(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.[7]
C07D 495/04

(11) 공개번호 특2001-0042628
(43) 공개일자 2001년05월25일

(21) 출원번호 10-2000-7011314
(22) 출원일자 2000년10월11일
번역문제출일자 2000년10월11일
(86) 국제출원번호 PCT/EP1999/02738 (87) 국제공개번호 WO 1999/55708
(86) 국제출원출원일자 1999년04월23일 (87) 국제공개일자 1999년11월04일
(81) 지정국 AP ARIPO특허 : 가나 감비아 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 짐바브웨

EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄

EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 사이프러스 독일 덴마크 스페인 핀랜드 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투칼 스웨덴

OA OAPI특허 : 부르키나파소 베넹 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 기네비쏘

국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀랜드 영국 그루지야 가나 헝가리 인도네시아 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 포르투칼 루마니아 러시아 수단 스웨덴 싱가포르 슬로베니아 슬로바키아 시에라리온 타지키스탄 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 미국 우즈베키스탄 베트남 유고슬라비아 짐바브웨 감비아 크로아티아

(30) 우선권주장 19819023.9 1998년04월29일 독일(DE)
(71) 출원인 메르크 파텐트 게엠베하 플레믹 크리스티안

독일 64293 다름스타트 프랑크푸르터 스트라세 250
(72) 발명자 요나스로쿠스

독일데-64291다름슈타트스토름스트라세7

쉘링피에르

독일데-64347뮐탈보르덴베르크베크17

클룩센프란쯔-베르너

독일데-64285다름슈타트베쑹어스트라세3

크리스타틀러마리아

독일데-63322뢰더마르크뒤러스트라세10
(74) 대리인 송재련, 김양오, 한규환

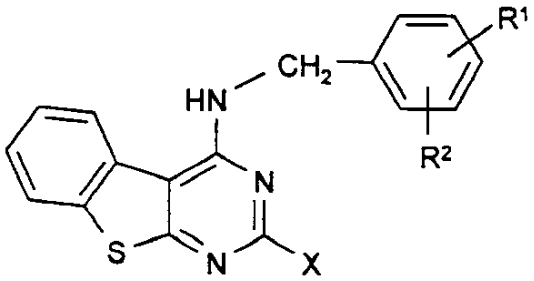
심사청구 : 없음

(54) 포스포디에스테라아제-V억제 작용을 하는 축합티에노피리미딘류

요약

본 발명은 포스포디에스테라아제 V를 억제하고, 심혈관계 질환의 치료 및 포텐시 장애의 예방 및/또는 치료에 사용할 수 있는 화학식 I의 티에노피리미딘 및 이의 생리학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

화학식 I



(상기 식에서,

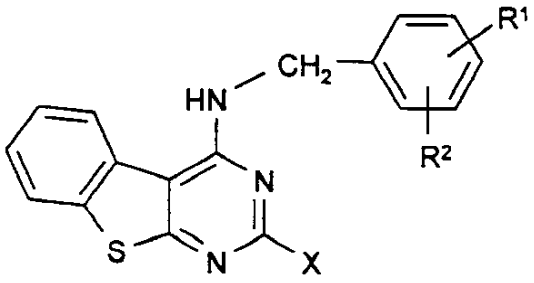
R^1, R^2 및 X는 청구항 1항의 의미를 갖는다.)

명세서

발명의 상세한 설명

본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

화학식 I



(상기 식에서,

R^1, R^2는 서로 독립적으로 각각 H, A, OA 또는 Hal이고,

R^1 및 R^2는 또한 함께 탄소수가 3-5인 알킬렌, $-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ 또는 $-O-CH_2-CH_2-O-$이고,

X는 R^7로 일치환된 R^4, R^5 또는 R^6이고,

R^4는 하나 또는 두 개의 CH_2기가 -CH=CH- 기로 치환될 수 있는, 탄소수가 1-10인 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌이고,

R^5는 탄소수가 5-12인 시클로알킬 또는 시클로알킬알킬렌이고,

R^6는 페닐 또는 페닐메틸이고,

R^7는 COOH, COOA, $CONH_2$, CONHA, $CON(A)_2$ 또는 CN이고,

A는 탄소수가 1 내지 6인 알킬이고,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I이다.)

피리미딘 유도체는 예를 들면, EP 201 188 또는 WO 93/06104에 공지되어 있다.

본 발명은 유용한 특성을 지닌 신규 화합물, 특히 약물 제조에 사용할 수 있는 화합물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

화학식 I의 화합물 및 이의 염은 우수한 내성과 함께 매우 유용한 약리학적 성질을 지닌 것으로 밝혀졌다.

특히, 이들 화합물은 특이적인 cGMP 포스포디에스테라아제(PDE V)의 억제작용을 보인다.

cGMP 포스포디에스테라아제-억제 활성을 가진 퀴나졸린이 예를 들어, J. Med. Chem. 36, 3765 (1993) 및 ibid. 37, 2106 (1994)에 개시되어 있다.

화학식 I의 화합물의 생물학적 활성은 예를 들어, WO 93/06104에 개시된 것과 같은 방법으로 측정할 수

있다. cGMP 및 cAMP 포스포디에스테라아제에 대한 본 발명에 따른 화합물의 친화도는 이들의 IC_{50}값(효소 활성을 50% 억제하는데 필요한 억제제의 농도)을 확인하여 측정한다.

