

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19) ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 19.11.1998

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 28.11.1997

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1997/19752952

(33) Země priority: DE

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 16.01.2002
(Věstník č. 1/2002)

(86) PCT číslo: PCT/EP98/07436

(87) PCT číslo zveřejnění: WO99/28325

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 1962

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 495/04

A 61 K 31/505

A 61 P 9/00

A 61 P 15/10

/(C 07 D 495/04, C 07 D 333:00, C 07 D 239:00)

(71) Přihlašovatel:

MERCK PATENT GMBH, Darmstadt, DE;

(72) Původce:

Jonas Rochus, Darmstadt, DE;
Kluxen Franz-Werner, Darmstadt, DE;
Schelling Pierre, Mühlthal, DE;
Christadler Maria, Rödermark, DE;

(74) Zástupce:

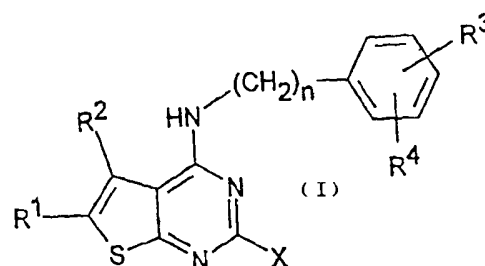
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(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 a R^2 na sobě nezávisle H, A nebo Hal, a jeden z R^1 a R^2 má vždy jiný význam než H a R^1 a R^2 také spolu dohromady znamenají $C_{3,5}$ alkylen, R^3 a R^4 na sobě nezávisle H, A, OA nebo Hal nebo R^3 a R^4 také spolu dohromady $C_{3,5}$ alkylen, -O-CH₂-CH₂-O-CH₂-O-, nebo -O-CH₂-CH₂-O-, X skupinu R^5 nebo R^6 substituovanou skupinou R^7 , R^5 C_{1-10} alkylen, přičemž jedna nebo dvě CH₂ jsou popřípadě nahrazeny skupinou -CH=CH- nebo znamená skupinu -C₆H₄-(CH₂)_m-, R^6 cykloC₆, R^7 COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂ nebo CN, A C_{1-6} alkyl, Hal F, Cl, Br nebo J, m 1 nebo 2 a n 0, 1, 2 nebo 3 a jeho fyziologicky přijatelné soli inhibují fosfodiesterázu V a jsou proto vhodné pro ošetřování nemocí kardiovaskulárního systému a pro ošetřování a/nebo terapii poruch potence.



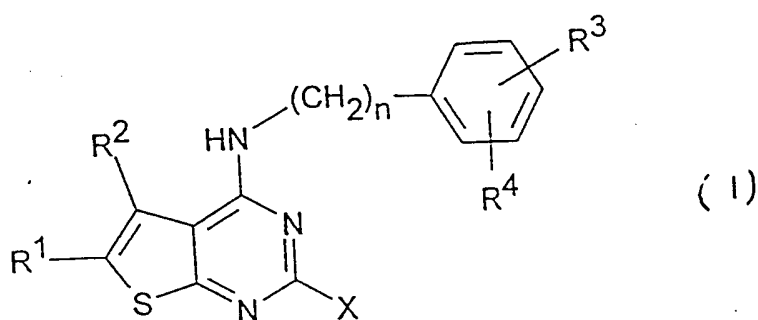
- 1. 28.05.00
2001-1962

01-1057-00-Ma

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

Oblast techniky

Vynález se týká derivátu thienopyrimidinu obecného vzorce I



kde znamená

R^1 a R^2 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A nebo Hal, a jeden ze symbolů R^1 a R^2 má vždy jiný význam než atom vodíku a

R^1 a R^2 také spolu dohromady znamenají alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku,

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

R^3 a R^4 také spolu dohromady znamenají alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, skupinu $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$, nebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,

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

R^5 alkylenovou skupinu se 1 až 10 atomy uhlíku s lineár-

ním nebo s rozvětveným řetězcem, přičemž jedna nebo dvě methylenové skupiny jsou popřípadě nahrazeny skupinou $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo znamená skupinu $-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_m-$,

R⁶ cykloalkylalkylenovou skupinu se 6 až 12 atomy uhlíku,

R⁷ skupinu COOH , COOA , CONH_2 , CONHA , $\text{CON}(\text{A})_2$ nebo CN ,

A alkylovou skupinu se 1 až 6 atomy uhlíku,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

m číslo 1 nebo 2 a

n číslo 0, 1, 2 nebo 3 a

a jeho fyziologicky přijatelné soli.

Dosavadní stav techniky

Deriváty pyrimidinu jsou známy například z evropského patentového spisu číslo EP 201188 nebo 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 shora uvedené sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli mají při dobré snášenlivosti hodnotné farmakologické vlastnosti.

