

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **24.08.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **06.09.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/19942474**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.05.2002**
(Věstník č. 5/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/08257**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/18004**

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 736

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 487/04

A 61 K 31/519

A 61 P 9/00

A 61 P 15/10

/(C 07 D 487/04, C 07 D 239:00, C 07 D 231:00)

(71) Přihlašovatel:

MERCK PATENT GMBH, Darmstadt, DE;

(72) Původce:

Jonas Rochus, Darmstadt, DE;

Eggenweiler Hans-Michael, Weiterstadt, DE;

Schelling Pierre, Mühlthal, DE;

Christadler Maria, Rödermark, DE;

Beier Norbert, Reinheim, DE;

(74) Zástupce:

Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Derivát thienopyrimidinu, způsob jeho přípravy, jeho použití a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje

(57) Anotace:

Derivát thienopyrimidinu obecného vzorce I, kde znamená R^1 , R^2 na sobě nezávisle H, A, OA, OH nebo Hal, nebo R^1 a R^2 spolu dohromady také C_3 - C_5 alkylen, $-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ nebo $-O-CH_2-CH_2-O-$, R^3 , R^4 na sobě nezávisle H nebo A; X jednou skupinou R^8 substituovanou skupinu R^5 , R^6 nebo R^7 ; R^5 lineární nebo rozvětvený C_1 - C_{10} alkylen, přičemž jsou popřípadě jedna nebo dvě CH_2 -nahrazeny $-CH=CH-$, atomem O, S nebo SO; R^6 skupinu cykloalkylovou nebo cykloalkylalkylenovou s 5 až 12 atomy uhlíku; R^7 fenyl nebo fenylmethyl; R^8 COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂ nebo CN; A C_1 - C_6 alkyl; Hal atom F, Cl, Br nebo J a jeho fyziologicky přijatelné soli a solváty, způsob jeho přípravy a jeho použití jakožto brzdíče fosfodiesterázy pro výrobu farmaceutických prostředků k ošetřování nemocí krevního oběhového systému a k ošetřování a/nebo terapii poruch potence.

27.02.02

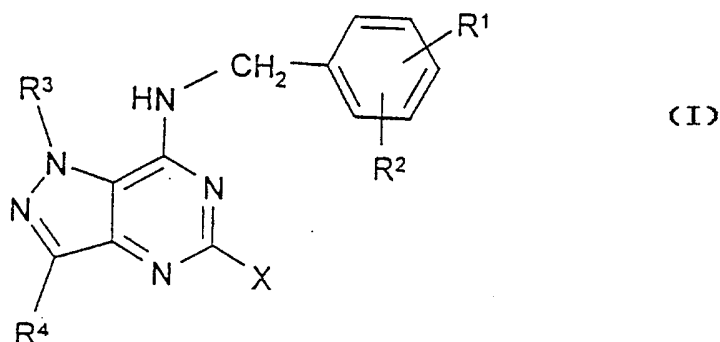
2002-736

01-365-02-Ma

Derivát thienopyrimidinu, způsob jeho přípravy, jeho použití a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů thienopyrimidinu obecného vzorce I



kde znamená

R^1 , R^2 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, OA, hydroxylovou skupinu nebo Hal, nebo

R^1 a R^2 spolu dohromady také skupinu alkylenovou se 3 až 5 atomy uhlíku, $-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ nebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,

R^3 , R^4 na sobě nezávisle atom vodíku nebo skupinu A,

X jednou skupinou R^8 substituovanou skupinu R^5 , R^6 nebo R^7 ,

R^5 lineární nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, přičemž jsou popřípadě jedna nebo dvě skupiny CH_2- nahrazeny skupinami $-CH=CH-$, atomem kyslíku, síry nebo skupinou SO,

27.02.02

R⁶ skupinu cykloalkylovou nebo cykloalkylalkylenovou s 5 až 12 atomy uhlíku,

R⁷ skupinu fenylovou nebo fenylmethylovou,

R⁸ skupinu COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂ nebo CN,

A alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu a

a jejich fyziologicky přijatelných solí a solvátů.

Dosavadní stav techniky

Deriváty pyrimidinu jsou známy například z evropského patentového spisu číslo EP 201188 a ze světového patentového spisu číslo WO 93/06104.

Úkolem vynálezu je vyvinout nové sloučeniny s hodnotnými vlastnostmi, zvláště sloučeniny, které by se mohly použít pro výrobu léčiv.

Podstata vynálezu

Zjistilo se, že sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli mají při dobré snášenlivosti hodnotné farmaceutické vlastnosti.

Obzvláště vykazují specifické inhibování cGMP-fosfodiesterázy (PDE V).

Chinazoliny s cGMT-fosfodiesterázovou brzdící aktivitou jsou popsány například v časopise J. Med. Chem. 36, str. 3765 (1993) a J. Med. Chem 37, str. 2106 (1994).

27.02.02

Biologická aktivita sloučenin obecného vzorce I se může stanovit například způsoby popsanými ve světovém patentovém spise číslo WO 93/06104.

Afinita sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu pro cGMP-fosfodiesterázu a cAMP-fosfodiesterázu se stanovuje zjištěním jejich IC₅₀ hodnot (koncentrace inhibitoru, které je zapotřebí k dosažení 50% inhibice enzymové aktivity).

Pro provedení testu se mohou používat enzymy izolované o sobě známými způsoby (například W.J. Thompson a kol., Biochem. 10, str. 311, 1971). Pro provedení zkoušek se může používat modifikovaný způsob po dávkách ("batch"-způsob), který popsali W.J. Thompson a M.M. Appleman (Biochem. 18, str. 5228, 1979).