이를 측정하기 위해서, 공지된 방법에 의해 분리된 효소를 사용할 수 있다(예를 들어, W.J.Thompson et al., Biochem. 1971, 10, 311). 실험하기 위해서는 W.J.Thompson 및 M.M.Appleman(Biochem. 1979, 18, 5228)의 변형 "배치" 방법을 사용할 수 있다.

따라서, 상기 화합물은 심혈관계 장애, 특히 심장 기능 부전의 치료 및/또는 포텐시 장애(impaired potency ; 발기 부전)의 치료에 적절하다.

성교 불능 치료에 대한 치환된 피라졸로피리미디논의 용도가 예를 들어, WO 94/28902에 개시되어 있다.

상기 화합물은 토끼의 해면체 제재에서 페닐레프린-유도 수축의 억제제로서 효과적이다.

예를 들어, F. Holmquist 등(J. Urol., 150, 1310-1315 (1993))이 개시한 방법으로 이 생물학적 작용을 증명할 수 있다.

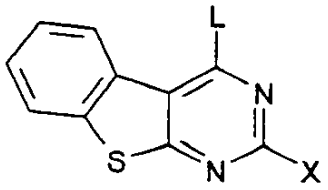
수축의 억제로부터 포텐시 장애의 치료에 대한 본 발명에 따른 화합물의 활성을 알 수 있다.

화학식 I의 화합물은 사람 및 동물용 의약품의 약제 활성 화합물로 사용할 수 있다. 또한, 상기 화합물은 다른 약리 활성 화합물 제조용 중간체로 사용할 수 있다.

따라서, 본 발명은 청구항 1항에 따른 화학식 I의 화합물 및 이의 염 및

a) 화학식II의 화합물

화학식 II



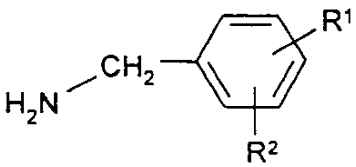
(상기 식에서,

X는 상기한 바와 같고,

L은 Cl, Br, OH, SCH_3 또는 에스테르화된 반응성 OH기이다.)

이 화학식III의 화합물

화학식 III



(상기 식에서,

R^1 및 R^2는 상기한 바와 같다.)

과 반응하거나,

b) 화학식 I의 화합물에서, 예를 들어, 에스테르기가 COOH기로 가수분해되거나, COOH기가 아미드 또는 시아노기로 전환되거나 및/또는 화학식 I의 화합물이 이의 염 중에 하나로 전환되는 것과 같이, 라디칼 X가 다른 라디칼 X로 전환되는 것을 특징으로 하는, 화학식 I의 화합물 및 이의 염의 제조방법에 관한 것이다.

상기 및 하기의 라디칼 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X 및 L은 달리 명시되지 않는 한, 화학식 I, II, III에서 정의된 의미를 갖는다.

A 는 탄소수가 1-6인 알킬이다.

상기 식에서, 알킬은 직쇄인 것이 바람직하고, 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6으로서, 메틸, 에틸 또는 프로필이 바람직하고, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 2차-부틸 또는 3차-부틸 뿐만 아니라 n-펜틸, 네오펜틸, 이소펜틸 또는 헥실이 더욱 바람직하다.

X 는 R^7에 의해 일치환된 R^4, R^5 또는 R^6 라디칼이다.

R^4는 탄소수가 1-10인 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌 라디칼이고, 알킬렌 라디칼은 예를 들어, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 이소프로필렌, 부틸렌, 이소부틸렌, 2차-부틸렌, 펜틸렌, 1-, 2- 또는 3-메틸부틸렌, 1,1-, 1,2- 또는 2,2-디메틸프로필렌, 1-에틸프로필렌, 헥실렌, 1-, 2-, 3- 또는 4-메틸펜틸렌, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- 또는 3,3-디메틸부틸렌, 1- 또는 2-에틸부틸렌, 1-에틸-1-메틸프로필렌, 1-에틸-2-메틸프로필렌, 1,1,2- 또는 1,2,2-트리메틸프로필렌, 직쇄 또는 분지쇄 헵틸렌, 옥틸렌, 노닐렌 또는 데실렌이다.

또한, R^5는 예를 들어, 부트-2-에닐렌 또는 헥스-3-에닐렌이다.

특히, 에틸렌, 프로필렌 또는 부틸렌이 매우 바람직하다.

R^5는 탄소수가 5-12인 시클로알킬알킬렌이며, 바람직하게는 예를 들어, 시클로펜틸메틸렌, 시클로헥실메틸렌, 시클로헥실에틸렌, 시클로헥실프로필렌 또는 시클로헥실부틸렌이다.

R^5는 또한 탄소수가 5-7인 시클로알킬이 바람직하다. 시클로알킬은 예를 들면, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸이다.

Hal 은 F, Cl 또는 Br 뿐만 아니라 I도 바람직하다.

라디칼 R^1 및 R^2는 같거나 다를 수 있으며, 바람직하게는 페닐 고리의 3- 또는 4-위치에 존재한다. 이들은 예를 들어, 각기 독립적으로 H, 알킬, F, Cl, Br 또는 I이거나, 함께 예를 들어, 프로필렌, 부틸렌 또는 펜틸렌, 또한 에틸렌옥시, 메틸렌디옥시 또는 에틸렌디옥시와 같은 알킬렌이다. 또한, 이들은 각기 예를 들어 메톡시, 에톡시 또는 프로폭시와 같은 알콕시인 것이 바람직하다.

라디칼 R^7은 예를 들어, COOH, $COOCH_3$, $COOC_2H_5$, $CONH_2$, $CON(CH_3)_2$, $CONHCH_3$ 또는 CN인 것이 바람직하다.