Obzvláště vykazují specifickou inhibici cGMP-fosfodies-

terázy (PDE V).

Chinazoliny vykazující aktivitu brzdící cGMP-fosfodiesterázu jsou v literatuře popsány (například J. Med. Chem. 36, str. 3765, 1993 a tamžéž 37, str. 2106, 1994).

Biologická aktivita sloučenin obecného vzorce I se může doložit způsoby, které jsou popsány například ve světovém patentovém spise číslo WO 93/06104. Afinity sloučenin podle vynálezu pro cGMP-fosfodiesterázu a cAMP-fosfodiesterázu se posuzuje pod jejich zjištěné hodnoty IC₅₀ (koncentrace inhibitoru potřebná pro dosažení 50% inhibice enzymatické aktivity).

Pro stanovení se používá o sobě známými způsoby izolovaných enzymů (například W.J. Thompson a kol., Biochem. 10, str. 311, 1971). Pro provádění testů se může používat modifikovaného přetržitého způsobu ("batch" způsobu), který popsal W.J. Thompson a M.M. Appelman (Biochem. 18, str. 5228, 1979).

Sloučeniny jsou vhodné pro ošetřování nemocí srdečního krevního oběhu, zvláště pro ošetřování nedostatečnosti srdce a pro ošetřování a/nebo terapii poruch potence (erekční dysfunkce).

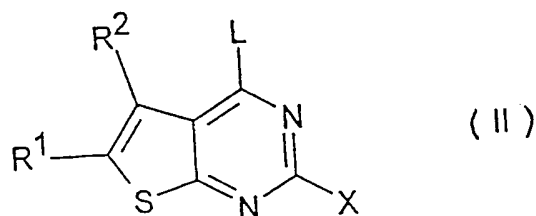
Použití substituovaných pyrazolopyrimidinonů pro ošetřování impotence je popsáno například ve světovém patentovém spise číslo WO 94/28902.

Sloučeniny podle vynálezu jsou účinné jako inhibitory fenylefrinem navozené kontrakce zaječích corpus cavernosum preparátů. Toto biologické působení lze 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.

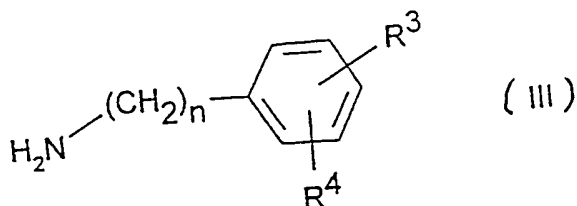
Sloučeniny obecného vzorce I se mohou používat jako účinné látky léčiv v humánní a ve veterinární medicíně. Kromě toho se mohou používat jako meziprodukty pro výrobu dalších farmaceuticky účinných látek.

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

a) se sloučenina obecného vzorce II



kde R^1 , R^2 a X mají shora uvedený význam a L znamená atom chloru, bromu, hydroxylovou skupinu nebo skupinu SCH_3 nebo reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu, nechává reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



kde R^3 , R^4 a n mají shora uvedený význam, nebo

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

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

Jednotlivé symboly R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X, L a n v obecných vzorcích I, II a III mají vždy níže uvedený význam, pokud není výslovně uvedeno jinak.

V obecném vzorci I znamená symbol A alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku s výhodou s nerozvětveným řetězcem, která má 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku, a s výhodou znamená skupinu methylovou ethylovou nebo propylovou, dále s výhodou skupinu isopropylovou, butylovou, isobutylovou, sek.-butylovou, terc.-butylovou, avšak také skupinu n-pentylovou, neopentylovou, isopentylovou nebo hexylovou skupinu.

Symbol X skupinu R^5 nebo R^6 substituovanou skupinou R^7 .

Symbol R^5 znamená alkylenovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku s lineárním nebo s rozvětveným řetězcem, s výhodou s 1 až 8 atomy uhlíku, jako jsou s výhodou skupina 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 skupina heptylenová, oktylenová, nonylenová nebo decylenová. Symbol R^5 znamená dále například skupinu but-2-enylenovou nebo hex-3-enylenovou.

Symbol R^6 znamená cykloalkylalkylenovou skupinu se 6 až 12 atomy uhlíku, jsou s výhodou například skupina cyklopentylmethylenová, cyklohexylmethylenová, cyklohexylethylenová, cyklohexylpropylenová a cyklohexylbutylenová skupina.

Ze symbolů R^1 a R^2 znamená jeden s výhodou atom vodíku a druhý s výhodou skupinu propylovou nebo butylovou, zvláště

s výhodou však skupinu ethylovou nebo methylovou. Dále znamenají R^1 a R^2 také spolu dohromady skupinu propylenovou, butylenovou nebo pentylenovou.

