képletű vegyületeknél megadott, ellenkező megjegyzés hiányában.

A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport.

A fenti képletekben az alkilcsoport előnyösen egyenes láncú és 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomos, és előnyösen metil-, etil- vagy propilcsoport, továbbá előnyösen izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil- vagy terc-butil-csoport, de lehet n-pentil-, neopentil-, izopentil- vagy hexilcsoport is.

A jelentése továbbá 2-6 szénatomos alkenilcsoport, pl. vinil- vagy propenilcsoport.

A lehet még halogénezett alkilcsoport is, pl. trifluor-metilcsoport.

X jelentése mono- R^5 -szubsztituált R^3 vagy R^4 csoport.

R^3 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-10 szénatomos alkilén-csoport, ahol az alkilén-csoport előnyösen metilén-, etilén-, propilén-, izopropilén-, butilén-, izobutilén-, szek-butilén-, pentilén-, 1-, 2- vagy 3-metil-butilén-, 1,1-, 1,2- vagy 2,2-dimetil-propilén-, 1-etil-propilén-, hexilén-, 1-, 2-, 3- vagy 4-metil-pentilén-, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- vagy 3,3-dimetil-butilén-, 1- vagy 2-etil-butilén-, 1-etil-1-metil-propilén-, 1-etil-2-metil-propilén-, 1,1,2- vagy 1,2,2-trimetil-propilén-csoport,

egyenes vagy elágazó láncú heptilén-, oktilén-, nonilén- vagy deciléncsoport. R_3 jelentése továbbá pl. but-2-enilén- vagy hex-3-enilén-csoport. Különösen előnyös a metilén-, etilén-, propilén- vagy butiléncsoport.

R^4 jelentése 5-12 szénatomos cikloalkil-alkilén-csoport, előnyösen pl. ciklopentil-metilén-, ciklohexil-metilén-, ciklohexil-etilén-, ciklohexil-propilén- vagy ciklohexil-butilén-csoport. R^4 lehet még cikloalkilcsoport is, előnyösen 5-7 szénatomos. A cikloalkil- lehet pl. ciklopentil-, ciklohexil- vagy cikloheptilcsoport.

R^5 jelentése előnyösen pl. OCH_2COOH , OCH_2COOA , $S(O)_mCH_2COOH$ vagy $S(O)_mCH_2COOA$ csoport.

Hal jelentése előnyösen fluor-, klór-, brómatom, de lehet jódatom is.

Az R^1 és R^2 csoportok azonosak vagy különbözőek, és előnyösen a fenilgyűrű 3-as vagy 4-es helyzetében található. Jelentésük egymástól függetlenül lehet pl. hidrogénatom, hidroxil-, alkilcsoport, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, vagy együtt alkiléncsoportot képeznek, pl. propilén-, butilén- vagy pentiléncsoportot, továbbá etilén-oxi-, metilén-dioxi- vagy etilén-dioxi-csoportot. Jelentésük előnyösen alkoxi-, pl. metoxi-, etoxi- vagy propoxics csoport.

A szolvát kifejezés hidrátot, pl. alkoholátot jelent.

A találmány egészére érvényes, hogy minden csoport, amely többször is előfordul, lehet azonos vagy különböző, azaz egymástól független jelentésű.

A találmány tehát különösen (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, ahol a fenti csoportok közül legalább az egyik

a fenti előnyös jelentésű. Néhány előnyös vegyületcsoport az (Ia) – (If) alképlettel jellemezhető, ezek megfelelnek az (I) általános képletnek, és a bennük található, most nem részletezett csoportok jelentése az (I) általános képletnél megadott:

(Ia) alképlet, ahol

X jelentése R^3 , amely az alábbi csoportokkal szubsztituált:

$O(CH_2)_nCOOH$, $O(CH_2)_nCOOA$, $O(CH_2)_nCONH_2$,
 $O(CH_2)_nCONHA$, $O(CH_2)_nCONA_2$ vagy $O(CH_2)_nCN$,
 $S(O)_m(CH_2)_nCOOH$, $S(O)_m(CH_2)_nCOOA$, $S(O)_m(CH_2)_nCONH_2$,
 $S(O)_m(CH_2)_nCONHA$, $S(O)_m(CH_2)_nCONA_2$ vagy $S(O)_m(CH_2)_nCN$;

(Ib) alképlet, ahol

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül halogénatom, hidroxilcsoport vagy OA,

X jelentése R^3 , amely a következő csoportokkal szubsztituált:

$O(CH_2)_nCOOH$, $O(CH_2)_nCOOA$, $S(O)_m(CH_2)_nCOOH$ vagy
 $S(O)_m(CH_2)_nCOOA$;

(Ic) alképlet, ahol

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül halogénatom, hidroxilcsoport vagy OA;

X jelentése R^3 , amely az alábbi csoportokkal szubsztituált:

$O(CH_2)_nCOOH$, $O(CH_2)_nCOOA$, $S(O)_m(CH_2)_nCOOH$ vagy
 $S(O)_m(CH_2)_nCOOA$;

R^3 jelentése metilén-, etilén- vagy propiléncsoport;

(Id) alképlet, ahol

R^1 és R^2 egymástól függetlenül halogénatom, hidroxilcsoport vagy OA;

R^1 és R^2 együtt 3-5 szénatomos alkiléncsoportot, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ vagy $-O-CH_2-CH_2-O-$ csoportot képez;