Sloučeniny podle vynálezu se proto hodí k ošetřování nemocí krevního oběhového systému, zvláště nedostatečnosti srdce a k ošetřování a/nebo k terapii poruch potence (erektilní dysfunkce).

Používání substituovaných pyrazolopyrimidinonů k ošetřování impotence je popsáno například ve světovém patentovém spise číslo WO 94/28902.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou účinné jako inhibitory fenylefrinem navozených kontrakcí zaječího preparátu corpus cavernosum. Toto biologické působení se může doložit například způsobem, který popsal F. Holmquist a kol., (J. Urol. 150, str. 1310 až 1315, 1993).

Inhibice kontrakce dokládá účinnost sloučenin podle vynálezu při terapii a/nebo ošetřování poruch potence.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou používat jako léčivově působící látky v humánní a ve veterinární medicíně. Kromě toho se mohou používat jakožto meziprodukty pro výrobu dalších

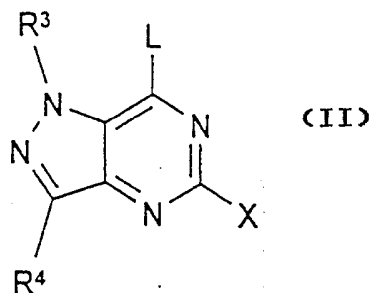
27.02.02

léčivově působících účinných látek.

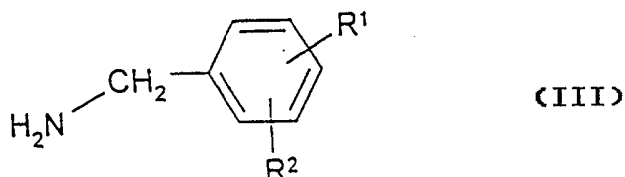
Podstatou vynálezu jsou proto sloučeniny obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam.

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam a jejich soli spočívá podle vynálezu v tom, že se

a) sloučenina obecného vzorce II



kde R^3 , R^4 a X mají shora uvedený význam a kde znamená L atom chloru, bromu, hydroxylovou skupinu, skupinu SCH_3 nebo reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu, nechává reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



kde R^1 a R^2 mají shora uvedený význam, nebo

b) se ve sloučenině obecného vzorce I skupina X převádí na jinou skupinu X, přičemž se například esterová skupina hydrolyzuje na COOH -skupinu nebo se COOH -skupina převádí na amidovou nebo kyanoskupinu,

a/nebo se sloučenina obecného vzorce I převádí na svojí sůl.

Solváty se míní adiční produkty sloučenin obecného vzorce I s molekulami inertních rozpouštědel, které se vytvářejí v dů-

27.02.02

sleku vzájemných přitažlivých sil. Solváty jsou například monohydráty nebo dihydráty nebo alkoholáty.

Jednotlivé symboly R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X a L mají u obecných vzorců I, II a III uvedený význam, pokud není vysloveně uvedeno jinak.

Symbol A znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku. V uvedených obecných vzorcích je alkylová skupina s výhodou nerozvětvená a má 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku a s výhodou to je skupina methylová, ethylová nebo propylová, dále s výhodou skupina isopropylová, butylová, isobutylová, sek-butylová nebo terc-butylová, avšak také n-pentylová, neopentylová, isopentylová nebo hexylová skupina.

Symbol X znamená jednou skupinou R^8 substituovanou skupinu R^5 , R^6 nebo R^7 .

Symbol R^5 znamená lineární nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, přičemž je touto alkylenovou skupinou s výhodou například methylenová, ethylenová, propylenová, isopropylenová, butylenová, isobutylenová, sek-butylenová, pentylenová, 1-, 2- nebo 3-methylbutylenová, 1,1-, 1,2- nebo 2,2-dimethylpropylenová, 1-ethylpropylenová, hexylenová, 1-, 2-, 3- nebo 4-methylpentylenová, 1,1-, 1,2-, 1,3- 2,2-, 2,3- nebo 3,3-dimethylbutylenová, 1- nebo 2-ethylbutylenová, 1-ethyl-1-methylpropylenová, 1-ethyl-2-methylpropylenová, 1,1,2- nebo 1,2,2-trimethylpropylenová, lineární nebo rozvětvená heptylenová, oktylenová, nonylenová nebo decylenová skupina. Symbol R^5 znamená dále skupinu but-2-enylenovou nebo hex-3-enylenovou. S výhodou může být jedna CH_2 -skupina nahrazena ve skupině R^5 atomem kyslíku. Zcela významně znamená však R^5 skupinu ethylenovou, propylenovou, butylenovou nebo $-CH_2-O-CH_2-$ skupinu.

Symbol R^6 znamená cykloalkylalkylenovou skupinu s 5 až 12 atomy uhlíku, s výhodou například skupinu cyklopentylmethylenovou, cyklohexylmethylenovou, cyklohexylethylenovou, cyklohexylpropylenovou nebo cyklohexylbutylenovou skupinu. Symbol R^6 znamená také cykloalkylovou skupinu s výhodou s 5 až 7 atomy uhlíku například skupinu cyklopentyllovou, cyklohexylovou nebo cykloheptylovou skupinu.

Hal znamená s výhodou atom fluoru, chloru nebo bromu avšak také atom jodu.

Skupiny R^1 a R^2 mohou být stejné nebo různé a jsou s výhodou v poloze 3 nebo 4 fenylového kruhu. Znamenají například na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, skupinu hydroxylovou, atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, nebo spolu dohromady alkylenovou skupinu, například skupinu propylenovou, butylenovou nebo pentylenovou, dále také ethylenoxyskupinu, methylen-dioxyskupinu nebo ethylen-dioxyskupinu. S výhodou znamenají také vždy alkoxyskupinu, jako například methoxyskupinu, ethoxyskupinu nebo propoxyskupinu.