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

Symbolsy R^3 a R^4 znamenají vždy stejnou nebo odlišnou skupinu s výhodou v poloze 3 nebo 4 fenylového jádra. Znamenají například na sobě nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu, atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu nebo také spolu dohromady alkylenovou skupinu, například skupinu propylenovou, butylenovou nebo pentylenovou, dále ethylenoxyskupinu, methylendioxy skupinu nebo ethylendioxyskupinu. S výhodou znamenají také alkoxyskupinu například methoxyskupinu, ethoxyskupinu nebo propoxyskupinu.

Symbol R^7 znamená s výhodou například skupinu COOH , COOCH_3 , COOC_2H_5 , CONH_2 , $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ CONCH_3 nebo CN .

Pokud se některý symbol vyskytuje v obecném vzorci několikrát, má takový symbol na sobě nezávisle stejný nebo odlišný význam.

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 Id, kde zvláště neuvedené symboly mají význam uvedený u obecného vzorce I, přičemž znamená v obecném vzorci

Ia) X skupinou COOH nebo COOA substituovanou skupinu R^5 nebo R^6 ;

Ib) R^1 a R^2 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A nebo Hal,

- příčemž jeden ze symbolů R^1 a R^2 má vždy jiný význam než atom vodíku a
- R^3 a R^4 spolu dohromady alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, skupinu $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$, nebo $-O-CH_2-CH_2-O-$ a
- X skupinou $COOH$ nebo $COOA$ substituovanou skupinu R^5 nebo R^6 ;
- Id) R^1 a R^2 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A nebo Hal, příčemž jeden ze symbolů R^1 a R^2 má vždy jiný význam než atom vodíku a
- R^3 a R^4 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, OA nebo Hal nebo ,
- R^3 a R^4 spolu dohromady alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, skupinu $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$, nebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,
- X skupinou $COOH$ nebo $COOA$ substituovanou skupinu R^5 nebo R^6 a
- n číslo 1 nebo 2;
- Id) R^1 a R^2 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A nebo Hal, příčemž jeden ze symbolů R^1 a R^2 má vždy jiný význam než atom vodíku nebo
- R^1 a R^2 spolu dohromady také alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku,
- R^3 a R^4 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, OA nebo Hal nebo
- R^3 a R^4 spolu dohromady také skupinu $-O-CH_2-O-$,
- X skupinou R^7 substituovanou skupinu R^5 ,
- R^5 alkylenovou skupinu se 1 až 10 atomy uhlíku s lineárním nebo s rozvětveným řetězcem nebo skupinu $-C_6H_4-CH_2-$,
- R^7 $COOH$ nebo $COOA$,
- A alkylovou skupinu se 1 až 6 atomy uhlíku
- Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

m číslo 1 a
n číslo 1 nebo 2.

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 a III mají R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X a n shora uvedený význam, zvláště shora uvedený výhodný význam.

Pokud znamená L reaktivně obměněnou esterifikovanou hydroxylovou skupinu, je to s výhodou alkylsulfonyloxyskupina s 1 až 6 atomy uhlíku (s výhodou methylsulfonyloxyskupina) nebo arylsulfonyloxyskupinu s 6 až 10 atomy uhlíku (s výhodou fenylsulfonyloxyskupina nebo p-tolylsulfonyloxyskupina, dále také 2-naftalensulfonyloxyskupina).

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se mohou s výhodou získat tak, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III.

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

Sloučeniny obecného vzorce II a III jsou zpravidla známé. Pokud nejsou známé, mohou se připravovat o sobě známými způsoby. Sloučeniny obecného vzorce II se mohou například připravovat reakcí s oxychloridem fosforečným ze sloučenin, které jsou

28.05.00

vybudovány z thiofenových derivátů a z esterů alkylenkarboxylových kyselin substituovaných kyanoskupinou (Eur. J. Med. Chem. 23, str. 453, 1988).

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 při teplotě 20 až 100 °C.

Příznivé může být také přidání činidla vázajícího kyselinu, například hydroxidu, uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy nebo jiné soli slabé kyseliny alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, s výhodou draslíku, sodíku nebo cesia, nebo organické zásady, jako je triethylamin, dimethylamin, pyridin nebo chinolin, nebo použití nadbytku aminové složky.

Jakožto inertní rozpouštědla jsou vhodné například uhlovodíky jako hexan, petrolether, benzen, toluen nebo xylén; 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; glykolethery 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; voda nebo směs těchto rozpouštědel.

