PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

1422-99

(19)

ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08. 10. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **24.10.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/19644228**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14. 07. 99**
(Věstník č. 7/99)

(86) PCT číslo: **PCT/EP97/05530**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/17668**

(13) Druh dokumentu: **A3**

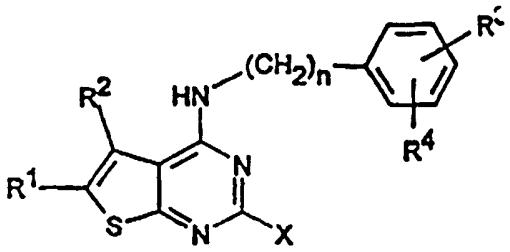
(51) Int. Cl.[6]:
C 07 D 495/04
A 61 K 31/505
A 61 K 31/38
// (C 07 D 495/04, C 07 D 333:00, C 07 D 239:00)

(71) Přihlášovatel:
MERCK PATENT GMBH, Darmstadt, DE;

(72) Původce:
Jonas Rochus, Darmstadt, DE;
Schelling Pierre, Mühltal, DE;
Christadler Maria, Rödermark, DE;
Kluxen Franz-Werner, Darmstadt, DE;

(74) Zástupce:
Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Derivát thienopyrimidinu, způsob jeho přípravy a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje



(57) Anotace:
Derivát thienopyrimidinu obecného vzorce I, kde substituenty mají specifické významy a jeho fyziologicky vhodné soli jsou jako brzdič fosfodiesterázy V pro výrobu farmaceutických prostředků k léčení nemocí srdečního oběhového systému a k léčení poruch potence.

CZ 1422-99 A3

1422-99

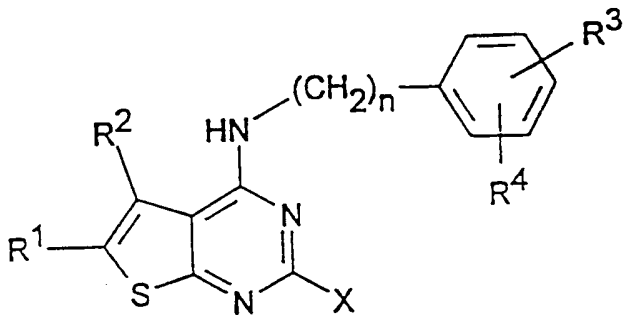
22.04.99

O1-841-99-Ho

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

Oblast techniky

Vynález se týká derivátu thienopyrimidinu obecného vzorce I



I

kde znamená

R^1, R^2 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, OA, skupinu alkenylovou, alkinylovou, trifluormethylovou nebo Hal, přičemž jeden z obou R^1 a R^2 neznamená atom vodíku nebo

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

R^3, R^4 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, OA, NO_2, NH_2, NHA nebo NAA' nebo Hal nebo

R^3 a R^4 spolu dohromady také skupinu $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$,

X jednou nebo dvěma skupinami R^5 substituovanou nasycenou 5 až 7 člennou heterocyklickou skupinu nebo jednou

22.04.99

nebo dvěma skupinami R^5 substituovaný nenasycený nebo nasycený 5 až 7 členný isocyklický kruh,

R^5 skupinu COOH, COOA, $CONH_2$, CONAA', CONHA, CN, CH_2COOH nebo CH_2CH_2COOH,

A, A' na sobě nezávisle atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu a

n 0, 1, 2 nebo 3

a jeho fyziologicky vhodných solí, které mají PDE inhibiční vlastnosti.

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).

23.04.99

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

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 jejích IC_{50} 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 pro ošetřování onemocnění srdečního oběhového systému, zvláště nedostatečnosti srdce a k ošetřování a/nebo terapii poruch potence (erektilní dysfunkce).

Použití 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. 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.

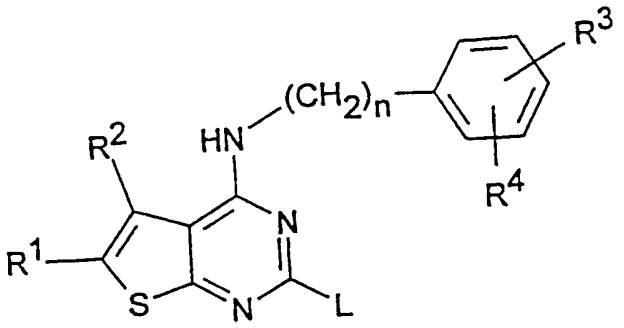
22.04.99

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou používat jako léčivově působící látky v humánní a ve veterinární medicině. Kromě toho se mohou používat jakožto meziproduktu pro výrobu dalších léčivově působících účinných látek.

Podstatou vynálezu jsou proto sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli.