Symbol R^8 znamená s výhodou například skupinu $COOH$, $COOA$, například $COOCH_3$ nebo $COOC_2H_5$, $CONH_2$, $CON(CH_3)_2$, $CONHCH_3$ nebo CN , zvláště skupinu $COOH$ nebo $COOA$.

Skupiny, které se v obecných vzorcích vyskytují několikrát, mohou být na sobě nezávisle stejné nebo odlišné.

Vynález se tedy týká zvláště sloučenin obecného vzorce I, ve kterých alespoň jeden ze symbolů má shora uvedený výhodný význam. Některými výhodnými skupinami sloučenin obecného vzorce I jsou následující sloučeniny dílčích vzorců Ia až If, kde zvláště neuvedené symboly mají význam uvedený u obecného vzorce I, přičemž však znamená v obecných vzorcích:

- Ia X skupinou COOH, COOA, CONH₂, CONA₂, CONHA nebo CN substituovanou skupinu R⁵, fenylovou nebo fenylmethylovou skupinu;
- Ib R¹ a R² spolu dohromady skupinu alkylenovou se 3 až 5 atomy uhlíku, skupinu -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- nebo -O-CH₂-CH₂-O-,
X skupinou COOH, COOA, CONH₂, CONA₂, CONHA nebo CN substituovanou skupinu R⁵, fenylovou nebo fenylmethylovou skupinu;
- Ic R¹ a R² na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, OH, OA nebo Hal, nebo
R¹ a R² spolu dohromady skupinu alkylenovou se 3 až 5 atomy uhlíku, skupinu -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- nebo -O-CH₂-CH₂-O-,
X skupinou COOH, COOA, CONH₂, CONA₂, CONHA nebo CN substituovanou skupinu R⁵, fenylovou nebo fenylmethylovou skupinu;
- Id R¹ a R² na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, OH, OA nebo Hal, nebo
R¹ a R² spolu dohromady skupinu alkylenovou se 3 až 5 atomy uhlíku, skupinu -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- nebo -O-CH₂-CH₂-O-,
X skupinou R⁸ substituovanou alkylenovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, cyklohexylovou, fenylovou nebo fenylmethylovou skupinu,
R³ alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
R⁴ alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
R⁸ skupinu COOH nebo COOA,
A alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu;
- Ie R¹ a R² na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, OH, OA

27.00.00

nebo Hal, nebo

R¹ a R² spolu dohromady skupinu alkylenovou se 3 až 5 atomy uhlíku, skupinu -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- nebo -O-CH₂-CH₂-O-,

R³ alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R⁴ alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

X skupinu -(CH₂)₂₋₅-R⁸, 4-R⁸-cyklohexylovou, 4-R⁸-fenylovou nebo 4-(R⁸-methyl)fenylovou skupinu;

If R¹ a R² na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, OH, OA nebo Hal, nebo

R¹ a R² spolu dohromady skupinu alkylenovou se 3 až 5 atomy uhlíku, skupinu -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- nebo -O-CH₂-CH₂-O-,

R³ alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R⁴ alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

X skupinu -(CH₂)₂₋₅-R⁸, přičemž jedna CH₂-skupina je popřípadě nahrazena atomem kyslíku, 4-R⁸-cyklohexylovou, 4-R⁸-fenylovou nebo 4-(R⁸-methyl)-fenylovou skupinu,

R⁸ skupinu COOH nebo COOA.

Sloučeniny obecného vzorce I a výchozí látky pro jejich přípravu se připravují o sobě známými způsoby, které jsou popsány v literatuře (například ve standardních publikacích jako Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart), a to za reakčních podmínek, které jsou pro jmenované reakce známy a vhodné. Přitom se může také používat o sobě známých, zde blíže nepopisovaných variant.

Ve sloučeninách obecného vzorce II nebo III mají R¹, R², R³, R⁴ a X shora uvedený význam, zvláště shora uvedený výhodný význam.

Pokud L znamená reaktivní esterifikovanou hydroxylovou

27.02.02

skupinu, znamená s výhodou alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (zvláště methylsulfonyloxyskupinu) nebo arylsulfonyloxyskupinu s 6 až 10 atomy uhlíku (zvláště fenylsulfonyloxyskupinu nebo p-tolylsulfonyloxyskupinu a dále také 2-naftalensulfonyloxyskupinu).

Sloučeniny obecného vzorce I se s výhodou získají tak, že se nechávají reagovat sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninami obecného vzorce III.

Výchozí látky se popřípadě mohou také vytvářet in situ, to znamená že se z reakční směsi neizolují, nýbrž se reakční směsi ihned používá pro přípravu sloučenin obecného vzorce I. Jinak je také možné provádět reakci postupně.

Sloučeniny obecného vzorce II a III jsou zpravidla známe. Pokud nejsou známe, mohou se připravovat o sobě známými způsoby.

Sloučeniny obecného vzorce II se mohou připravovat způsoby popsanými v literatuře například ze 4-amino-3-alkoxykarbonylpyrazolů cyklizací s nitrily a následnou reakcí produktů cyklizace s oxychloridem fosforečným (Houben Weyl E9b/2).

Reakce sloučenin obecného vzorce II se sloučeninami obecného vzorce III se provádí v přítomnosti nebo v nepřítomnosti inertního rozpouštědla při teplotě přibližně -20 až přibližně 150 °C, s výhodou 20 až 100 °C.