- X jelentése R^3 , amely az alábbi csoportokkal van helyettesítve: $O(CH_2)_nCOOH$, $O(CH_2)_nCOOA$, $S(O)_m(CH_2)_nCOOH$ vagy $S(O)_m(CH_2)_nCOOA$;
- R^3 jelentése metilén-, etilén- vagy propiléncsoport, (Ie) alakú, ahol
- R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, A, nitro-, hidroxilcsoport vagy OA;
- R^1 és R^2 együtt 3-5 szénatomos alkilcsoportot, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ vagy $-O-CH_2-CH_2-O$ csoportot képez;
- X jelentése R^3 , amely a következő csoportokkal van szubsztituálva: $O(CH_2)_nCOOH$, $O(CH_2)_nCOOA$, $S(O)_m(CH_2)_nCOOH$ vagy $S(O)_m(CH_2)_nCOOA$;
- R^3 jelentése metilén-, etilén- vagy propiléncsoport,
- A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy trifluor-metilcsoport; (If) alakú, ahol
- R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogén-, halogénatom, A, nitro-, hidroxilcsoport vagy OA;
- R^1 és R^2 együtt $-O-CH_2-O-$ vagy $-O-CH_2-CH_2-O$ -csoportot képez;
- X jelentése R^3 , amely a következő csoportokkal szubsztituált: $O(CH_2)_nCOOH$, $O(CH_2)_nCOOA$, $S(O)_m(CH_2)_nCOOH$ vagy $S(O)_m(CH_2)_nCOOA$;
- R^3 jelentése metilén-, etilén- vagy propiléncsoport;
- A jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy trifluor-metilcsoport- és fiziológiailag elfogadható sói és/vagy szolvátjai.

Az (I) általános képletű vegyületek és az előállításukhoz szükséges kiindulási anyagok előállítása önmagában ismert

módon, az irodalomban leírtak szerint történik (pl. olyan standard mű, mint a Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), a fenti reakciókhoz ismert és megfelelő reakciókörülmények között. Önmagukban ismert variánsok is használhatók, ezek részletezésétől azonban eltekintünk.

A (II) vagy (III) képletben R^1 , R^2 és X a fenti jelentésű, különösen az előnyös jelentéseknek felel meg.

Ha L jelentése reakcióképesen észterezett hidroxilcsoport, akkor ez előnyösen 1-6 szénatomos alkil-szulfonil-oxi-, előnyösen metil-szulfonil-oxi-, vagy 6-10 szénatomos aril-szulfonil-oxi-, előnyösen fenil- vagy para-tolil-szulfonil-oxi-, továbbá 2-naftalin-szulfonil-oxi-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületeket előnyösen úgy állítjuk elő, hogy (II) képletű vegyületet (III) képletű vegyülettel reagáltatunk.

Kívánt esetben a kiindulási anyagok in situ is előállíthatók úgy, hogy nem izoláljuk őket a reakcióelegyből, hanem rögtön továbbalakítjuk őket (I) általános képletű vegyületté. Másrészt a reakciót lépésenként is végrehajthatjuk.

A (II) és (III) általános képletű vegyületek általában ismeretek. Ha nem ismertek, akkor önmagában ismert módon állíthatók elő. A (II) általános képletű vegyületek előállíthatók pl. a megfelelő hidroxipirimidinekből, amelyek tiofénszármazékokból és ciano-szubsztituált alkilén-karbonsav-észterekből állíthatók elő (Eur. J. Med. Chem. 23, 453 (1988)), $POCl_3$ -mal történő reakció útján. A hidroxipirimidineket előállíthatjuk a megfelelő tetrahidrobenzotien-pirimidin vegyületek dehidrogénezésével

vagy 2-amino-benzotiofén-3-karbonsav-származékok ciklizálásával aldehidek vagy nitrilek alkalmazásával, mely eljárás a pirimidinszármazékok szokásos előállítási módja (pl. Houben-Weyl E9b/2).

A (II) általános képletű vegyület (III) általános képletű vegyülettel történő reakcióját inert oldószer jelenlétében vagy anélkül hajthatjuk végre kb. $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -tól kb. $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ig terjedő hőmérsékleten, előnyösen $20\text{-}100\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on.

Előnyös lehet savmegkötőszer, pl. alkáli- vagy alkáliföldfém-hidroxid, -karbonát vagy -bikarbonát vagy az alkáli- vagy alkáliföldfémek gyenge savjának másik sója, előnyösen kálium-, nátrium- vagy kalciumsó, vagy szerves bázis, pl. trietil-amin, dimetil-amin, piridin vagy kinolin vagy amin komponens feleslegének adagolása.

Inert oldószerként használhatunk pl. szénhidrogéneket, pl. hexánt, petrolétert, benzolt, toluolt vagy xilolt; klórozott szénhidrogéneket, pl. triklór-etilént, 1,2-diklór-etánt, tetraklórmetánt, kloroformot vagy diklór-metánt; alkoholokat, pl. metanolt, etanolt, izopropanolt, n-propanolt, n-butanolt vagy terc-butanolt; étereket, pl. dietil-étert, diizopropil-étert, tetrahidrofuránt vagy dioxánt; glikolétereket, pl. etilén-glikolmonometil- vagy monoetil-étert vagy etilén-glikol-dimetil-étert (diglimet); ketonokat, pl. acetont vagy butanont; amidokat, pl. acetamidot, dimetil-acetamidot, N-metil-pirrolidont vagy dimetilformamidot; nitrileket, pl. acetonitrilt; szulfoxidokat, pl. dimetilszulfoxidot; nitrovegyületeket, pl. nitrometánt vagy nitrobenzolt; észtereket, pl. etil-acetátot, vagy ezen oldószerek elegyeit.