본 발명에서, 여러번 언급되는 모든 라디칼은 항상 같거나 또는 다를 수 있고, 즉 상호 독립적이다.

따라서, 본 발명은 특히 언급된 라디칼 중 하나 이상이, 바람직하게는 상기 언급된 하나의 의미를 가지는 화학식 I의 화합물을 제공한다. 바람직한 화합물의 그룹은, 화학식 I에 대응하는 하기 식 Ia 내지 Id로 나타낼 수 있으며, 여기에서 상세히 언급되지 않는 라디칼은 화학식 I에서의 의미를 가지고,

Ia에서,

X는 COOH, COOA, $CONH_2$, $CONA_2$, CONHA 또는 CN으로 치환된 R^4, 페닐 또는 페닐메틸이고,

Ib에서,

R^1 및 R^2는 함께 탄소수가 3-5인 알킬렌, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ 또는 $-O-CH_2-CH_2-O-$이고,

X는 COOH, COOA, $CONH_2$, $CONA_2$, CONHA 또는 CN으로 치환된 R^4, 페닐 또는 페닐메틸이고,

Ic에서,

R^1, R^2는 서로 독립적으로 각각 H, A, OA 또는 Hal이고,

R^1 및 R^2는 함께 탄소수가 3-5인 알킬렌, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ 또는 $-O-CH_2-CH_2-O-$이고,

X는 COOH, COOA, $CONH_2$, $CONA_2$, CONHA 또는 CN으로 치환된 R^4, 페닐 또는 페닐메틸이고,

Id에서,

R^1, R^2는 서로 독립적으로 각각 H, A, OA 또는 Hal이고,

R^1 및 R^2는 함께 탄소수가 3-5인 알킬렌, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ 또는 $-O-CH_2-CH_2-O-$이고,

X는 R^7로 일치환된 탄소수가 2-5인 알킬렌, 시클로헥실, 페닐 또는 페닐메틸이고,

R^7은 COOH 또는 COOA이고,

A는 탄소수가 1 내지 6인 알킬이고,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I이다.

이와 달리, 화학식 I의 화합물 및 또한 이의 제조에 사용되는 출발 물질은 문헌(예를 들어, Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart과 같은 표준 작업서)에 개시된 공지된 방법에 따라, 특히 언급된 반응에 적당한 공지된 반응 조건 하에서 제조할 수 있다. 또한, 본 명세서에 상세히 언급되지 않은 공지된 변형 방법을 사용할 수 있다.

화학식 II 또는 III의 화합물에서, R^1, R^2, R^3, R^4, X 및 n은 상기 언급된 특히, 상기 바람직한 의미를 갖는다.

만일 L이 에스테르화된 반응성 OH기라면, 이는 탄소수가 1-6인 알킬술포닐옥시(바람직하게는 메틸술포닐옥시) 또는 탄소수가 6-10인 아릴술포닐옥시(바람직하게는 페닐- 또는 p-톨릴술포닐옥시, 또한 2-나프탈

렌술포닐옥시))가 바람직하다.

화학식 I 의 화합물은 바람직하게는 화학식 II 의 화합물과 화학식 III 의 화합물을 반응시켜 얻을 수 있다.

필요한 경우에 출발 물질을 반응 혼합물로부터 분리하지 않고 계속 반응시켜 동일 반응계에서 화학식 I 의 화합물을 얻을 수도 있다.

다른 한편으로 반응을 단계별로 진행시킬 수 있다.

일반적으로, 화학식 II 및 III 의 출발 물질이 공지되어 있다. 공지되어 있지 않다면, 공지된 방법으로 제조할 수 있다.

화학식 II 의 화합물은 예를 들면, 티오펜 유도체 및 CN-치환 알킬렌카르복실산 에스테르로부터 합성된 대응하는 히드록시피리미딘과 $POCl_3$의 반응으로 얻을 수 있다(Eur. J. Med. Chem. 23, 453 (1988)).

히드록시피리미딘은 대응하는 테트라히드로벤조티에노피리미딘 화합물을 탈수소화하거나, 2-아미노벤조티오펜-3-카르복실산 유도체를 알데히드 또는 니트릴로 사슬화하는 통상의 피리미딘 유도체 제조 방법(예를 들면, Houben-Weyl E9b/2)에 의해 제조된다.

화학식 II 의 화합물과 화학식 III 의 화합물의 반응은 특히, 불활성 용매의 존재 또는 부재하에서, 약 -20 내지 약 150°, 바람직하게는 20 내지 100°의 온도에서 수행된다.

산결합제, 예를 들어, 알킬 금속 수산화물, 탄산염 또는 중탄산염 또는 알칼리토 금속 수산화물, 탄산염 또는 중탄산염, 또는 다른 알칼리금속 또는 알칼리토금속, 바람직하게는 칼륨, 나트륨 또는 칼슘, 약산의 염, 또는 유기 염기, 예를 들어, 트리에틸아민, 디메틸아민, 피리딘 또는 퀴놀린, 또는 과량의 아민 성분을 첨가하는 것이 유리할 수 있다.