Je také možné ve sloučenině obecného vzorce I převádět skupinu symbolu X na jinou skupinu symbolu X tím, že se například esterová skupina nebo kyanoskupina hydrolyzuje na sku-

pinu COOH- . Esterová skupina se může zmýdelňovat například roztokem hydroxidu sodného nebo draselného ve vodě, v systému voda-tetrahydrofuran nebo voda-dioxan při teplotě 0 až 100 °C. Karboxylové kyseliny se mohou například thionylchloridem převádět na odpovídající chloridy karboxylové kyseliny, které se mohou převádět na amidy karboxylové kyseliny. 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 zásady a kyseliny v inertním rozpouštědle, jako je například ethanol a následným odpařením rozpouštědla. Pro tuto reakci přicházejí v úvahu zvláště zásady, které poskytují fyziologicky přijatelné soli. Kyselina obecného vzorce I se převádí zásadou (jako je například hydroxid nebo uhličitán sodný nebo draselný) na odpovídající kovovou sůl, zvláště na sůl s alkalickým kovem nebo s kovem alkalické zeminy nebo na odpovídající amoniovou sůl. Pro takovou reakci přicházejí v úvahu také organické zásady, které poskytují fyziologicky přijatelné soli, například ethanolamin.

Naopak se zásada obecného vzorce I 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. Tak se může 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, fumaro-

vá, maleinová, mléčná, vinná, jablečná, citronová, glukonová, askorbová, nikotinová, isonikotinová, methansulfonová, ethansulfonová, ethandisulfonová, 2-hydroxyethansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, naftalenmonosulfonová a naftalendisulfonová a laurylsírová kyselina. Solí s fyziologicky nevhodnými kyselinami, například pikrátů, se může používat k izolaci a/nebo k čištění sloučenin obecného vzorce I.

Vynález se také týká použití sloučenin obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelných solí 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.

Vynález se proto také týká sloučenin obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí jakožto léčiv k brzdění fosfodiesterázy V.

Vynález se také týká farmaceutických prostředků, obsahujících 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 paren-

26.05.00

terální 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 přijatelné soli se mohou podávat pro boj s nemocemi, při kterých vede zvýšení hladiny cGMP (cykloguanosinmonofosfátu) k brzdění nebo ke snížení zánětů a k uvolnění svalového napětí. Obzvláště se sloučeniny podle vynálezu používají k ošetřování nemocí srdečního oběhu a k ošetřování a/nebo k 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 určitého onemocnění, které se léčí. 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:

26.05.00

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

Míchá se 1,9 g methylesteru 3-(4-chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionové kyseliny [získatelné cyklizací methylesteru 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiofen-3-karboxylové kyseliny methylesterem 3-kyanpropionové kyseliny a následnou chlorací systémem oxychlorid fosforečný/dimethylamin] a 2,3 g chlor-4-methoxybenzylaminu ("A") ve 20 ml N-methylpyrrolidonu po dobu pěti hodin při teplotě 110 °C. Rozpouštědlo se odstraní a směs se zpracuje obvyklým způsobem. Získá se 2,6 g methylesteru 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]propionové kyseliny v podobě bezbarvého oleje.

Obdobně se získá reakcí ("A")

s methylesterem 3-(4-chlor-5,6-cyklopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)propionové kyseliny

methylester 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyklopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]propionové kyseliny,

s methylesterem 3-(4-chlor-5,6-cyklohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)propionové kyseliny

methylester 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyklohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]propionové kyseliny,

s methylesterem 3-(4-chlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)propionové kyseliny

methylester 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]propionové kyseliny,

s methylesterem 3-(4-chlor-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)propionové kyseliny

methylester 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]propionové kyseliny,

s methylesterem 3-(4-chlor-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)propionové kyseliny

methylester 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]propionové kyseliny,

s methylesterem 3-(4,6-dichlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionové kyseliny

methylester 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]propionové kyseliny,

s methylesterem 3-(4-chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)octové kyseliny

methylester 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]octové kyseliny,

Obdobně se získá reakcí 3,4-methylenedioxybenzylaminu

s methylesterem 3-(4-chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)propionové kyseliny

methylester 3-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-

tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-
propionové kyseliny,

s methylesterem 3-(4-chlor-5,6-cyklopenteno-[1]-benzothieno-
[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)propionové kyseliny

methylester 3-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6-
cyklopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-
propionové kyseliny,

s methylesterem 3-(4-chlor-5,6-cyklohepteno-[1]-benzothieno-
[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)propionové kyseliny

methylester 3-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6-
cyklohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-
propionové kyseliny,

s methylesterem 3-(4-chlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-
2-yl)propionové kyseliny

methylester 3-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-6-methyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]propionové kyseliny,

s methylesterem 3-(4-chlor-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl)propionové kyseliny

methylester 3-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6-dimethyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]propionové kyseliny,

s methylesterem 3-(4-chlor-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-
2-yl)-propionové kyseliny

methylester 3-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-6-ethyl-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]propionové kyseliny,

s methylesterem 3-(4,6-dichlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
propionové kyseliny

methylester 3-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-6-chlor-
thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]propionové kyseliny,

Obdobně se získá reakcí ("A")

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6,7,8-terahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)máseľné kyseliny

methylester 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)máseľné kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6-cyklopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)máseľné kyseliny

methylester 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyklopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)máseľné kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6-cyklohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)máseľné kyseliny

methylester 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyklohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)máseľné kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)máseľné kyseliny

methylester 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)máseľné kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)máseľné kyseliny

methylester 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)máseľné kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)máseľné kyseliny

methylester 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)máseľné kyseliny,

s methylesterem 4-(4,6-chlor-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)máseľné kyseliny

methylester 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]másečné kyseliny.