Způsob přípravy

a) sloučeniny obecného vzorce I a jejich solí, kde X znamená jednou nebo dvěma skupinami R^5 substituovanou nasycenou 5 až 7 člennou heterocyklickou skupinu, vázanou prostřednictvím atomu dusíku, spočívá podle vynálezu v tom, že se sloučenina obecného vzorce II

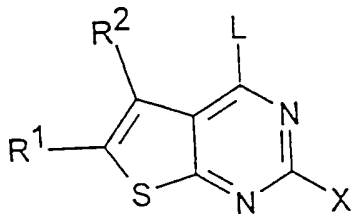


II

kde R^1, R^2, R^3, R^4 a n mají shora uvedený význam, a L znamená atom chloru, bromu nebo reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu,

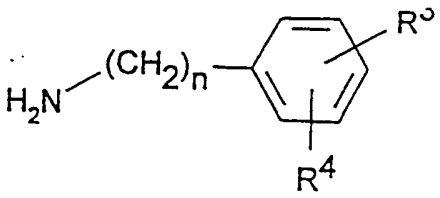
nechává reagovat s jednou nebo se dvěma skupinami R^5 substituovaným nasyceným 5 až 7 členným kruhem, kde R^5 má shora uvedený význam,

b) způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I a jejich solí, kde X znamená jednou nebo dvěma skupinami R^5 substituovaný nenasycený nebo nasycený 5 až 7 členný isocyklický kruh, vázaný prostřednictvím atomu uhlíku, spočívá podle vynálezu v tom, že se sloučenina obecného vzorce III



III

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



IV

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

c) se ve sloučenině obecného vzorce I převádí jedna skupina symbolu R^3, R^4 a/nebo X na jinou skupinu symbolu R^3, R^4 a/nebo X, přičemž se ester zmýdelňuje nebo se nitroskupina redukuje,

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

Jednotlivé symboly R^1, R^2, R^3, R^4, X, L a n mají u obecných vzorců I, II, III, IV a V uvedený význam, pokud není vysloveně uvedeno jinak.

Symbol A a A' znamená na sobě nezávisle s výhodou 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, s výhodou 1, 2, 3, 4 nebo 5 atomů uhlíku a především to je skupina methylová, ethylová nebo propylová, dále s výhodou skupina isopropylová, butylová, isobutylová, sek.-butylová ne-

22.04.99

bo terc.-butylová, avšak také n-pentylová, neopentylová nebo isopentylová skupina.

Alkylenová skupina je s výhodou nerozvětvená a je to s výhodou skupina propylenová, butylenová nebo pentylenová skupina.

Jedenen ze symbolů R^1 a R^2 znamená s výhodou atom vodíku, zatímco druhý s výhodou skupinu propylovou nebo butylovou, zvláště s výhodou však skupinu ethylovou nebo methylovou. Dále znamená R^1 a R^2 také spolu dohromady s výhodou skupinu propylenovou, butylenovou nebo pentylenovou skupinu.

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

Alkenylovou skupinou se míní zvláště skupina vinylová, 1- nebo 2-propenylová, 1-butenylová, isobutenylová, sek.-butenylová, dále s výhodou skupina 1-pentenylová, iso-pentenylová nebo 1-hexenylová skupina.

Alkinylovou skupinou se míní zvlášté skupina ethinylová, propin-1-ylová, dále butin-1-ylová, butin-2-ylová, pentin-1-ylová, pentin-2-ylová nebo pentin-3-ylová skupina.

Skupiny symbolu R^3, R^4 mohou být stejné nebo různé a jsou v poloze 3 nebo 4 fenylového kruhu. Jsou to například na sobě nezávisle atom vodíku, skupina alkylová, alkoxyskupina, nitroskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina, jako například methylaminoskupina, dialkylaminoskupina, jako například dimethylaminoskupina, atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, nebo spolu dohromady ethylenoxyskupina, methylendioxyskupina nebo ethylendioxyskupina. S výhodou znamenají však také alkoxyskupinu, jako například methoxyskupinu, ethoxyskupinu nebo propoxyskupinu.

22.04.99

Skupinou R^5 je například skupina COOH, $COOCH_3$, $COOC_2H_5$, $CONH_2$, $CON(CH_3)_2$, $CONHCH_3$, CN, CH_2COOH nebo CH_2CH_2COOH.