Lehetséges továbbá az (I) képletben egy X csoportot egy másik X csoporttá alakítani, pl. oly módon, hogy egy észtert vagy egy cianocsoportot hidrolizálva karboxilcsoportot kapunk. Az észtercsoportokat elszappanosíthatjuk, pl. nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid alkalmazásával vízben, víz/THF vagy víz/dioxán elegyében, 0-100 °C közötti hőmérsékleten. A karbonsavakat a megfelelő karbonsav-kloridokká alakíthatjuk pl. tionil-klorid alkalmazásával, és ezeket karboxamidokká alakíthatjuk. Ha a vizet ismert módon eltávolítjuk, karbonitrilt kapunk.

Egy (I) általános képletű savat a megfelelő savaddíciós sóvá alakíthatjuk bázis alkalmazásával, ilyenkor pl. ekvivalens mennyiségű savat és bázist reagáltatunk inert oldószerben, pl. etanolban, majd bepároljuk. A reakcióhoz bázisként különösen olyanokat használhatunk, amelyek fiziológiailag elfogadható sókat eredményeznek.

Így az (I) általános képletű savat a megfelelő fémsóvá, különösen alkálifém- vagy alkáliföldfémsóvá vagy a megfelelő ammóniumsóvá alakíthatjuk bázis, pl. nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, nátrium-karbonát vagy kálium-karbonát alkalmazásával. A reakcióhoz megfelelőek olyan szerves bázisok is, amelyek fiziológiailag elfogadható sókat eredményeznek, ilyen pl. az etanol-amin.

Másrészt egy (I) általános képletű bázist a megfelelő savaddíciós sóvá alakíthatunk sav segítségével, pl. ekvivalens mennyiségű bázist és savat reagáltatunk inert oldószerben, pl. etanolban, majd bepároljuk. A reakcióhoz savként különösen olyanok alkalmasak, amelyek fiziológiailag elfogadható sókat eredményeznek. Így például használhatunk szervesetlen savakat,

pl. kénsavat, salétromsavat, hidrogénhalogenidet, pl. sósavat vagy hidrogén-bromidot, foszforsavat, pl. orto-foszforsavat, vagy szulfaminsavat, továbbá szerves savakat, pl. alifás, aliciklusos, aralifás, aromás vagy heterociklusos monobázisú vagy polibázisú karbonsavat, szulfonsavat vagy kénsavat, pl. hangyasavat, ecetsavat, propionsavat, pivalinsavat, dietil-ecetsavat, malonsavat, borostyánkősavat, pimelinsavat, fumársavat, maleinsavat, tejsavat, borkősavat, almasavat, citromsavat, glükonsavat, aszkorbinsavat, nikotinsavat, izonikotinsavat, metán- vagy etánszulfonsavat, etándiszulfonsavat, 2-hidroxi-etánszulfonsavat, benzolszulfonsavat, para-toluolszulfonsavat, naftalin-mono- és -diszulfonsavat vagy lauril-kénsavat. Fiziológiailag nem elfogadható savakkal képezett sókat, pl. pikrátokat használhatunk az (I) általános képletű vegyületek izolálására és/vagy tisztítására.

A találmány kiterjed továbbá az (I) általános képletű vegyületek és/vagy fiziológiailag elfogadható sói alkalmazására gyógyszerkészítmények előállítására, különösen nem kémiai úton. Ezeket megfelelő dózisformává alakíthatjuk legalább szilárd, folyékony és/vagy félig-folyékony segédanyaggal vagy adalékkal és adott esetben egy vagy több további hatóanyaggal kombinálva.

A találmány kiterjed továbbá az (I) általános képletű gyógyszerekre és fiziológiailag elfogadható sóira foszfodiészteráz V inhibitorként.

A találmány további tárgya gyógyszerkészítmény, amely legalább egy (I) általános képletű vegyületet és/vagy fiziológiailag elfogadható sóinak egyikét tartalmazza.



Ezeket a készítményeket gyógyszerként használhatjuk a humán vagy állatgyógyászatban. Segédanyagként megfelelőek a szerves vagy szervetlen anyagok, amelyek alkalmasak enterális pl. orális, parenterális vagy topikális adagolásra, és amelyek nem reagálnak az új vegyületekkel, ilyen pl. a víz, növényi olajok, benzil-alkoholok, alkilén-glikolok, polietilén-glikolok, glicerin-triacetát, zselatin, szénhidrátok, pl. laktóz vagy keményítő, magnézium-sztearát, talkum vagy vazelin. Orális adagolásra különösen megfelelőek a tabletták, pirulák, bevont tabletták, kapszulák, porok, granulátumok, szirupok, levek vagy cseppek, rektális adagolásra megfelelőek a kúpok, parenterális adagolásra az oldatok, előnyösen olaj-alapú vagy vizes oldatok, továbbá szuszpenziók, emulziók vagy implantátumok, topikális adagolásra pedig használhatunk kenőcsöt, krémet vagy port. Az új vegyületek liofilizálhatók is, és a kapott liofilizátumokat például injekciós készítmények előállítására használhatjuk. A készítmények sterilizálhatók és/vagy tartalmazhatnak segédanyagokat, pl. csúszást elősegítő szert, konzerváló szert, stabilizáló szert és/vagy nedvesítő szert, emulgeáló szert, az ozmózisnyomást befolyásoló sókat, pufferanyagokat, színezékeket és ízesítőanyagot és/vagy számos további hatóanyagot, pl. egy vagy több vitamint.