적절한 불활성 용매는 예를 들어, 헥산, 석유 에테르, 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌 등의 탄화수소류; 트리클로로에틸렌, 1,2-디클로로에탄, 사염화 탄소, 클로로포름 또는 디클로로메탄 등의 염소화 탄화수소류; 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-프로판올, n-부탄올 또는 3차-부탄올 등의 알코올류; 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 테트라히드로푸란(THF) 또는 디옥산 등의 에테르류; 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르 또는 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르(메틸 글리콜 또는 에틸 글리콜), 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(디글림) 등의 글리콜 에테르류; 아세톤 또는 부탄온 등의 케톤류; 아세트아미드, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈 또는 디메틸포름아미드(DMF) 등의 아미드류; 아세토니트릴 등의 니트릴류; 디메틸 술폭사이드(DMSO) 등의 술폭사이드; 니트로메탄 또는 니트로벤젠 등의 니트로 화합물; 에틸 아세테이트 등의 에스테르류 또는 상기 용매의 혼합물이다.

또한, 화학식 I 의 화합물에서, 예를 들어, 에스테르 또는 시아노기를 COOH기로 가수분해시킴으로써, 라디칼 X를 다른 라디칼 X로 전환시킬 수 있다.

에스테르기는 예를 들어, 0 내지 100°의 온도에서, 물, 물/THF 또는 물/디옥산 중의 NaOH 또는 KOH를 사용하여 가수분해될 수 있다.

카르복실산은 예를 들어, 티오닐 클로라이드를 사용하여, 대응하는 카르보닐 클로라이드로 전환시킬 수 있으며, 이는 카르복사미드로 전환시킬 수 있다. 공지된 방법으로 물을 제거하여 카르보니트릴을 얻는다.

화학식 I 의 산은 염기로 처리하여, 예를 들어, 당량의 산 및 염기를 에탄올 등의 불활성 용매하에서 반응시킨 후 증발시켜, 대응 산부가염으로 전환시킬 수 있다. 이러한 반응에 가능한 염기는 특히, 생리학적으로 허용가능한 염을 생성하는 염기이다.

따라서, 화학식 I 의 산은 염기(예를 들어, 나트륨 또는 칼륨 수산화물 또는 탄산염)를 사용하여 대응하는 금속염 특히, 알칼리금속 또는 알칼리토금속염으로 전환시킬 수 있으며, 또는 대응하는 암모늄염으로 전환시킬 수 있다.

또한 이 반응에 가능한 염기는 특히, 에탄올아민과 같은 생리학적으로 허용가능한 염을 생성하는 유기 염기이다.

다른 한편으로, 화학식 I 의 염기는 산으로 처리하여, 예를 들어, 당량의 염기 및 산을 에탄올과 같은 불활성 용매하에서 반응시킨 후, 증발시켜 관련 산부가염으로 전환시킬 수 있다. 이 반응에 적합한 산은 특히, 생리학적으로 허용가능한 염을 생성하는 산이다. 따라서, 예를 들어, 황산, 질산, 염산 또는 브롬화수소산 등의 할로겐화수소산, 오르토인산 등의 인산, 술팜산 등의 무기산을 사용할 수 있고, 또한 특히, 지방족, 지환족, 방향성지방족, 방향족 또는 헤테로고리 일- 또는 다염기성 카르복실산, 술폰산 또는 황산과 같은 유기산, 예를 들어, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 피발산, 디에틸아세트산, 말론산, 숙신산, 피멜산, 푸마르산, 말레산, 락트산, 타르타르산, 말산, 시트르산, 글루콘산, 아스코르브산, 니코틴산, 이소니코틴산, 메탄- 또는 에탄술폰산, 에탄디술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 나프탈렌모노- 및 -디술폰산, 라우릴황산 등을 사용할 수 있다. 피크르산염과 같은 생리학적으로 허용불가능한 산에 대한 염은 화학식 I 의 화합물을 분리 및/또는 정제하는데 사용할 수 있다.

본 발명은 또한 화학식 I 의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용가능한 이의 염을 특히, 비화학적 방법을 통해 약제 제조에 사용하는 용도에 관한 것이다. 이런 경우, 하나 이상의 고체, 액체 및/또는 반-액체 캐리어 또는 보조제와 함께, 적당한 경우, 하나 이상의 다른 활성 성분과 함께 조합하여, 적절한 제형으로 만들 수 있다.

또한, 본 발명은 포스포디에스테라아제 V-억제제로서의 화학식 I 의 약물 및 이의 생리학적으로 허용하능한 염에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 하나 이상의 화학식 I 의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염 중 하나를 포함하여 이루어지는 약제학적 제제에 관한 것이다.

이러한 제제는 사람 또는 동물의학에서 약물로서 사용될 수 있다. 가능한 캐리어는, 내용(예를 들어, 경구 투여) 또는 비경구 또는 국부 투여에 적합하고, 신규 화합물과 반응하지 않는 유기 또는 무기 물질로서 예를 들어, 물, 식물성 기름, 벤질 알코올, 알킬렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤 트리아세테이트, 젤라틴, 락토오스 또는 전분 등의 탄수화물, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 바셀린을 캐리어로 사용할 수 있다. 특히, 경구 투여용으로는 특히, 정제, 환제, 제피정, 캅셀제, 산제, 과립제, 시럽제, 쥬스 또는 드롭제가 사용되고, 직장 투여용으로는 좌제, 비경구 투여용으로는 액제, 바람직하게는 유성 또는 수성 액제, 또한 현탁액, 에멀젼 또는 임플란트가 사용되며, 국부투여용으로는 연고, 크림 또는 산제가 사용된다. 또한, 신규 화합물을 동결 건조하여, 얻어진 동결 건조물을 예를 들어, 주사용 제제 제조에 사용할 수 있다. 이들 제제는 멸균될 수 있고, 및/또는 윤활제, 방부제, 안정제 및/또는 침윤제, 유화제, 삼투압 조절 염, 완충 물질, 착색제, 향미제 및/또는 예를 들어, 하나 이상의 비타민과 같은 몇가지 다른 활성 성분과 같은 보조제를 함유할 수 있다.