Skupinou X je s výhodou jednou nebo dvěma skupinami ze souboru zahrnujícího skupinu COOH, $COOCH_3$, $COOC_2H_5$, $CONH_2$, $CON(CH_3)_2$, $CONHCH_3$, CN substituovaná skupina fenylová, cyklopentylová, cyklohexylová, cykloheptylová, 2,3-dihydro-2-, -3-, -4- nebo 5-furylová, 2,5-dihydro-2-, -3-, -4- nebo 5-furylová, tetrahydro-2- nebo -3-furylová, 1,3-dioxolan-4-ylová, tetrahydro-2- nebo -3-thienylová, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- nebo -5-pyrrolylová, 2,5-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- nebo -5-pyrrolylová, 1-, 2- nebo 3-pyrrolidinylová, tetrahydro-1-, -2- nebo -4-imidazolylová, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- nebo 5-pyrazolylová, tetrahydro-1-, -3- nebo -4-pyrazolylová, 1,4-dihydro-1-, -2-, -3- nebo -4-pyridylová, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- nebo 6-pyridylová, 1-, 2- 3- nebo 4-piperidinylová, 2-, 3- nebo 4-morfolinylová, tetrahydro-2-, -3- nebo -4-pyranylová, 1,4-dioxanylová, 1,3-dioxan-2-, -4- nebo -5-ylová, hexahydro-1-, -3- nebo 4-pyridazinylová, hexahydro-1-, -2-, -4- nebo -5-pyrimidinylová, 1-, 2- nebo 3-piperazinylová, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- nebo -8-chinolylová a 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- nebo -8-isochinolylová skupina.

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 Ie, kde zvlášť neuvedené symboly mají význam uvedený u obecného vzorce I, přičemž však znamená v obecných vzorcích:

Ia X jednou nebo dvěma skupinami ze souboru zahrnují-

22.04.99

cího skupinu COOH, COOA, $CONH_2$, CONAA', CONHA, CN, CH_2COOH nebo CH_2CH_2COOH substituovanou skupinu fenylovou, 1-piperidinylovou nebo cyklohexylovou.

Ib R^1 a R^2 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, OA, nitroskupinu, trifluormethylovou skupinu nebo atom halogenu, přičemž alespoň jeden ze symbobolů R^1 a R^2 neznamená atom vodíku,

R^3 a R^4 spolu dohromady skupinu $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ nebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,

X jednou nebo dvěma skupinami ze souboru zahrnujícího skupinu COOH, COOA, $CONH_2$, CONAA', CONHA, CN, CH_2COOH nebo CH_2CH_2COOH substituovanou skupinu fenylovou, 1-piperidinylovou nebo cyklohexylovou,

n 1,

Ic R^1 a R^2 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, OA, nitroskupinu, trifluormethylovou skupinu nebo atom halogenu, přičemž alespoň jeden ze symbolů R^1 a R^2 neznamená atom vodíku,

R^3 a R^4 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, OA, atom halogenu, nitroskupinu, aminoskupinu, skupinu NHA nebo NAA',

X jednou nebo dvěma skupinami ze souboru zahrnujícího skupinu COOH, COOA, $CONH_2$, CONAA', CONHA, CN, CH_2COOH nebo CH_2CH_2COOH substituovanou skupinu fenylovou, 1-piperidinylovou nebo cyklohexylovou,

n 1,

Id R^1 a R^2 spolu dohromady alkylenovou skupinu s 3 až 5 ato-

22.04.99

my atomy uhlíku,

R^3 a R^4 spolu dohromady skupinu $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ nebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,

X jednou nebo dvěma skupinami ze souboru zahrnujícího skupinu COOH, COOA, $CONH_2$, CONAA', CONHA, CN, CH_2COOH nebo CH_2CH_2COOH substituovanou skupinu fenylovou, 1-piperidinylovou nebo cyklohexylovou,

n 1.

Ie R^1 a R^2 spolu dohromady alkylenovou skupinu s 3 až 5 atomy atom uhlíku,

R^3 a R^4 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, OA, atom halogenu, nitroskupinu, aminoskupinu, skupinu NHA nebo NAA',

X jednou nebo dvěma skupinami ze souboru zahrnujícího skupinu COOH, COOA, $CONH_2$, CONAA', CONHA, CN, CH_2COOH nebo CH_2CH_2COOH substituovanou skupinu fenylovou, 1-piperidinylovou nebo cyklohexylovou,

n 1.

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 výchozích látkách obecného vzorce II, III a IV mají R^1, R^2, R^3, R^4, X a n shora uvedený význam, zvláště shora uvedený výhodný význam.

22.04.99

Pokud L znamená reaktivní esterifikovanou hydroxylovou 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).

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 I, kde skupina symbolu X je prostřednictvím atomu dusíku vázána na thienopyrimidinylový kruh, se mohou s výhodou připravovat tak, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II s nesubstituovanou nebo s jednou nebo se dvěma skupinami ze souboru zahrnujícího COOO, COOA, $CONH_2$, CONAA', CONHA nebo CN substituovaný nasycený 5 až 7 členný heterocyklický kruh.

Výchozí látky obecného vzorce II jsou z části známy. Pokud nejsou známy, mohou se připravovat o sobě známými způsoby.