Obdobně se získá reakcí 3,4-methylendioxybenzylaminu

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6,7,8-terahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)másečné kyseliny

methylester 4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]másečné kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6-cyklopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)másečné kyseliny

methylester 4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6-cyklopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]másečné kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6-cyklohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)másečné kyseliny

methylester 4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6-cyklohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]másečné kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)másečné kyseliny

methylester 4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]másečné kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)másečné kyseliny

methylester 4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]másečné kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)másečné kyseliny

26.05.00

methylester 4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]másečné kyseliny,

s methylesterem 4-(4,6-dichlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]másečné kyseliny

methylester 4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]másečné kyseliny.

Obdobně se získá reakcí ("A")

s methylesterem 5-(4-chlor-5,6,7,8-terahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny

methylester 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny.

s methylesterem 5-(4-chlor-5,6-cyklopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny

methylester 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyklopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny,

s methylesterem 5-(4-chlor-5,6-cyklohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny

methylester 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyklohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny,

s methylesterem 5-(4-chlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny

methylester 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny,

s methylesterem 5-(4-chlor-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny

26.05.00

methylester 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny,

s methylesterem 5-(4-chlor-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)valerové kyseliny

methylester 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny,

s methylesterem 5-(4,6-dichlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)valerové kyseliny

methylester 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny.

Obdobně se získá reakcí 3,4-methylendioxybenzylaminu

s methylesterem 5-(4-chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)valerové kyseliny

methylester 5-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny,

s methylesterem 5-(4-chlor-5,6,-cyklopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)valerové kyseliny

methylester 5-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6-cyklopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny,

s methylesterem 5-(4-chlor-5,6,-cyklohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)valerové kyseliny

methylester 5-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6-cyklohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny,

s methylesterem 5-(4-chlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)valerové kyseliny

methylester 5-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-6-methyl-

26.05.00

thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny,

s methylesterem 5-(4-chlor-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)valerové kyseliny

methylester 5-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny,

s methylesterem 5-(4-chlor-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)valerové kyseliny

methylester 5-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny,

s methylesterem 5-(4,6-dichlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)valerové kyseliny

methylester 5-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny,

Obdobně se získá reakcí ("A")

s methylesterem 7-(4-chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptanové kyseliny

methylester 7-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptanové kyseliny,

s methylesterem 7-(4-chlor-5,6-cyklopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptanové kyseliny

methylester 7-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyklopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptanové kyseliny,

s methylesterem 7-(4-chlor-5,6-cyklohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptanové kyseliny

methylester 7-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyklohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptanové kyseliny,

28.05.00

s methylesterem 7-(4-chlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)heptanové kyseliny

methylester 7-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptanové kyseliny,

s methylesterem 7-(4-chlor-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)heptanové kyseliny

methylester 7-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptanové kyseliny,

s methylesterem 7-(4-chlor-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)heptanové kyseliny

methylester 7-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptanové kyseliny.

s methylesterem 7-(4,6-dichlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)heptanové kyseliny

methylester 7-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptanové kyseliny.

Obdobně se získá reakcí 3,4-methylendioxybenzylaminu

s methylesterem 7-(4-chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)heptanové kyseliny

methylester 7-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptanové kyseliny,

s methylesterem 7-(4-chlor-5,6-cyklopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)heptanové kyseliny

methylester 7-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6-cyklopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptanové kyseliny,

s methylesterem 7-(4-chlor-5,6-cyklohepteno-[1]-benzothieno-

28.05.00

[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptanové kyseliny

methylester 7-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-cyklohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptanové kyseliny,

s methylesterem 7-(4-chlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptanové kyseliny

methylester 7-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptanové kyseliny,

s methylesterem 7-(4-chlor-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptanové kyseliny

methylester 7-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptanové kyseliny,

s methylesterem 7-(4-chlor-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptanové kyseliny

methylester 7-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptanové kyseliny,

s methylesterem 7-(4,6-dichlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptanové kyseliny

methylester 7-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptanové kyseliny,

Obdobně se získá reakcí ("A")

s methylesterem 2-(4-(4-chlor-5,6,7,8-terahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)cyklohexyl-1-yl)octové kyseliny

methylester 2-(4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-terahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyklohexyl-1-yl)octové kyseliny,

s methylesterem 2-[4-(4-chlor-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)cyklohexyl-1-yl)octové kyseliny

methylester 2-(4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexyl-1-yl)octové kyseliny.