Může být příznivá přísada činidla vázajícího kyselinu, například hydroxidu, uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy nebo jiné soli slabé kyseliny s alkalickým kovem nebo s kovem alkalické zeminy, s výhodou draslíku, sodíku nebo vápníku, nebo přísada organické zásady, jako je například triethylamin, dimethylamin, pyridin

nebo chinolin nebo použití nadbytku aminové složky.

Jakožto inertní rozpouštědla jsou vhodné například uhlovodíky jako hexan, petrolether, benzen, toluen nebo xylen; chlorované uhlovodíky jako trichlorethylen, 1,2-dichlorethan nebo tetrachormethan, chloroform nebo dichlormethan; alkoholy jako methanol, ethanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol nebo terc-butanol; ethery jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran (THF) nebo dioxan; glykoethery jako ethylenglykolmonomethylether nebo ethylenglykolmonoethylether (methylglykol nebo ethylglykol), ethylenglykoldimethylether (diglyme); ketony jako aceton nebo butanon; amidy jako acetamid, dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon, dimethylformamid (DMF); nitrily jako acetonitril; sulfoxidy jako dimethylsulfoxid (DMSO); nitrosloučeniny jako nitromethan nebo nitrobenzen; estery jako ethylacetát; nebo směsi těchto rozpouštědel.

Je také možné, ve sloučenině obecného vzorce I převádět skupinu symbolu X na jinou skupinu symbolu X, například tak, že se esterová skupina nebo kyanoskupina hydrolyzuje na skupinu COOH. Esterová skupina se může například hydroxidem sodným nebo hydroxidem draselným ve vodě, v systému voda-tetrahydrofuran nebo voda-dioxan zmýdelňovat při teplotě 0 až 100 °C.

Karboxylové kyseliny se mohou například reakcí s thionylchloridem převádět na odpovídající chloridy karboxylové kyseliny, které lze převádět na amidy kyselin. Odštěpením vody o sobě známým způsobem se z těchto amidů získají karbonitrily.

Kyselina obecného vzorce I se může zásadou převádět na příslušnou adiční sůl se zásadou například reakcí ekvivalentního množství kyseliny a zásady v inertním rozpouštědle, jako je například ethanol a následným odpařením. Pro tuto reakci přicházejí v úvahu zvláště zásady poskytující fyziologicky přijatelné soli.

Tak se mohou kyseliny obecného vzorce I převádět zásadou (například hydroxidem nebo uhličitánem sodným nebo draselným) na odpovídající kovové soli, zvláště na soli s alkalickým kovem nebo s kovem alkalické zeminy nebo na odpovídající amoniové soli. Pro tuto reakci přicházejí v úvahu zvláště také organické zásady, poskytující fyziologicky přijatelné soli například ethanolamin.

Na druhé straně zásada obecného vzorce I se může kyselinou převádět na příslušnou adiční sůl s kyselinou, například reakcí ekvivalentního množství zásady a kyseliny v inertním rozpouštědle, jako je například ethanol a následným odpařením rozpouštědla. Pro tuto reakci přicházejí v úvahu zvláště kyseliny, které poskytují fyziologicky přijatelné soli. Může se používat anorganických kyselin, jako jsou kyselina sírová, dusičná, halogenovodíkové kyseliny, jako chlorovodíková nebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, jako kyselina ortofosforečná, sulfaminová kyselina a organické kyseliny, zvláště alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické nebo heterocyklické jednosytné nebo několikasytné karboxylové, sulfonové nebo sírové kyseliny, jako jsou kyselina mravenčí, octová, propionová, pivalová, diethyloctová, malonová, jantarová, pimelová, fumarová, maleinová, mléčná, vinná, jablečná, citronová, glukonová, askorbová, nikotinová, isonikotinová, methansulfonová, ethansulfonová, ethandisulfonová, 2-hydroxyethansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, naftalenmonosulfonová a naftalendisulfonová a laurylsírová kyselina. Soli s fyziologicky nevhodnými kyselinami, například pikrátů, se může používat k izolaci a/nebo k čištění sloučenin obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné soli se mohou používat pro výrobu farmaceutických prostředků, zvláště nechemickou cestou. Za tímto účelem se mohou převádět na vhodnou dávkovací formu s alespoň jedním pevným nebo kapalným a/nebo polokapalným nosičem nebo pomocnou látkou

a popřípadě ve směsi s jednou nebo s několika jinými účinnými látkami.

Podstatou vynálezu jsou také léčiva obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné soli jakožto brzdiče fosfodiesterázy V.

Podstatou vynálezu jsou také farmaceutických prostředky obsahující alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I, a/nebo její fyziologicky přijatelnou sůl.

Těchto prostředků podle vynálezu se může používat jakožto léčiv v humánní a ve veterinární medicíně. Jakožto nosiče přicházejí v úvahu anorganické nebo organické látky, které jsou vhodné pro enterální (například orální) nebo pro parenterální nebo topické podávání a které nereagují se sloučeninami obecného vzorce I, jako jsou například voda, rostlinné oleje, benzylalkoholy, alkylenglykoly, polyethylenglykoly, glycerintriacetát, želatina, uhlohydráty, jako laktóza nebo škroby, stearát hořečnatý, mastek a vazelina. Pro orální použití se hodí zvláště tablety, pilulky, dražé, kapsle, prášky, granuláty, sirupy, šťávy nebo kapky, pro rektální použití čípky, pro parenterální použití roztoky, zvláště olejové nebo vodné roztoky, dále suspenze, emulze nebo implantáty, pro topické použití masti, krémy nebo pudry. Sloučeniny podle vynálezu se také mohou lyofilizovat a získaných lyofilizátů se může například používat pro přípravu vstřikovatelných prostředků. Prostředky se mohou sterilovat a/nebo mohou obsahovat pomocné látky, jako jsou kluzná činidla, konzervační, stabilizační činidla a/nebo smáčedla, emulgátory, soli k ovlivnění osmotického tlaku, pufrů, barviva, chuťové přísady a/nebo ještě jednu další nebo ještě několik dalších účinných látek, jako jsou například vitaminy.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky příja-

telné soli se mohou používat k ošetřování nemocí, při kterých vede zvýšení hladiny cykloguanosinmonofosfátu (cGMP) k brzdění nebo k zabránění zánětu a svalového napětí. Sloučeniny podle vynálezu jsou obzvláště vhodné k ošetřování nemocí krevního oběhu a k ošetřování a/nebo terapii poruch potence.

Sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu se zpravidla používá v dávkách přibližně 1 až 500 mg, zvláště 5 až 100 mg na dávkovací jednotku. Denní dávka je s výhodou přibližně 0,02 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti. Určitá dávka pro každého jednotlivého jedince závisí na nejrůznějších faktorech, například na účinnosti určité použité sloučeniny, na stáří, tělesné hmotnosti, všeobecném zdravotním stavu, pohlaví, stravě, na okamžiku a cestě podání, na rychlosti vylučování, na kombinaci léčiv a na závažnosti ošetřovaného onemocnění. Výhodné je orální podávání.

Vynález objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení. Teploty se uvádějí vždy ve stupních Celsia. Výraz "zpracování obvyklým způsobem" v následujících příkladech praktického provedení znamená:

Popřípadě se přidává voda, popřípadě podle konstituce konečného produktu se hodnota pH nastavuje na 2 až 10, reakční směs se extrahuje ethylacetátem nebo dichlormethanem, provádí se oddělení, vysušení organické fáze síranem sodným, odpaření a čištění chromatografií na silikagelu a/nebo krystalizací.

Hmotová spektrometrie (MS): EI (elektronový ráz-ionizace) M^+
FAB (bombardování rychlým atomem) $(M+H)^+$

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Míchají se 3 g methylesteru 3-[7-chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]propionové kyseliny a 1,9 g 3-chlor-4-methoxybenzylamin u ("A") v 50 ml dimethylformam (DMF) v přítomnosti uhličitanu draselného po dobu 12 hodin při teplotě 60 °C. Rozpouštědlo se odfiltruje a zbytek se zpracuje obvyklým způsobem. Získá se 4,6 g methylesteru 3-[7-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]propionové kyseliny jakožto bezbarvý olej.

Podobně se získá reakcí "A"

s methylesterem 2-[7-chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]octové kyseliny
methylester 2-[7-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]octové kyseliny;

Podobně se získá reakcí 3,4-methylenedioxybenzylaminu s methylesterem 3-[7-chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]propionové kyseliny
methylester 3-[7-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]propionové kyseliny;

Podobně se získá reakcí "A"

s methylesterem 4-[7-chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]másečné kyseliny
methylester 4-[7-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]másečné kyseliny;

Podobně se získá reakcí 3,4-methylenedioxybenzylaminu s methylesterem 4-[7-chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]másečné kyseliny
methylester 4-[7-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-1-methyl-3-

27.02.00

-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]másečné kyseliny

Podobně se získá reakcí "A"

s methylesterem 5-[7-chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo-
[4,3-d]pyrimidin-5-yl]valerové kyseliny

methylester 5-[7-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-1-methyl-3-
-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]valerové kyseliny;

Podobně se získá reakcí 3,4-methylenedioxybenzylaminu
s methylesterem 5-[7-chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo-

[4,3-d]pyrimidin-5-yl]valerové kyseliny

methylester 5-[7-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-1-methyl-3-
-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]valerové kyseliny;

Podobně se získá reakcí "A"

s methylesterem 7-[7-chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo-
[4,3-d]pyrimidin-5-yl]heptanové kyseliny

methylester 7-[7-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-1-methyl-3-
-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]heptanové kyseliny;

Podobně se získá reakcí 3,4-methylenedioxybenzylaminu
s methylesterem 7-[7-chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo-

[4,3-d]pyrimidin-5-yl]heptanové kyseliny

methylester 7-[7-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-1-methyl-3-
-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]heptanové kyseliny;

Podobně se získá reakcí "A"

s methylesterem 2-[4-(7-chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo-
[4,3-d]pyrimidin-5-yl)cyklohex-1-yl]octové kyseliny

methylester 2-[4-[7-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-1-methyl-3-
-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]cyklohex-1-yl]octové
kyseliny;

Podobně se získá reakcí 3,4-methylenedioxybenzylaminu

s methylesterem 2-[4-(7-chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo-

[4,3-dlpyrimidin-5-yl]cyklohex-1-yl)octové kyseliny
methylester 2-{4-[7-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-1-methyl-3-
-propyl-1H-pyrazolo[4,3-dlpyrimidin-5-yl]cyklohex-1-yl)octové
kyseliny;

Podobně se získá reakcí benzylaminu

s methylesterem 3-[7-chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo-
[4,3-dlpyrimidin-5-yl]propionové kyseliny
methylester 3-[7-benzylamino-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo-
[4,3-dlpyrimidin-5-yl]propionové kyseliny;

s methylesterem 4-[7-chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo-
[4,3-dlpyrimidin-5-yl]másečné kyseliny
methylester 4-[7-benzylamino-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo-
[4,3-dlpyrimidin-5-yl]másečné kyseliny;

s methylesterem 5-[7-chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo-
[4,3-dlpyrimidin-5-yl]valerové kyseliny
methylester 5-[7-benzylamino-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo-
[4,3-dlpyrimidin-5-yl]valerové kyseliny;