Az (I) általános képletű vegyületek és fiziológiailag elfogadható sói olyan betegségek legyőzésére használhatók, amelyekben a cGMP (cikloguanozin-monofoszfát) szintjének növekedése a gyulladás gátlását vagy megelőzését és izomrelaxációt eredményez. A találmány szerinti vegyületek



különösen a szív-érrendszer betegségeinek kezelésére és az impotencia kezelésére és/vagy terápiájára alkalmasak.

A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületek és fiziológiailag elfogadható sói és/vagy szolvátjai alkalmazására gyógyszer előállítására angina, magas vérnyomás, magas tüdőnyomás, todulásos szívelégtelenség, ateroszklerózis, a szíverek csökkent átjárhatóságából eredő állapotok, perifériás érbetegségek, szélütés, bronchitisz, allergiás asztma, krónikus asztma, allergiás nátha, glaukóma, irritábilis bélszindróma, tumorok, veselégtelenség, májcirrózis kezelésére és női szexuális rendellenességek kezelésére.

Az anyagok előnyösen 1-500 mg, különösen 5-100 mg mennyiségben adagolhatók dózisegységenként. A napi dózis előnyösen 0,02 – 10 mg/testsúly kg. Az egyes páciensek napi dózisa azonban számos tényező függvénye, így például függ a használt vegyület hatékonyságától, a beteg korától, testsúlyától, általános egészségi állapotától, nemétől, éttrendjétől, az adagolás idejétől és módjától, a kiválasztás sebességétől, a gyógyszer-kombinációtól és a célzott betegség súlyosságától. Előnyös az orális adagolás.

A fentiekben és az alábbiakban a hőmérsékletet °C-ban adjuk meg. Az alábbi példákban a szokásos feldolgozás azt jelenti, hogy szükség esetén vizet adunk hozzá, a pH-t szükség esetén 2-10-re állítjuk a végtermék összetételétől függően, az elegyet etil-acetáttal vagy diklór-metánnal extraháljuk, a fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk, és a terméket szilikagélen kromatografálva vagy kristályosítással tisztítjuk.

Tömegspektrometria (MS): EI (elektron becsapódás ionizáció) M⁺, FAB (fast atom bombardment) (M+H)⁺.

1. példa

357 ml ciklohexanont szobahőmérsékleten hozzácsepegtünk 115 g kén és 300 ml metil-ciano-acetát 500 ml metanolos szuszpenziójához. Ezután lassan hozzáadunk 350 ml dietil-amint, miközben a hőmérsékletet max. 50 °C-on tartjuk. Az elegyet további 12 órát keverjük és lehűtjük 4 °C-ra, és a kristályokat összegyűjtjük és jéghideg metanollal mossuk. Szárítás után 580 g metil-2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-3-karboxilátot kapunk („AA”), amely 130 °C-on olvad.

40 ml klór-acetonitrilt hozzáadunk 106 g „AA” 600 ml dioxános oldatához, és keverés közben 40-50 °C-on sósavat engedünk be 3 óra hosszat. Az elegyet további 2 órát keverjük, az oldószert eltávolítjuk, az elegyet a szokásos feldolgozásnak vetjük alá, így 125 g 2-klór-metil-5,6,7,8-tetrahidro-3H-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-4-ont kapunk („AB”), amely 285-286 °C-on olvad.

1,7 g nátrium-hidridet 50 %-os szuszpenzió formájában hozzáadunk 5,0 g „AB” és 2,8 g butil-glikolát 100 ml THF-es oldatához, és az elegyet visszafolyató hűtő alatt 3 órát melegítjük. Az oldószert eltávolítjuk, a szokásos feldolgozást követően 5,0 g butil-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi)-acetátot kapunk („AC”).

1 ml DMF-et hozzáadunk 5,0 g „AC” 50 ml tionil-kloridos oldatához, és az elegyet 45 °C-on 2 órát keverjük. Az oldószert eltávolítjuk, az elegyet a szokott módon feldolgozzuk, így 4,5 g

butil-(4-klór-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi)-acetátot kapunk („AD”).

2. példa

A butil-(4-klór-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-etoxi)-acetátot („AE”) analóg módon kapjuk „AA” klór-propionitrillel történő reagáltatásával, és a továbbiakban az 1. példa szerinti módon.

3. példa

4,5 g „AD” és 4,5 g 3-klór-4-metoxi-benzil-amin 30 ml 1-metil-pirrolidonnal készített oldatát 100 °C-on 1 órát melegítjük. Az oldószert eltávolítjuk, az elegyet a szokott módon feldolgozzuk, 1,8 g butil-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi]-acetátot kapunk.

A butil-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-etoxi]-acetátot analóg módon kapjuk „AE”-ből.