화학식 I의 화합물 및 생리학적으로 허용가능한 이의 염은, cGMP(cyclic guanosine monophosphate) 수준의 증가가 염증을 억제하거나 방지하고, 근육 이완하는 질환을 치료하는데 사용할 수 있다. 본 발명에 따른 화합물은 특히, 심혈관계 질환의 치료 및/또는 포텐시 장애 치료에 사용될 수 있다.

이런 경우, 일반적으로 물질은 투여량 단위 당 바람직하게는 1 내지 500mg, 특히 5 내지 100mg의 양이 투여된다. 1일 투여량은 약 0.02 내지 10mg/체중kg가 바람직하다. 그러나, 각 환자의 특정 투여량은, 다양한 요인, 예를 들어, 사용된 특정 화합물의 활성, 나이, 체중, 전반적인 건강 상태, 성별, 식이, 투여 시간 및 경로, 및 배설 속도, 사용된 약물의 병용 및 치료할 특정 질병의 경중에 따라 달라진다. 경구 투여가 바람직하다.

상기 및 하기의 모든 온도는 ℃를 나타낸다. 하기 실시예에서, "통상의 반응마무리(customary working up)"란: 필요시 물을 첨가하고, 필요시, 혼합물을 최종생성물의 조성에 따라 pH 2 내지 10로 조절하고, 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄으로 추출하고, 유기상을 분리해내고, 황산 나트륨상에서 건조 및 증발시키고, 잔여물을 실리카겔상의 크로마토그래피 및/또는 결정화에 의하여 정제하는 것을 의미한다.

질량 분석(MS) : EI(전자 충돌 이온화) M^+

FAB(고속 원자 충격) $(M+H)^+$

실시예

실시예 1

메틸 3-(4-클로로벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)프로피오네이트[메틸 2-아미노-5,6,7,8-테트라히드로벤조티오펜-3-카르복실레이트를 메틸 3-시아노프로피오네이트와 함께 고리화하고, 황으로 탈수소화하고, 이어서 인 산염화물/디메틸아민으로 염소 처리하여 얻을 수 있음] 및 3-클로로-4-메톡시벤질아민("A")을 N-메틸피롤리돈에 넣고 5시간 동안 110° 에서 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔여물을 통상의 반응 마무리하였다. 이로써, 무색 오일인 메틸 3-[4-(3-클로로-4-메톡시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]프로피오네이트를 얻었다.

유사하게, "A"와 메틸 2-(4-클로로벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)아세테이트를 반응시켜, 메틸 2-[4-(3-클로로-4-메톡시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]아세테이트를 얻었다.

유사하게, 3,4-메틸렌디옥시벤질아민과 메틸 3-(4-클로로벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)프로피오네이트를 반응시켜, 메틸 3-[4-(3,4-메틸렌디옥시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]프로피오네이트를 얻었다.

유사하게, "A"와 메틸 4-(4-클로로벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)부티레이트를 반응시켜, 메틸 4-[4-(3-클로로-4-메톡시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]부티레이트를 얻었다.

유사하게, 3,4-메틸렌디옥시벤질아민과 메틸 4-(4-클로로벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)부티레이트를 반응시켜, 메틸 4-[4-(3,4-메틸렌디옥시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]부티레이트를 얻었다.

유사하게, "A"와 메틸 5-(4-클로로벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)발레르에이트를 반응시켜, 메틸 5-[4-(3-클로로-4-메톡시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]발레르에이트를 얻었다.

유사하게, 3,4-메틸렌디옥시벤질아민과 메틸 5-(4-클로로벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)발레르에이트를 반응시켜, 메틸 5-[4-(3,4-메틸렌디옥시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]발레르에이트를 얻었다.

유사하게, "A"와 메틸 7-(4-클로로벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)헵타노에이트를 반응시켜, 메틸 7-[4-(3-클로로-4-메톡시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]헵타노에이트를 얻었다.

유사하게, 3,4-메틸렌디옥시벤질아민과 메틸 7-(4-클로로벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)헵타노에이트를 반응시켜, 메틸 7-[4-(3,4-메틸렌디옥시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]헵타노에이트를 얻었다.

유사하게, "A"와 메틸 2-[4-(4-클로로벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)시클로헥스-1-일]아세테이트를 반응시켜, 메틸 2-{4-[4-(3-클로로-4-메톡시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]시클로헥스-1-일}아세테이트를 얻었다.

유사하게, 3,4-메틸렌디옥시벤질아민과 메틸 2-[4-(4-클로로벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)시클로헥스-1-일]아세테이트를 반응시켜, 메틸 2-{4-[4-(3,4-메틸렌디옥시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]시클로헥스-1-일}아세테이트를 얻었다.

유사하게, 전자의 화합물과 벤질아민을 반응시켜, 후자의 화합물을 얻었다:

메틸 3-(4-클로로벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)프로피오네이트,

메틸 3-(4-벤질아미노벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)프로피오네이트;

메틸 4-(4-클로로벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)부티레이트,

메틸 4-(4-벤질아미노벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)부티레이트;

메틸 5-(4-클로로벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)발레르에이트,

메틸 5-(4-벤질아미노벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)발레르에이트.