Podobně se získá reakcí "A"

s methylesterem 4-[7-chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo-
[4,3-dlpyrimidin-5-yl]cyklohexankarboxylové kyseliny
methylester 4-[7-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-1-methyl-3-
-propyl-1H-pyrazolo[4,3-dlpyrimidin-5-yl]cyklohexankarboxylové
kyseliny

a reakcí 3,4-methylenedioxybenzylaminu

s methylesterem 4-[7-chlor-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo-
[4,3-dlpyrimidin-5-yl]cyklohexankarboxylové kyseliny
methylester 4-[7-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-1-methyl-3-
propyl-1H-pyrazolo[4,3-dlpyrimidin-5-yl]cyklohexankarboxylové

27.02.02

kyseliny.

Příklad 2

Rozpustí se 4,3 g methylesteru 3-[7-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]propionové kyseliny ve 30 ml tetrahydrofuranu (THF) a po přidání 10 ml 10% hydroxidu sodného se míchá po teplotě 60 °C. Po přidání 10% kyseliny chlorovodíkové se vy-
padlé krystaly oddělí a překrystalují se z methanolu. Získá se 3,7 g 3-[7-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]propionové kyseliny o teplotě tání 178 °C.

Po odpaření ekvivalentního množství methanolového drasel-
ného louhu se získá draselná sůl kyseliny v podobě amorfního
prášku.

Podobně se získají z esterů uvedených v příkladu 1 násle-
dující sloučeniny:

2-[7-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-
-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]octová kyselina,

3-[7-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-
-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]propionová kyselina,

4-[7-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-
-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]máselná kyselina, teplota
tání 152 °C,

4-[7-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-
-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]máselná kyselina, teplota
tání 172 °C,

5-[7-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-

27.02.00

-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]valerová kyselina, teplota tání 159 °C,

5-[7-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]valerová kyselina, ethanolaminová sůl teplota tání 160 °C,

7-[7-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]heptanová kyselina,

7-[7-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]heptanová kyselina,

2-{4-[7-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]cyklohex-1-yl}octová kyseliny;

2-{4-[7-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]cyklohex-1-yl}octová kyselina,

3-[7-benzylamino-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]propionová kyselina,

4-[7-benzylamino-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]másečná kyselina,

5-[7-benzylamino-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]valerová kyselina, teplota tání 185 °C,

4-[7-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[7-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]cyklohexankarboxylová kyselina.

Podobně se získají následující sloučeniny:

5-[7-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-1-methyl-3-isopropyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]valerová kyselina, cyklohexylaminová sůl, teplota tání 148 °C,

4-[7-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-1-methyl-3-ethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]máselná kyselina, teplota tání 176 °C,

4-[7-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-1-methyl-3-ethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]máselná kyselina, teplota tání 187 °C,

4-[7-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]máselná kyselina, teplota tání 206 °C,

4-[7-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]máselná kyselina, teplota tání 177 °C,

4-[7-benzylamino-1-methyl-3-ethyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]máselná kyselina, teplota tání 208 °C,

4-[7-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-1-methyl-3-methyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]máselná kyselina, teplota tání 250 °C,

4-[7-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-1-methyl-3-methyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]máselná kyselina, teplota tání 225 °C,

4-[7-benzylamino-1-methyl-3-methyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]máselná kyselina, teplota tání 201 °C,

27.02.00

5-[7-(4-methoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo-
[4,3-d]pyrimidin-5-yl]valerová kyselina, teplota tání 160 °C,

5-[7-(3-methoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo-
[4,3-d]pyrimidin-5-yl]valerová kyselina, teplota tání 141 °C,

5-[7-(4-chlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]-
pyrimidin-5-yl]valerová kyselina, teplota tání 148 °C,

5-[7-(3-chlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]-
pyrimidin-5-yl]valerová kyselina, teplota tání 151 °C.

Příklad 3

Směs 1,8 g methylesteru 4-[7-chlor-1-methyl-3-propyl-1H-
-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]fenylkarboxylové kyseliny ("B"),
a 1,5 g 3-chlor-4-methoxybenzylaminu ve 20 ml N-methylpyrro-
lidonu se zahříváním udržuje po dobu čtyř hodin na teplotě 110
°C. Po ochlazení se zbytek zpracuje obvyklým způsobem. Získá
se 2,2 g methylesteru 4-[7-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-1-
methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]benzoové ky-
seliny.

Podobně jako podle příkladu 2 se získá z 1,2 g esteru 1,0
g 4-[7-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-py-
razolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]benzoové kyseliny, ethanolaminová
sůl o teplotě tání 139 °C.

Podobně jako podle příkladu 1 se získá reakcí "B" a 3,4-
-methylendioxybenzylaminu
methylester 4-[7-(3,4-methylendioxybenzylamino)-1-methyl-3-
propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]benzoové kyseliny
a z něho esterolýzou
4-[7-(3,4-methylendioxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-py-
razolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]benzoová kyselina.

Podobně se získají

4-[7-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]fenyloctová kyselina, glukaminová sůl o teplotě tání 114 °C.

4-[7-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]fenyloctová kyselina.

Příklad 4

Míchá se 1 ekvivalent 3-[7-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]propionové kyseliny a 1,2 ekvivalentu thionylchloridu po dobu dvou hodin v dichlormethanu. Rozpouštědlo se odstraní a získá se chlorid 3-[7-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]propionové kyseliny. Sloučenina se přenesse do vodného amoniaku, směs se míchá po dobu jedné hodiny a obvyklým zpracováním se získá amid 3-[7-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]propionové kyseliny.