Obdobně se získá reakcí 3,4-methylendioxybenzylaminu

s methylesterem 2-[4-(4-chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)cyklohexyl-1-yl]octové kyseliny

methylester 2-(4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexyl-1-yl)octové kyseliny.

Obdobně se získá reakcí benzylaminu

s methylesterem 3-(4-chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]propionové kyseliny

methylester 3-(4-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]propionové kyseliny.

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]másečné kyseliny

methylester 4-(4-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]másečné kyseliny,

s methylesterem 5-(4-chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny

methylester 5-(4-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]másečné kyseliny

methylester 4-[4-benzylamino-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]másečné kyseliny,

s methylesterem 5-(4-chlor-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-

2-yl]valerové kyseliny

methylester 5-[4-benzylamino-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny.

Příklad 2

Rozpustí se 2,2 g methylesteru 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]propionové kyseliny ve 20 ml ethylenglykolmonomethyletheru a po přidání 10 ml 32% roztoku hydroxidu sodného se míchá po dobu pěti hodin při teplotě 110 °C. Po přidání 20% kyseliny chlorovodíkové se směs extrahuje dichlormethanem. Přísadou petroletheru se získá 2,0 g 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]propionové kyseliny o teplotě tání 229 °C. Vysrážené krystaly se rozpustí ve 30 ml isopropanolu a nechají se reagovat s 0,5 g ethanolaminu. Po vykrystalování se získá 1,35 g ethanolaminové soli 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]propionové kyseliny o teplotě tání 135 °C.

Obdobně se získají z esterů uvedených v příkladu 1 následující karboxylové kyseliny:

3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyklopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]propionová kyselina,

3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyklohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]propionová kyselina,

3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]propionová kyselina,

3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-methylthieno-

[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]propionová kyselina,

3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]propionová kyselina,

3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]propionová kyselina,

ethanolaminová sůl 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-octové kyseliny, o teplotě tání 126 °C,

3-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]propionová kyselina,

3-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6,-cyklopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]propionová kyselina,

3-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6,-cyklohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]propionová kyselina,

3-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]propionová kyselina,

3-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]propionová kyselina,

3-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]propionová kyselina,

3-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]propionová kyselina,

4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-máselná kyselina,

4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyklopenteno-[1]-

benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]másečná kyselina,

4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyklohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]másečná kyselina,

ethanolaminová sůl 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]másečné kyseliny,
o teplotě tání 142 °C,

4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]másečná kyselina,

ethanolaminová sůl 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]másečné kyseliny,
o teplotě tání 170 °C,

4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]másečná kyselina,

ethanolaminová sůl 4-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]másečné kyseliny, o teplotě tání 114 °C

4-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-cyklopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]másečná kyselina,

4-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-cyklohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]másečná kyselina,

ethanolaminová sůl 4-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]másečné kyseliny,
o teplotě tání 170 °C,

4-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]másečná kyselina,

4-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]másečná kyselina,

4-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]másečná kyselina,

5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerová kyselina,
o teplotě tání 165 °C, ethanolaminová sůl o teplotě tání 112 °C,

5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyklopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerová kyselina,

5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyklohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerová kyselina,

ethanolaminová sůl 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny,
o teplotě tání 156 °C,

5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerová kyselina,

ethanolaminová sůl 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny,
o teplotě tání 156 °C,

5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerová kyselina,

5-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerová kyselina,

5-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-cyklopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerová kyselina.

5-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-cyklohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerová kyselina.

ethanolaminová sůl 5-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny, o teplotě tání 167 °C,

5-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerová kyselina,

5-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny.

5-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valerová kyselina.

ethanolaminová sůl 7-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptanové kyseliny, o teplotě tání 130 °C,

7-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyklopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptanová kyselina.

7-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyklohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptanová kyselina.

7-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptanová kyselina,

7-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptanová kyselina,

7-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptanová kyselina,

7-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptanová kyselina,

ethanolaminová sůl 7-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptanové kyseliny, o teplotě tání 137 °C.