유사하게, "A"와 메틸 4-(4-클로로벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)시클로헥산카르복실레이트를 반응시켜, 메틸 4-[4-(3-클로로-4-메톡시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]시클로헥산카르복실레이트를 얻었고, 3,4-메틸렌디옥시벤질아민과 반응시켜, 메틸 4-[4-(3,4-메틸렌디옥시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)시클로헥산카르복실레이트를 얻었다.

실시예 2

메틸 3-[4-(3-클로로-4-메톡시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]프로피오네이트를 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르에 녹이고, 32% 농도의 NaOH를 첨가한 후, 5시간 동안 110° 에서 교반하였다. 20% 농도의 HCl을 첨가하고, 이 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 석유 에테르를 첨가하여, 3-[4-(3-클로로-4-메톡시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]프로피온산을 얻었다, m.p. 218° .

침전된 결정을 이소프로판올에 녹이고, 에탄올아민과 혼합하였다. 결정화하여, 3-[4-(3-클로로-4-메톡시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]프로피온산, 에탄올아민염을 얻었다.

유사하게 하기 화합물을 얻었다:

4-[4-(3-클로로-4-메톡시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]부티르산, m.p. 225° ; 에탄올아민염 m.p. 150° ;

5-[4-(3-클로로-4-메톡시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]발레르산, m.p. 210° ; 에탄올아민염 m.p. 141° ;

4-[4-(3,4-메틸렌디옥시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]부티르산, 염산염, m.p. 245° .

유사하게, 실시예 1에 열거된 에스테르로 하기 카르복실산을 얻었다:

2-[4-(3-클로로-4-메톡시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]아세트산,

3-[4-(3,4-메틸렌디옥시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]프로피온산,

5-[4-(3,4-메틸렌디옥시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]발레르산,

7-[4-(3-클로로-4-메톡시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]헵탄온산,

7-[4-(3,4-메틸렌디옥시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]헵탄온산,

2-{4-[4-(3-클로로-4-메톡시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]시클로헥스-1-일}아세트산,

2-{4-[4-(3,4-메틸렌디옥시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]시클로헥스-1-일}아세트산,

3-(4-벤질아미노벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)프로피온산,

4-(4-벤질아미노벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)부티르산,

5-(4-벤질아미노벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일)발레르산,

4-[4-(3-클로로-4-메톡시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]시클로헥산카르복실산, 에탄올아민염 m.p. 167° ;

4-[4-(3,4-메틸렌디옥시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]시클로헥산카르복실산, 에탄올아민염 m.p. 143° .

실시예 3

대응하는 5,6,7,8-테트라히드로벤조티에노[2,3-d]피리미딘 화합물을 황으로 탈수소화하고, 이어서, 인 산염화물/디메틸아민으로 염소처리하여 제조한, 메틸 4-(4-클로로벤조티에노)[2,3-d]피리미딘-2-일)페닐카르복실레이트("B") 1.5g과 3-클로로-4-메톡시벤질아민 1.5g을 20ml의 N-메틸피롤리돈에 넣은 혼합물을, 4시간 동안 110° 에서 가열하였다. 냉각한 후, 이 혼합물을 통상의 반응 마무리하였다. 이로써, 2.6g의 메틸 4-[4-(3-클로로-4-메톡시벤질아미노)-[1]벤조티에노[2,3,-d]피리미딘-2-일]벤조에이트를 얻었다, m.p. 203-204° .

실시예 2와 유사하게, 1.2g의 에스테르로 1.0g의 4-[4-(3-클로로-4-메톡시벤질아미노)-[1]벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]벤조산, 에탄올아민염을 얻었다, m.p. 189-190° .

실시예 1과 유사하게, "B" 및 3,4-메틸렌디옥시벤질아민으로 메틸 4-[4-(3,4-메틸렌디옥시벤질아미노)-[1]벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]벤조에이트를 얻었고, 이를 에스테르 가수분해하여 4-[4-(3,4-메틸렌디옥시벤질아미노)-[1]벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]벤조산, 나트륨염을 얻었다, m.p. 〉 260° .

화합물 4-[4-(3-클로로-4-메톡시벤질아미노)-[1]벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]페닐아세트산, 에탄올아민염, m.p. 130° 및 4-[4-(3,4-메틸렌디옥시벤질아미노)-[1]벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]페닐아세트

산, 에탄올아민염을 얻었다, m.p. 202°.

실시예 4

1당량의 3-[4-(3-클로로-4-메톡시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]프로피온산 및 1.2당량의 티오닐 클로라이드를 디클로로메탄 중에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하여, 3-[4-(3-클로로-4-메톡시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]프로피오닐 클로라이드를 얻었다.

잔여물을 수성 암모니아로 옮기고, 한 시간 동안 교반한 후, 통상의 반응 마무리하여, 3-[4-(3-클로로-4-메톡시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]프로피온아미드를 얻었다.

실시예 5

1당량의 DMF 및 1당량의 옥살일 클로라이드를 0°에서 아세토니트릴에 용해하였다. 그리고 나서, 1당량의 3-[4-(3-클로로-4-메톡시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]프로피온아미드를 첨가하였다. 이 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 통상의 반응 마무리하여, 3-[4-(3-클로로-4-메톡시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]프로피오니트릴을 얻었다.