Az alábbi vegyületeket:

3,4-metilén-dioxi-benzil-amin,

3,4-dimetoxi-benzil-amin,

4-metoxi-benzil-amin,

3,4-diklór-benzil-amin,

4-klór-benzil-amin,

4-metil-benzil-amin,

4-fluor-benzil-amin,

benzil-amin,

3-klór-4-nitro-benzil-amin,

2,4-diklór-benzil-amin,

2-klór-4-fluor-benzil-amin,
3-fluor-benzil-amin,
2-metoxi-benzil-amin,
2-klór-benzil-amin,
3,5-di(trifluor-metoxi)-benzil-amin,

„AD”-vel és „AE”-vel analóg módon reagáltatva kapjuk a következő vegyületeket:

butil-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi]-acetát;

butil-[4-(3,4-dimetoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi]-acetát;

butil-[4-(4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi]-acetát;

butil-[4-(3,4-diklór-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi]-acetát;

butil-[4-(4-klór-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi]-acetát;

butil-[4-(4-metil-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi]-acetát;

butil-[4-(4-fluor-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi]-acetát;

butil-(4-benzil-amino-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi)-acetát;

butil-[4-(3-klór-4-nitro-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi]-acetát;

butil-[4-(2,4-diklór-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi]-acetát;

butil-[4-(2-klór-4-fluor-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi]-acetát;

butil-[4-(3-fluor-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi]-acetát;

butil-[4-(2-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi]-acetát;

butil-[4-(2-klór-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi]-acetát;

butil-[4-[3,5-di(trifluor-metoxi)-benzil-amino]-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi]-acetát,

butil-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-etoxi]-acetát;

butil-[4-(3,4-dimetoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-etoxi]-acetát;

butil-[4-(4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-etoxi]-acetát;

butil-[4-(3,4-diklór-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-etoxi]-acetát;

butil-[4-(4-klór-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-etoxi]-acetát;

butil-[4-(4-metil-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-etoxi]-acetát;

butil-[4-(4-fluor-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-etoxi]-acetát;

butil-(4-benzil-amino-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-etoxi)-acetát;

butil-[4-(3-klór-4-nitro-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-etoxi]-acetát;

butil-[4-(2,4-diklór-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-etoxi]-acetát;

butil-[4-(2-klór-4-fluor-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-etoxi]-acetát;

butil-[4-(3-fluor-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-etoxi]-acetát;

butil-[4-(2-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-etoxi]-acetát;

butil-[4-(2-klór-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-etoxi]-acetát;

butil-[4-[3,5-di(trifluor-metoxi)-benzil-amino]-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-etoxi]-acetát.

4. példa

Az 1. példa analógiájára reagáltatjuk „AB”-t etil-tioglikoláttal, és így etil-(4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil)-acetátot kapunk („AF”), ami 172 °C-on olvad.

4,0 g „AF”, 50 ml foszforil-klorid és 1 ml N-etil-diizopropilamin elegyét 90 °C-on 2 órát keverjük. A foszforil-klorid eltávolítása után az elegyet a szokott módon feldolgozzuk, így 2,5 g etil-(4-klór-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil)-acetátot kapunk („AG”).

Az alábbi benzil-amin-származékokat kapjuk „AG”-ból a 3. példa analógiájára:

etil-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-acetát, op. 98-99 °C;

etil-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-acetát;

etil-[4-(3,4-dimetoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-acetát;

etil-[4-(4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-acetát;

etil-[4-(3,4-diklór-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-acetát;

etil-[4-(4-klór-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-acetát;

etil-[4-(4-metil-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-acetát;

etil-[4-(4-fluor-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-acetát;

etil-(4-benzil-amino-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil)-acetát;

etil-[4-(3-klór-4-nitro-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-acetát;

etil-[4-(2,4-diklór-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-acetát;

etil-[4-(2-klór-4-fluor-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-acetát;

etil-[4-(3-fluor-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-acetát;

etil-[4-(2-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-acetát;

etil-[4-(2-klór-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-acetát;

etil-[4-[3,5-di(trifluor-metoxi)-benzil-amino]-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-acetát.

5. példa

1,1 g 30 %-os hidrogén-peroxidot hozzáadunk 2,0 g etil-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-acetát 50 ml jégecetes oldatához, és az elegyet szobahőmérsékleten 3 órát keverjük. Az elegyet a szokott módon feldolgozva 1,7 g etil-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]-pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-acetátot kapunk, amely 158-160 °C-on olvad.

A következő vegyületeket analóg módon állítjuk elő a 4. példa szerint kapott szulfanilszármazékokból:

etil-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-acetát;

etil-[4-(3,4-dimetoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-acetát;

etil-[4-(4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-acetát;

etil-[4-(3,4-diklór-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-acetát;

etil-[4-(4-klór-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-acetát;

etil-[4-(4-metil-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-acetát;

etil-[4-(4-fluor-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-acetát;

etil-(4-benzil-amino-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfínil)-acetát;

etil-[4-(3-klór-4-nitro-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfínil]-acetát;

etil-[4-(2,4-diklór-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfínil]-acetát;

etil-[4-(2-klór-4-fluor-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfínil]-acetát;

etil-[4-(3-fluor-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfínil]-acetát;

etil-[4-(2-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfínil]-acetát;

etil-[4-(2-klór-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfínil]-acetát;

etil-{4-[3,5-di(trifluor-metoxi)-benzil-amino]-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfínil}-acetát.

6. példa

1,8 g butil-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi]-acetát 60 ml etilén-glikol-monoetil-éterrel és 20 ml 2 mólos nátrium-hidroxiddal készített oldatát gőzfürdőben 30 percig keverjük.

Az elegyet a szokott módon feldolgozzuk, így 1,7 g [4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi]-ecetsavat kapunk, amely 136-137 °C-on olvad.