7-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-cyklopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptanová kyseliny,

7-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-cyklohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptanová kyselina

7-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerová kyselina,

7-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptanová kyselina,

7-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptanová kyselina,

7-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptanová kyselina,

2-(4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexyl)octová kyselina,

2-(4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexyl-1-yl)octová kyselina,

2-(4-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexyl-1-yl)-octová kyselina,

ethanolaminová sůl 3-(4-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]propionové kyseliny, o teplotě tání 126 °C,

ethanolaminová sůl 4-(4-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]másečné kyseliny, o teplotě tání 133 °C,

ethanolaminová sůl 5-(4-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny, o teplotě tání 135 °C,

ethanolaminová sůl 4-[4-benzylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]másečné kyseliny, o teplotě tání 165 °C,

ethanolaminová sůl 5-[4-benzylamino-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny, o teplotě tání 162 °C.

Příklad 3

Ekvivalent 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionové kyseliny a 1,2 ekvivalentu thionylchloridu se míchá po dobu dvou hodin v dichlormethanu, rozpouštědlo se odstraní a tak se získá chlorid 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionové kyseliny. Směs se přenese do vodného amoniaku a míchá se po dobu jedné hodiny a po obvyklém zpracování se získá amid 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionové kyseliny.

Příklad 4

Rozpustí se 1 ekvivalent dimethylformamidu a 1 ekvivalent oxalylchloridu při teplotě 0 °C v acetonitrilu. Přidá se amid 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionové kyseliny. Směs se míchá po dobu další jedné hodiny. Po obvyklém zpracování se získá 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionitril.

Příklad 5

Obdobně jako podle příkladu 1 a 2 se získají následující sloučeniny:

6-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]pyrimidin-2-yl]hexanová kyselina o teplotě tání 165 °C,

ethanolaminová sůl 2-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-propionové kyseliny o teplotě tání 150 °C,

ethanolaminová sůl 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-2,2-dimethylmásečné kyseliny o teplotě tání 130 °C,

ethanolaminová sůl 4-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-2,2-dimethylmásečné kyseliny o teplotě tání 126 °C,

5-[4-(3-chlor-4-hydroxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerová kyselina o teplotě tání 179 °C,

ethanolaminová sůl 5-[4-(3,4-dichlobenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny o teplotě tání 136 °C,

ethanolaminová sůl 5-[4-(3-chlor-4-isopropoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-valerové kyseliny o teplotě tání 118 °C,

ethanolaminová sůl 2-[4-(4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]pyrimidin-2-yl)]fenyloctové kyseliny o teplotě tání 119 °C,

2-[4-(4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]pyrimidin-2-yl)]fenyloctová kyselina o teplotě tání 214 °C.

Následující příklady objasňují farmaceutické prostředky.

Příklad A

Injekční ampulky

Roztok 100 g účinné látky obecného vzorce I a 5 g dinatriumhydrogenfosfátu ve 3 l dvakrát destilované vody se nastaví 2n kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6,5, sterilně se zfiltruje a plní se do injekčních ampulek, lyofilizuje se za sterilních podmínek a sterilně se ampulky uzavřou. 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 lecitinu a 1400 g kakového másla, vlije se do formiček a nechá se vychladnout. Každý čípek obsahuje 20 mg účinné látky.

Příklad C

Roztok

Připraví se roztok 1 g účinné sloučeniny obecného vzorce I, 9,38 g dihydrátu natriumdihydrogenfosfátu, 28,48 g dinatriumhydrogenfosfátu se 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkoniumchloridu v 940 ml dvakrát destilované vody. Hodnota pH roztoku se upraví na 6,8, doplní se na jeden litr a steriluje se ozářením. Tohoto roztoku je možno používat jakožto očních kapek.

Příklad D

Mast

500 mg účinné látky obecného vzorce I se smísí s 99,5 g vazeliny za aseptických podmínek.

Příklad E

Tablety

Ze směsi 1 kg účinné látky obecného vzorce I, 4 kg laktózy, 1,2 kg bramborového škrobu, 0,2 kg mastku a 0,1 kg steárátu hořečnatého se obvyklým způsobem vylisují tablety, tak, že každá tableta obsahuje 10 mg účinné látky.

Příklad F

Dražé

Obdobně jako podle příkladu E se vylisují tablety, které se pak obvyklým způsobem povléknou povlakem ze sacharózy, bramborového škrobu, mastku, tragantu a barviva.

Příklad G

Kapsle

O sobě známým způsobem se plní do kapslí z tvrdé želatiny 2 kg účinné látky obecného vzorce I tak, že každá kapsle obsahuje 20 mg účinné látky.

Příklad H

Ampule

Roztok 1 kg účinné látky obecného vzorce I v 60 l dvakrát destilované vody se sterilně zfiltruje a plní se do ampulí. lyofilizuje se za sterilních podmínek a sterilně se ampule uzavřou. 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

Derivát thienopyrimidinu a jeho farmaceuticky přijatelné soli pro výrobu farmaceutických prostředků k ošetřování nemocí kardiovaskulárního systému a poruch potence.