실시예 6

실시예 1, 2 및 3과 유사하게, 대응하는 클로로피리미딘 유도체를 3,4-에틸렌디옥시벤질아민과 반응시켜, 하기 카르복실산을 얻었다:

4-[4-(3,4-에틸렌디옥시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]부티르산,

3-[4-(3,4-에틸렌디옥시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]프로피온산,

5-[4-(3,4-에틸렌디옥시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]발레르산,

7-[4-(3,4-에틸렌디옥시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]헵탄온산,

2-{4-[4-(3,4-에틸렌디옥시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]시클로헥스-1-일}아세트산,

4-[4-(3,4-에틸렌디옥시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]시클로헥산카르복실산,

4-[4-(3,4-에틸렌디옥시벤질아미노)-[1]벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]벤조산, 분해. 220-230°;

4-[4-(3,4-에틸렌디옥시벤질아미노)-[1]벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]벤조산, 에탄올아민염 m.p. 252;

4-[4-(3,4-에틸렌디옥시벤질아미노)-[1]벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]페닐아세트산.

유사하게, 3,4-디클로로벤질아민과 반응시켜, 하기 화합물을 얻었다:

4-[4-(3,4-디클로로벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]부티르산,

3-[4-(3,4-디클로로벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]프로피온산,

5-[4-(3,4-디클로로벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]발레르산, 에탄올아민염 m.p. 160°;

7-[4-(3,4-디클로로벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]헵탄온산,

2-{4-[4-(3,4-디클로로벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]시클로헥스-1-일}아세트산,

4-[4-(3,4-디클로로벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]시클로헥산카르복실산,

4-[4-(3,4-디클로로벤질아미노)-[1]벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]벤조산,

4-[4-(3,4-디클로로벤질아미노)-[1]벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]페닐아세트산.

유사하게, 3-클로로-4-에톡시벤질아민과 반응시켜, 하기 화합물을 얻었다:

4-[4-(3-클로로-4-에톡시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]부티르산,

3-[4-(3-클로로-4-에톡시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]프로피온산,

5-[4-(3-클로로-4-에톡시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]발레르산,

7-[4-(3-클로로-4-에톡시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]헵탄온산,

2-{4-[4-(3-클로로-4-에톡시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]시클로헥스-1-일}아세트산,

4-[4-(3-클로로-4-에톡시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]시클로헥산카르복실산,

4-[4-(3-클로로-4-에톡시벤질아미노)-[1]벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]벤조산, m.p. 185-187°;

4-[4-(3-클로로-4-에톡시벤질아미노)-[1]벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]페닐아세트산.

유사하게, 3-클로로-4-이소프로폭시벤질아민과 반응시켜, 하기 화합물을 얻었다;

4-[4-(3-클로로-4-이소프로폭시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]부티르산,

3-[4-(3-클로로-4-이소프로폭시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]프로피온산,

5-[4-(3-클로로-4-이소프로폭시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]발레르산, 에탄올아민염 m.p. 130°;

7-[4-(3-클로로-4-이소프로폭시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]헵탄온산,

2-{4-[4-(3-클로로-4-이소프로폭시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]시클로헥스-1-일}아세트산,

4-[4-(3-클로로-4-이소프로폭시벤질아미노)벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]시클로헥산카르복실산,

4-[4-(3-클로로-4-이소프로폭시벤질아미노)-[1]벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]벤조산, m.p. 240-241° ;

4-[4-(3-클로로-4-이소프로폭시벤질아미노)-[1]벤조티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]페닐아세트산.

하기 실시예는 약제학적 제제에 관한 것이다:

실시예 A: 주사 바이알

화학식 I 의 활성 화합물 100g과 인산수소 이나트륨 5g을 이차-증류수 3ℓ중에 녹인 용액을 2N 염산을 사용하여 pH 6.5로 조절하고, 멸균 여과하여 주사용 바이알에 충전하고, 멸균 조건하에서 동결건조하고, 무균밀봉하였다. 각 주사 바이알이 활성 화합물 5mg을 함유하는 주사 바이알을 얻었다.

실시예 B: 좌제

화학식 I 의 활성 화합물 20g을 소야 레시틴 100g과 카카오 버터 1400g과 함께 용융시킨 혼합물을 몰드에 붓고, 냉각시켰다. 각 좌제가 활성 화합물 20mg을 함유하는 좌제를 얻었다.

실시예 C: 액제

화학식 I 의 활성 화합물 1g, $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$ 9.38g, $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ 28.48g, 및 벤즈알코늄 클로라이드 0.1g을 이차-증류수 940ml중에 녹여 액제를 제조하였다. 이 혼합물을 pH 6.8로 조절하고, 1ℓ로 채우고, 방사선으로 멸균하였다. 이 액제는 점안제 형태로 사용할 수 있다.

실시예 D: 연고제

화학식 I 의 활성 화합물 500mg을 무균조건하에서 바셀린 99.5g과 혼합하여 연고제를 제조하였다.

실시예 E: 정제

화학식 I 의 활성 화합물 1kg, 락토오스 4kg, 감자전분 1.2kg, 탈크 0.2kg과 마그네슘 스테아레이트 0.1kg의 혼합물을 통상의 방법대로 압축하여, 각 정제가 활성 화합물 10mg을 함유하는 정제를 제조하였다.

실시예 F: 제피정

실시예 E와 유사하게 정제를 압축하고 나서, 수크로오스, 감자 전분, 탈크, 트라가칸트 및 착색제의 제피를 사용하여, 통상의 방법으로 제피하여 제피정을 제조하였다.

실시예 G: 캅셀제

화학식 I 의 활성 화합물 2kg을 통상의 방법으로 경질 젤라틴 캅셀에 충전하여, 각 캅셀이 활성 화합물 20mg을 함유하는 캅셀제를 얻었다.