Příklad 5

Rozpustí se 1 ekvivalent dimethylformamidu a 1 ekvivalent oxalylchloridu při teplotě 0 °C v acetonitrilu. Přidá se 1 ekvivalent amidu 3-[7-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]propionové kyseliny. Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny. Obvyklým zpracováním se získá 3-[7-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]propionitril.

Příklad 6

Podobně jako podle příkladu 1, 2 a 3 se získají reakcí

27.02.00

odpovídajícího chlorpyrimidinového derivátu s 3,4-ethylendioxybenzylaminem následující karboxylové kyseliny:

4-[7-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]másečná kyselina,

3-[7-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]propionová kyselina,

5-[7-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]valerová kyselina,

7-[7-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]heptanová kyselina,

2-(4-[7-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]cyklohex-1-yl)octová kyselina,

4-[7-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[7-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]benzoová kyselina,

4-[7-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]fenyloctová kyselina.

Podobně se získají reakcí 3,4-dichlorbenzylaminu následující sloučeniny:

4-[7-(3,4-dichlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]másečná kyselina, teplota tání 209 °C.
3-[7-(3,4-dichlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]propionová kyselina,

27.02.00

5-[7-(3,4-dichlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo-
[4,3-d]pyrimidin-5-yl]valerová kyselina,

7-[7-(3,4-dichlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo-
[4,3-d]pyrimidin-5-yl]heptanová kyselina,

2-(4-[7-(3,4-dichlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo-
[4,3-d]pyrimidin-5-yl]cyklohex-1-yl)octová kyselina,

4-[7-(3,4-dichlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo-
[4,3-d]pyrimidin-5-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[7-(3,4-dichlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo-
[4,3-d]pyrimidin-5-yl]benzoová kyselina,

4-[7-(3,4-dichlorbenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo-
[4,3-d]pyrimidin-5-yl]fenyloctová kyselina.

Podobně se získají reakcí s 3-chlor-4-ethoxybenzylaminem
následující sloučeniny:

4-[7-(3-chlor-4-ethoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-
-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]máselná kyselina,

3-[7-(3-chlor-4-ethoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-
-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]propionová kyselina,

5-[7-(3-chlor-4-ethoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-
-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]valerová kyselina,

7-[7-(3-chlor-4-ethoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-
-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]heptanová kyselina,

2-(4-[7-(3-chlor-4-ethoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-
-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]cyklohex-1-yl)octová kyselina,

27.02.00

4-[7-(3-chlor-4-ethoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[7-(3-chlor-4-ethoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]benzoová kyselina,

4-[7-(3-chlor-4-ethoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]fenyloctová kyselina.

Podobně se získají reakcí s 3-chlor-4-isopropoxybenzylaminem následující sloučeniny:

4-[7-(3-chlor-4-isopropoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]másečná kyselina,

3-[7-(3-chlor-4-isopropoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]propionová kyselina,

5-[7-(3-chlor-4-isopropoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]valerová kyselina,

7-[7-(3-chlor-4-isopropoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]heptanové kyselina,

2-(4-[7-(3-chlor-4-isopropoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]cyklohex-1-yl)octová kyselina,

4-[7-(3-chlor-4-isopropoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[7-(3-chlor-4-isopropoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]benzoová kyselina,

4-[7-(3-chlor-4-isopropoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]fenyloctová kyselina.

Příklad 7

Podobně jako podle příkladu 1 a 2 se získá

[7-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethoxy]octová kyselina, ethanolaminová sůl, teplota tání 138 °C,

Následující příklady blíže objasňují, nijak však neomezuji farmaceutické prostředky podle vynálezu:

Příklad A

Injekční ampulky

Roztok 100 g účinné látky obecného vzorce I a 5 g dinatriumhydrogenfosfátu se ve 3 litrech dvakrát destilované vody upraví 2 N kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6,5, sterilně se filtruje, plní se do injekčních ampulí, za sterilních podmínek se lyofilizuje a sterilně se uzavře. Každá injekční ampulka obsahuje 5 mg účinné látky.

Příklad B

Čípky

Roztaví se směs 20 g účinné látky obecného vzorce I se 100 g sojového lecithinu a 1400 g kakaového másla, vlije se do forem a nechá se ztuhnout. Každý čípek obsahuje 20 mg účinné látky.

Příklad C

Roztok

Připraví se roztok 1 g účinné látky obecného vzorce I a 9,38 g dihydrátu natriumdihydrogenfosfátu, 28,48 g dinatriumhydrogenfosfátu s 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkoniumchlo-

27.02.00

ridu v 940 ml dvakrát destilované vody. Hodnota pH se upraví na 6,8, doplní se na jeden litr a steriluje se ozářením. Tohoto roztoku se může používat například jako očních kapek.

Příklad D

Mast

Smísí se 500 mg účinné látky obecného vzorce I a 99,5 g vaseliny za aseptických podmínek.

Příklad E

Tablety

Směs 1 kg účinné látky obecného vzorce I, 4 kg laktosy, 1,2 kg bramborového škrobu, 0,2 kg mastku a 0,1 kg stearátu hořečnatého se lisuje o sobě známým způsobem na tablety, přičemž každá tableta obsahuje 10 mg účinné látky obecného vzorce I.

Příklad F

Dražé

Podobně jako podle příkladu E se lisují tablety, které se o sobě známým způsobem povléknou povlakem ze sacharosy, bramborového škrobu, mastku, tragantu a barviva.