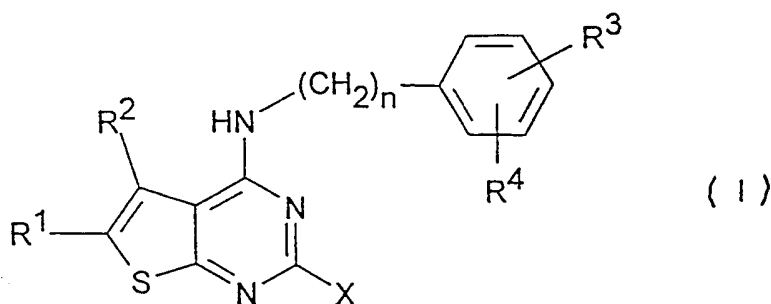
Wsch.

- 35 26.05.00

2001-1962

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Derivát thienopyrimidinu obecného vzorce I



kde znamená

R^1 a R^2 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A nebo Hal, a jeden ze symbolů R^1 a R^2 má vždy jiný význam než atom vodíku a

R^1 a R^2 také spolu dohromady znamenají alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku,

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

R^3 a R^4 také spolu dohromady znamenají alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku, skupinu $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$, nebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,

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

R^5 alkylenovou skupinu se 1 až 10 atomy uhlíku s lineárním nebo s rozvětveným řetězcem, přičemž jedna nebo dvě methylenové skupiny jsou popřípadě nahrazeny skupinou $-CH=CH-$ nebo znamená skupinu $-C_6H_4-(CH_2)_m-$,

R^6 cykloalkylalkylenovou skupinu se 6 až 12 atomy uhlíku,

R⁷ skupinu COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂ nebo CN.

A alkylovou skupinu se 1 až 6 atomy uhlíku.

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

m číslo 1 nebo 2 a

n číslo 0, 1, 2 nebo 3 a

a jeho fyziologicky přijatelné soli.

2. Derivát thienopyrimidinu obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je

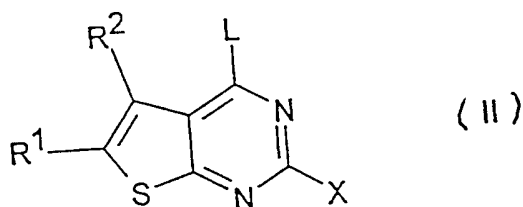
- a) 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionová kyselina,
- b) 4-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]pyrimidin-2-yl]másečná kyselina,
- c) 7-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanová kyselina,
- d) 7-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanová kyselina,
- e) 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerová kyselina,
- f) 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerová kyselina,
- g) 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]másečná kyselina,
- h) 4-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]másečná kyselina,
- i) 2-[4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexyl-1-yl]octová kyselina,
- k) 5-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-

pyrimidin-2-yl]valerová kyselina

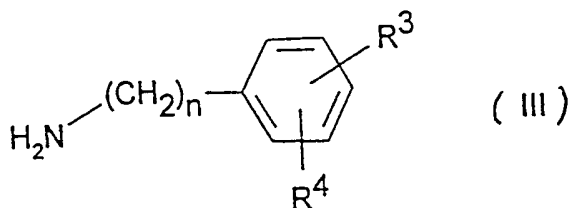
a jeho fyziologicky přijatelné soli.

3. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, podle nároku 1 a jejich farmaceuticky přijatelných solí, vyznačující se tím, že

a) se sloučenina obecného vzorce II



kde R^1 , R^2 a X mají shora uvedený význam a L znamená atom chloru, bromu, hydroxylovou skupinu nebo skupinu SCH_3 nebo reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu, nechává reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



kde R^3 , R^4 a n mají shora uvedený význam, nebo

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

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

4. Způsob přípravy farmaceutického prostředku v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že se zpracovává sloučenina obecné-
ho vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený
význam, a/nebo její fiziologicky přijatelné soli s alespoň
jedním pevným, kapalným nebo polokapalným nosičem nebo pomoc-
nou 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
podle nároku 1 obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají
v nároku 1 uvedený význam a/nebo její fiziologicky přijatelnou
sůl.

6. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde jed-
notlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, a jejich fy-
ziologicky vhodné soli pro ošetřování oběhových onemocnění
srdce a pro ošetřování a/nebo terapii poruch potence.

7. Léčiva podle nároku 1 obecného vzorce I, kde jednotlivé
symboly mají v nároku 1 uvedený význam, a jejich fiziologic-
ky přijatelné přijatelné soli jakožto látky brzdící fosfodies-
terázu V.

8. Použití sloučenin podle nároku 1 obecného vzorce I,
kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, a/nebo
jejich fiziologicky přijatelných solí pro výrobu léčiv.

9. Použití sloučenin podle nároku 1 obecného vzorce I,
kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, a/nebo
jejich fiziologicky přijatelných solí pro léčení nemocí.

Ust.