실시예 H: 앰플

화학식 I 의 활성 화합물 1kg을 이차-증류수 60ℓ중에 녹인 용액을 멸균-여과하고, 앰플에 충전하고, 멸균 조건하에서 동결건조하고, 무균밀봉하였다. 각 앰플이 활성 화합물 10mg을 함유하는 앰풀을 얻었다.

실시예 I: 흡입용 스프레이

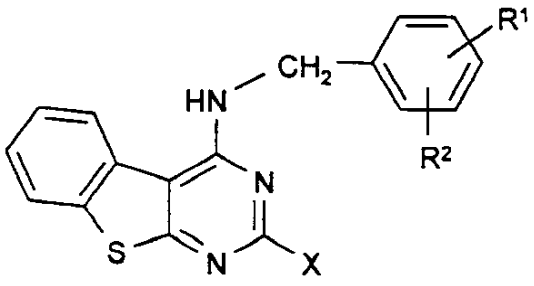
화학식 I 의 활성 화합물 14g을 NaCl 등장액 10ℓ에 용해시키고, 시판중인 펌프 기제가 달린 스프레이 용기에 투약하였다. 이 용액은 입 또는 코에 스프레이할 수 있다. 스프레이의 1회 분무량(약 0.1ml)은 약 0.14mg의 투여량에 해당한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용가능한 염.

화학식 I



(상기 식에서,

R^1, R^2는 서로 독립적으로 각각 H, A, OA 또는 Hal이고,

R^1 및 R^2는 또한 함께 탄소수가 3-5인 알킬렌, $-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ 또는 $-O-CH_2-CH_2-O-$이고,

X는 R^7로 일치환된 R^4, R^5 또는 R^6이고,

R^4는 하나 또는 두 개의 CH_2기가 -CH=CH- 기로 치환될 수 있는, 탄소수가 1-10인 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌이고,

R^5는 탄소수가 5-12인 시클로알킬 또는 시클로알킬알킬렌이고,

R^6는 페닐 또는 페닐메틸이고,

R^7는 COOH, COOA, $CONH_2$, CONHA, $CON(A)_2$ 또는 CN이고,

A는 탄소수가 1 내지 6인 알킬이고,

Hal은 F, Cl, Br 또는 I이다.)

청구항 2

하기 (a) 내지 (i)의 제 1항에 따른 화학식 I의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용가능한 염:

(a) 3-[4-(3-클로로-4-메톡시벤질아미노)벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]프로피온산;

(b) 4-[4-(3,4-메틸렌디옥시벤질아미노)벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]부티르산;

(c) 7-[4-(3,4-메틸렌디옥시벤질아미노)벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]헵탄온산;

(d) 7-[4-(3-클로로-4-메톡시벤질아미노)벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]헵탄온산;

(e) 5-[4-(3-클로로-4-메톡시벤질아미노)벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]발레르산;

(f)2-{4-[4-(3-클로로-4-메톡시벤질아미노)벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]시클로헥스-1-일}아세트산;

(g) 4-[4-(3,4-메틸렌디옥시벤질아미노)벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]시클로헥산카르복실산;

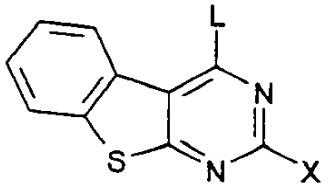
(h) 4-[4-(3,4-메틸렌디옥시벤질아미노)벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]벤조산;

(i) 4-[4-(3,4-메틸렌디옥시벤질아미노)벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘-2-일]페닐아세트산.

청구항 3

a) 화학식 II의 화합물

화학식 II



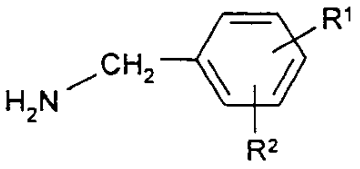
(상기 식에서,

X는 상기한 바와 같고,

L은 Cl, Br, OH, SCH_3 또는 에스테르화된 반응성 OH기이다.)

이 화학식III의 화합물

화학식 III



(상기 식에서,

R^1 및 R^2는 상기한 바와 같다.)

과 반응하거나,

b) 화학식 I의 화합물에서, 예를 들어, 에스테르기가 COOH기로 가수분해되거나, COOH기가 아미드 또는 시아노기로 전환되거나 및/또는 화학식 I의 화합물이 이의 염 중에 하나로 전환되는 것과 같이, 라디칼 X가 다른 라디칼 X로 전환되는 것을 특징으로 하는, 제 1항에 따른 화학식 I의 화합물 및 이의 염의 제조

방법.

청구항 4

제 1항에 따른 화학식 I의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염 중의 하나가 하나 이상의 고체, 액체 또는 반액체 캐리어 또는 보조제와 함께 적절한 제형으로 만들어지는 것을 특징으로 하는 약제학적 제제의 제조 방법.

청구항 5

제 1항에 따른 화학식 I의 화합물 하나 이상 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염 중 하나를 함유하는 것을 특징으로 하는 약제학적 제제.

청구항 6

심혈관계 질환의 퇴치 및 포텐시 장애(impaired potency)의 치료를 위한 제 1항에 따른 화학식 I의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

포스포디에스테라아제 V-억제제로서의 제 1항에 따른 화학식 I의 약제 및 이의 생리학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

약물 제조를 위한 제 1항에 따른 화학식 I의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염의 용도.

청구항 9

질병 퇴치를 위한 제 1항에 따른 화학식 I의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염의 용도.