Příklad G

Kapsle

Plní se 2 kg účinné látky obecného vzorce I do tvrdých želatinových kapslí, přičemž každá kapsle obsahuje 20 mg účinné látky obecného vzorce I.

Příklad H

27.02.00

Ampule

Roztok 1 kg účinné látky obecného vzorce I v 60 litrech dvakrát destilované vody se sterilně zfiltruje, plní se do ampulí, za sterilních podmínek se lyofilizuje a sterilně se uzavře. Každá ampule obsahuje 10 mg účinné látky.

Příklad I

Inhalační sprej

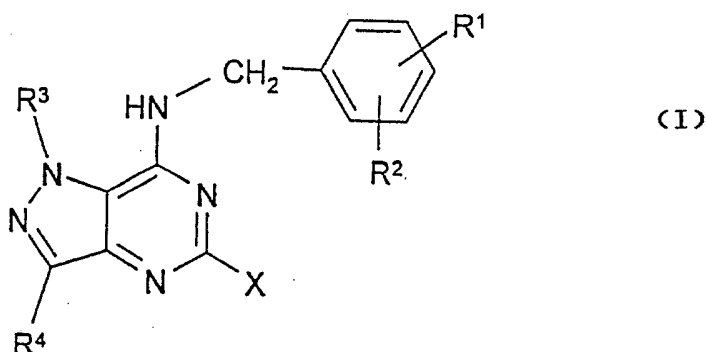
Rozpustí se 14 g účinné látky obecného vzorce I v 10 l isotonického roztoku chloridu sodného a plní se do běžných obchodních nádob pro stříkání s pumpovým mechanismem. Roztok se může stříkat do úst nebo do nosu. Každý střík (přibližně 0,1 ml) odpovídá dávce přibližně 0,14 mg.

Průmyslová využitelnost

Použití derivátu thienopyrimidinu a jeho fyziologicky přijatelných solí a solvátů pro výrobu farmaceutických prostředků k ošetřování nemocí krevního oběhového systému a k ošetřování a/nebo terapii poruch potence.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Derivát thienopyrimidinu obecného vzorce I



kde znamená

R^1 , R^2 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, OA, hydroxylovou skupinu nebo Hal, nebo

R^1 a R^2 spolu dohromady také skupinu alkylenovou se 3 až 5 atomy uhlíku, $-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ nebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,

R^3 , R^4 na sobě nezávisle atom vodíku nebo skupinu A,

X jednou skupinou R^8 substituovanou skupinu R^5 , R^6 nebo R^7 ,

R^5 lineární nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, přičemž jsou popřípadě jedna nebo dvě skupiny CH_2 nahrazeny skupinami $-CH=CH-$, atomem kyslíku, síry nebo skupinou SO,

R^6 skupinu cykloalkylovou nebo cykloalkylalkylenovou s 5 až 12 atomy uhlíku,

R^7 skupinu fenylovou nebo fenylmethylovou,

R⁸ skupinu COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂ nebo CN,

A alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu a

a jeho fyziologicky přijatelné soli a solváty.

2. Derivát thienopyrimidinu obecného vzorce I podle nároku 1 ze souboru zahrnujícího

a) 5-[7-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]pentanovou kyselinu,

b) 4-[7-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]benzoovou kyselinu,

c) 4-[7-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]máselnou kyselinu,

d) 5-[7-(benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]pentanovou kyselinu,

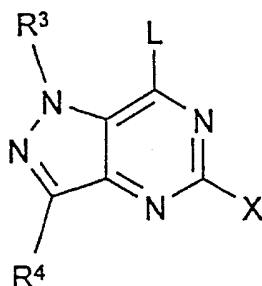
e) [7-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]methoxy]octovou kyselinu,

a jeho fyziologicky přijatelné soli a solváty.

3. Způsob přípravy sloučenin podle nároku 1 obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam a jejich solí v y z n a č u j í c í s e t í m, že se

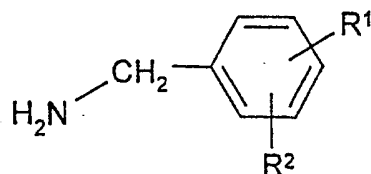
a) sloučenina obecného vzorce II

27.02.02



(II)

kde R^3 , R^4 a X mají shora uvedený význam a kde znamená L atom chloru, bromu, hydroxylovou skupinu, skupinu SCH_3 nebo reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu, nechává reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



(III)

kde R^1 a R^2 mají shora uvedený význam, nebo

b) se ve sloučenině obecného vzorce I skupina X převádí na jinou skupinu X, přičemž se například esterová skupina hydrolyzuje na $COOH$ -skupinu nebo se $COOH$ -skupina převádí na amidovou nebo kyanoskupinu,

a/nebo se sloučenina obecného vzorce I převádí na svoji sůl.

4. Způsob výroby farmaceutických prostředků, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo její fyziologicky přijatelná sůl zpracovává s alespoň jedním pevným, kapalným nebo polokapalným nosičem nebo pomocnou látkou na vhodnou dávkovací formu.

5. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje jako účinnou látku alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo její fyziologicky přijatelné soli a solváty.

6. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 a jejich fyziologicky přijatelné soli a solváty k ošetřování nemocí

27.02.00

krevního oběhového systému a k ošetřování a/nebo terapii poruch potence.

7. Léčivo obecného vzorce I podle nároku 1 a jeho fyziologicky přijatelné soli a solváty jakožto brzdíč fosfodiesterázy.

8. Použití sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí a solvátů pro výrobu léčiva.

9. Použití sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo jejich fyziologicky vhodných solí a solvátů pro výrobu léčiva k ošetřování nemocí krevního oběhového systému a k ošetřování a/nebo terapii poruch potence.