A kapott vegyületet megemelt hőmérsékleten feloldjuk 20 ml izopropanolban és 0,3 g etanol-aminban, majd lehűtjük és étert

adunk hozzá. A kicsapódott kristályokat összegyűjtjük, így 1,7 g [4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi]-ecetsav-etanol-aminsót kapunk, amely 148-149 °C-on olvad.

Az alábbi karbonsav-származékokat analóg módon állítjuk elő a 3. példa szerinti észterekből:

[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi]-ecetsav;

[4-(3,4-dimetoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi]-ecetsav;

[4-(4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi]-ecetsav;

[4-(3,4-diklór-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi]-ecetsav;

[4-(4-klór-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi]-ecetsav;

[4-(4-metil-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi]-ecetsav;

[4-(4-fluor-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi]-ecetsav;

(4-benzil-amino-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]-pirimidin-2-il-metoxi)-ecetsav;

[4-(3-klór-4-nitro-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi]-ecetsav;

[4-(2,4-diklór-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi]-ecetsav;

[4-(2-klór-4-fluor-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi]-ecetsav;

[4-(3-fluor-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno-
[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi]-ecetsav;

[4-(2-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]-
tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi]-ecetsav;

[4-(2-klór-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno-
[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi]-ecetsav;

{4-[3,5-di(trifluor-metoxi)-benzil-amino]-5,6,7,8-tetrahidro-
benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi}-ecetsav;

[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo-
[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-etoxi]-ecetsav-etanol-aminsó, op.
139-140 °C;

[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo-
[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-etoxi]-ecetsav;

[4-(3,4-dimetoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]-
tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-etoxi]-ecetsav;

[4-(4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]-
tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-etoxi]-ecetsav;

[4-(3,4-diklór-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]-
tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-etoxi]-ecetsav;

[4-(4-klór-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno-
[2,3-d]pirimidin-2-il-etoxi]-ecetsav;

[4-(4-metil-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno-
[2,3-d]pirimidin-2-il-etoxi]-ecetsav;

[4-(4-fluor-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno-
[2,3-d]pirimidin-2-il-etoxi]-ecetsav;

(4-benzil-amino-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]-
pirimidin-2-il-etoxi)-ecetsav;

[4-(3-klór-4-nitro-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo-
[4,5]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-etoxi]-ecetsav;

[4-(2,4-diklór-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]-
tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-etoxi]-ecetsav;

[4-(2-klór-4-fluor-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo-
[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-etoxi]-ecetsav;

[4-(3-fluor-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno-
[2,3-d]pirimidin-2-il-etoxi]-ecetsav;

[4-(2-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]-
tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-etoxi]-ecetsav;

[4-(2-klór-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno-
[2,3-d]pirimidin-2-il-etoxi]-ecetsav;

{4-[3,5-di(trifluor-metoxi)-benzil-amino]-5,6,7,8-tetrahidro-
benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-etoxi}-ecetsav.

7. példa

A következő karbonsav-származékokat a 6. példa analógi-
ájára állítjuk elő észterhasítással, a 4. és 5. példa szerinti
etilészter-származékokból, nátrium-hidroxid metanolos elegyé-
nek alkalmazásával:

[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo-
[4,5]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-ecetsav-etanol-
aminsó, op. 161-162 °C;

[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo-
[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-ecetsav;

[4-(3,4-dimetoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]-
tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-ecetsav;

[4-(4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]-
tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-ecetsav;

[4-(3,4-diklór-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]-tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-ecetsav;

[4-(4-klór-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-ecetsav;

[4-(4-metil-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-ecetsav;

[4-(4-fluor-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-ecetsav;

(4-benzil-amino-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil)-ecetsav;

[4-(3-klór-4-nitro-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-ecetsav;

[4-(2,4-diklór-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-ecetsav;

[4-(2-klór-4-fluor-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-ecetsav;

[4-(3-fluor-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-ecetsav;

[4-(2-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-ecetsav;

[4-(2-klór-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-ecetsav;

{4-[3,5-di(trifluor-metoxi)-benzil-amino]-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil}-ecetsav;

[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-ecetsav-etanol-aminsó, amorf;

[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo-
[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfinil]-ecetsav;

[4-(3,4-dimetoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]-
tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfinil]-ecetsav;

[4-(4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]-
tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfinil]-ecetsav;

[4-(3,4-diklór-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]-
tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfinil]-ecetsav;

[4-(4-klór-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno-
[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfinil]-ecetsav;

[4-(4-metil-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno-
[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfinil]-ecetsav;

[4-(4-fluor-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno-
[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfinil]-ecetsav;

(4-benzil-amino-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]-
pirimidin-2-il-metil-szulfinil)-ecetsav;

[4-(3-klór-4-nitro-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo-
[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfinil]-ecetsav;

[4-(2,4-diklór-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]-
tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfinil]-ecetsav;

[4-(2-klór-4-fluor-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo-
[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfinil]-ecetsav;

[4-(3-fluor-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno-
[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfinil]-ecetsav;

[4-(2-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]-
tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfinil]-ecetsav;

[4-(2-klór-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno-
[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfinil]-ecetsav;

{4-[3,5-di(trifluor-metoxi)-benzil-amino]-5,6,7,8-tetrahidro-benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfinil}-ecetsav.

Az alábbi példák gyógyszerkészítményekre vonatkoznak.

A példa: injekciós fiola

100 g (I) képletű hatóanyag és 5 g dinátrium-hidrogén-foszfát 3 liter kétszer desztillált vízzel készített oldatának pH-ját 2N sósav alkalmazásával 6,5-re állítjuk, az oldatot sterilen leszűrjük, injekciós fiolákba töltjük, steril körülmények között liofilizáljuk és sterilen lezárjuk. Minden injekciós fiola 5 mg hatóanyagot tartalmaz.

B példa: kúp

20 g (I) képletű hatóanyag elegyét 100 g szójalecitinnel és 1400 g kakaóvajjal együtt megolvasztjuk, öntőformákba töltjük és hagyjuk lehűlni. Minden kúp 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

C példa: oldat

1 g (I) képletű hatóanyagból, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ -ból, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ -ból és 0,1 g benzalkónium-kloridból 940 ml kétszer desztillált vízben oldatot készítünk. A pH-t 6,8-ra állítjuk, és az oldatot 1 literig feltöltjük és besugárzással sterilizáljuk. Ezt az oldatot szemcseppek formájában használhatjuk.

D példa: kenőcs

500 mg (I) képletű hatóanyagot összekeverünk 99,5 g vazelinnel aszeptikus körülmények között.

E példa: tabletta

1 kg (I) képletű hatóanyag, 4 kg laktóz, 1,2 kg burgonyakeményítő, 0,2 kg talkum és 0,1 kg magnézium-sztearát elegyét

szokott módon tablettákká préseljük úgy, hogy minden tablettá 100 mg hatóanyagot tartalmaz.

F példa: bevont tablettá

A E példa analógiájára tablettákat préselünk, amelyeket ezt követően szokott módon szacharózból, burgonyakeményítóből, talkumból, tragantmézgából és festékből álló bevonattal látunk el.

G példa: kapszula

2 kg (I) képletű hatóanyagot szokott módon keményszelatin kapszulákba töltünk úgy, hogy minden kapszula 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

H példa: ampulla

1 kg (I) képletű hatóanyag 60 liter kétszer desztillált vízzel készített oldatát sterilen leszűrjük, ampullákba töltjük, steril körülmények között liofilizáljuk és sterilen lezárjuk. Minden ampulla 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

I példa: inhaláló spray

14 g (I) képletű hatóanyagot feloldunk 10 liter izotóniás nátrium-klorid oldatban, és az oldatot kereskedelemben kapható, szivattyú mechanizmussal ellátott spray konténerekbe töltjük. Az oldatot a szájba vagy orrba permetezhetjük. Egy spray löket (kb. 0,1 ml) megfelel kb. 0,14 mg dózishoz.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek - ahol

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, OH, OA, NO_2 vagy Hal;

R^1 és R^2 együtt jelenthet 3-5 szénatomos alkiléncsoportot, továbbá $-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ vagy $-O-CH_2-CH_2-O-$ csoportot;

X jelentése mono- R^5 -szubsztituált R^3 vagy R^4 ;

R^3 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-10 szénatomos alkiléncsoport, amelyben egy vagy két CH_2 csoportot $-CH=CH-$ csoport, O, NH vagy NA helyettesíthet;

R^4 jelentése 5-12 szénatomos cikloalkil- vagy cikloalkil-alkilén-csoport;

R^5 jelentése $O(CH_2)_nCOOH$, $O(CH_2)_nCOOA$, $O(CH_2)_nCONH_2$, $O(CH_2)_nCONHA$, $O(CH_2)_nCONA_2$ vagy $O(CH_2)_nCN$, $S(O)_m(CH_2)_nCOOH$, $S(O)_m(CH_2)_nCOOA$, $S(O)_m(CH_2)_nCONH_2$, $S(O)_m(CH_2)_nCONHA$, $S(O)_m(CH_2)_nCONA_2$ vagy $S(O)_m(CH_2)_nCN$;

m értéke 0, 1 vagy 2;

n értéke 1 vagy 2;

A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, és

Hal jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom –

és a vegyületek fiziológiailag elfogadható sói és/vagy szolvátjai.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek - ahol

X jelentése R^3 , amely a következő csoportokkal van helyettesítve: $O(CH_2)_nCOOH$, $O(CH_2)_nCOOA$, $O(CH_2)_nCONH_2$,

$O(CH_2)_nCONHA$, $O(CH_2)_nCONA_2$ vagy $O(CH_2)_nCN$,
 $S(O)_m(CH_2)_nCOOH$, $S(O)_m(CH_2)_nCOOA$, $S(O)_m(CH_2)_nCONH_2$,
 $S(O)_m(CH_2)_nCONHA$, $S(O)_m(CH_2)_nCONA_2$ vagy $S(O)_m(CH_2)_nCN$,
 és fiziológiailag elfogadható sói és/vagy szolvátjai.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek - ahol
 R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül Hal, OH vagy OA;
 X jelentése R^3 , amely a következő csoportokkal szubsztituált:
 $O(CH_2)_nCOOH$, $O(CH_2)_nCOOA$, $S(O)_m(CH_2)_nCOOH$ vagy
 $S(O)_m(CH_2)_nCOOA$,
 és fiziológiailag elfogadható sói és/vagy szolvátjai.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek - ahol
 R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül Hal, OH vagy OA;
 X jelentése R^3 , amely a következő csoportokkal szubsztituált:
 $O(CH_2)_nCOOH$, $O(CH_2)_nCOOA$, $S(O)_m(CH_2)_nCOOH$ vagy
 $S(O)_m(CH_2)_nCOOA$;
 R^3 jelentése metilén-, etilén- vagy propiléncsoport –
 valamint fiziológiailag elfogadható sói és/vagy szolvátjai.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek - ahol
 R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül Hal, OH vagy OA;
 R^1 és R^2 együtt 3-5 szénatomos alkiléncsoportot, $-O-CH_2-CH_2-$,
 $-O-CH_2-O-$ vagy $-O-CH_2-CH_2-O-$ csoportot képez;
 X jelentése R^3 , amely a következő csoportokkal szubsztituált:
 $O(CH_2)_nCOOH$, $O(CH_2)_nCOOA$, $S(O)_m(CH_2)_nCOOH$ vagy
 $S(O)_m(CH_2)_nCOOA$;
 R^3 jelentése metilén-, etilén- vagy propiléncsoport –
 valamint ezek fiziológiailag elfogadható sói és/vagy szolvátjai.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek - ahol

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, A, nitro-, hidroxilcsoport vagy OA;

R^1 és R^2 együtt 3-5 szénatomos alkiléncsoportot, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ vagy $-O-CH_2-CH_2-O-$ csoportot képez;

X jelentése R^3 , amely a következő csoportokkal szubsztituált:
 $O(CH_2)_nCOOH$, $O(CH_2)_nCOOA$, $S(O)_m(CH_2)_nCOOH$ vagy $S(O)_m(CH_2)_nCOOA$;

R^3 jelentése metilén-, etilén- vagy propiléncsoport;

A jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy trifluor-metil-csoport – és ezek fiziológiailag elfogadható sói és/vagy szolvátjai.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek - ahol

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, A, nitro-, hidroxilcsoport vagy OA;

R^1 és R^2 együtt $-O-CH_2-O-$ vagy $-O-CH_2-CH_2-O-$ csoportot képez;

X jelentése R^3 , amely a következő csoportokkal szubsztituált:
 $O(CH_2)_nCOOH$, $O(CH_2)_nCOOA$, $S(O)_m(CH_2)_nCOOH$ vagy $S(O)_m(CH_2)_nCOOA$;

R^3 jelentése metilén-, etilén- vagy propiléncsoport;

A jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy trifluor-metil-csoport – valamint ezek fiziológiailag elfogadható sói és/vagy szolvátjai.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek:

(a) 2-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[4,5]benzotieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metoxi]-ecetsav;

(b) 2-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[4,5]benzotieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfanil]-ecetsav;

(c) 2-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[4,5]benzotieno[2,3-d]pirimidin-2-il-metil-szulfinil]-ecetsav;

(d) 2-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[4,5]benzotieno[2,3-d]pirimidin-2-il-etoxi]-ecetsav;
valamint ezek fiziológiailag elfogadható sói és/vagy szolvátjai.

9. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet, ahol X jelentése a fenti és L jelentése klór-, brómatom, OH, SCH₃ vagy reakcióképesen észterezett hidroxilcsoport, (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol R¹ és R² jelentése a fenti,

vagy

b) az (I) általános képletű vegyület X csoportját egy másik X csoporttá alakítjuk, előnyösen egy észtercsoport karboxilcsoporttá történő hidrolizálásával, vagy egy karboxilcsoport amiddá vagy cianocsoporttá alakításával,

és/vagy egy (I) általános képletű vegyületet sójává alakítunk.

10. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek és fiziológiailag elfogadható sóik és szolvátjaik gyógyszerként.

11. A 10. igénypont szerinti gyógyszerek foszfodiészteráz V gátlóként.

12. A 10. vagy 11. igénypont szerinti gyógyszerek szív-érrendszeri betegségek ellen és impotencia kezelésére és/vagy terápiájára.

13. A 10., 11. vagy 12. igénypont szerinti gyógyszerek angina, magas vérnyomás, magas tüdőnyomás, tolulósos szív-elégtelenség, ateroszklerózis, a szíverek csökkent átjárhatóságának állapotai, perifériás érbetegségek, szélütés, bronchitisz,



allergiás asztma, krónikus asztma, allergiás nátha, glaukóma, irritábilis bélszindróma, tumorok, veseelégtelenség, májcirrózis és női szexuális működési zavarok kezelésére.

14. Gyógyászati készítmény, amely legalább egy, 10-13. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszert és adott esetben kötőanyagot és/vagy segédanyagot és adott esetben egyéb hatóanyagokat tartalmaz.

15. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek és/vagy fiziológiailag elfogadható sóik vagy szolvátjaik alkalmazása gyógyszer előállítására szív-érrendszeri betegségek legyőzésére és impotencia kezelésére és/vagy terápiájára.

16. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek és/vagy fiziológiailag elfogadható sóik vagy szolvátjaik alkalmazása gyógyszer előállítására angina, magas vérnyomás, magas tüdőnyomás, todulásos szívelégtelenség, ateroszklerózis, a szíverek csökkent átjárhatóságának állapotai, perifériás érbetegségek, szélütés, bronchitisz, allergiás asztma, krónikus asztma, allergiás nátha, glaukóma, irritábilis bélszindróma, tumorok, veseelégtelenség, májcirrózis és női szexuális működési zavarok kezelésére.

A meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.


Kerény Judit

szabadalmi ügyvivő

Handwritten note: Helyed napról.

Handwritten note: 2004. 01. 07. JK

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