Předstupně sloučenin obecného vzorce II se mohou připravovat například cyklizací a halogenací podobně jako je popsáno v literatuře (J. Med. Chem. 24, str. 374, 1981). Následnou reakcí s arylalkylaminy se získají sloučeniny obecného vzorce II.

Reakce sloučenin obecného vzorce II s heterocyklickou sloučeninou obsahující skupinu NH se provádí v přítomnosti nebo v nepřítomnosti 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 alkalic-

kého kovu nebo kovu alkalické zeminy nebo jiné soli slabé kyseliny s alkalickým kovem nebo s kovem alkalické zeminy, s výhodou, jako je draslík, sodík nebo vápník, 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, petroether, 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; glykolethery jako ethylenglykolmonomethylether nebo ethylenglykolmonoethylether (methylglykol nebo ethylglykol), ethylenglykoldimethylether (diglyme); ketony jako aceton nebo butanon; amidy jako acetamid, dimethylacetamid, dimethylformamid (DMF); nitrily jako acetonitril; sulfoxidy jako dimethylsulfoxid (DMSO); nitrosloučeniny jako nitromethan nebo nitrobenzen; estery jako ethylacetát; nebo směsi těchto rozpouštědel.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde skupina symbolu X je prostřednictvím atomu uhlíku vázána na thienopyrimidinylový kruh, se mohou dále připravovat tak, že se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce III se sloučeninou obecného vzorce IV.

Výchozí látky obecného vzorce III a IV jsou zpravidla známy. Pokud nejsou známy, mohou se připravovat o sobě známými způsoby. Sloučeniny obecného vzorce III se mohou připravovat například reakcí s oxychloridem fosforečným ze sloučenin, které jsou vytvořeny z thiofenových derivátů a z CN-substituovaných heterocyklických sloučenin (Eur. J. Med. Chem. 23, str. 453, 1988).

23.04.99

Reakce sloučenin obecného vzorce III se sloučeninami obecného vzorce IV se provádí za podobných podmínek, pokud jde o reakční dobu, teplotu a rozpoutědla jako reakce sloučenin obecného vzorce II se skupinu NH obsahujícími heterocyklickými sloučeninami.

Je také možné, ve sloučenině obecného vzorce I převádět jednu skupinu symbolu R^3 a/nebo R^4 na jinou skupinu symbolu R^3 a/nebo R^4, například tak, že se nitroskupina redukuje, (například hydrogenací na Raneyově niklu nebo na palladiu na uhlí v inertním rozpouštědle, jako je methanol nebo ethanol) za získání aminoskupin nebo se kyanoskupiny mohou hydrolyzovat za získání skupin COOH.

Kyselina obecného vzorce I se může zásadou převádět na příslušnou adiční sůl se zásadou například reakcí ekvivalentního množství zásady (jako je například hydroxid nebo uhličitan sodný nebo draselný) na odpovídající sůl s kovem, zvláště s alkalickým kovem nebo s kovem alkalické zeminy nebo na odpovídající amoniovou sůl.

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 vzláště kyseliny, které poskytují fysiologicky nezávadné 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 ogranické 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, pimelo-

22.04.99

vá, fumarová, 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 fysiologicky nevhodnými kyselinami, například pikrátů, se může používat k izolaci a/nebo k čištění sloučenin obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fysiologicky nezávadné 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.

Vynález se proto také týká léčiv obecného vzorce I a jejich fyziologicky vhodných solí jakožto brzdičů fosfodiesterázy V.

Vynález se dále také týká farmaceutických prostředků, obsahujících alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I, a/nebo její fysiologicky vhodnou sůl.

Těchto prostředků podle vynálezu se může používat jakožto léčiv v humánní a ve veterinární medicině. 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 laktosa nebo škroby, stearát hořečnatý, mastek a vaselina. Pro orální použití se hodí zvláště tablety, pilulky, dražé, kapsle, prášky, granuláty, sirupy, šťávy nebo kapky, pro rektální použití čípky, pro pa-

renterální 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, pufry, 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 nezávadné soli se mohou používat k potírání nemocí, při kterých vede zvýšení hladiny cykloguanosinmonofosfátu (cGMP) k brzdění nebo k zabránění zánětu a svalového napětí. Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu jsou obzvláště vhodné pro ošetřování nemocí oběhového systému srdce a k ošetřování 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:

22.04.99

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

Roztok 3,29 g 2,4-dichlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidinu v 80 ml dichlormethanu se smíchá se 3,02 g 3,4-methylendioxybenzylaminu ("A") a po přidání 1,52 g triethylaminu se míchá se po dobu 12 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní a reakční směs se zpracuje obvyklým způsobem. Získá se 3,38 g 2-chlor-6-methyl-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]pyrimidinu o teplotě tání 162 °C.

Obdobně se získá reakcí "A"

s 2,4-dichlor-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5-methyl-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin o teplotě tání 222 °C,

s 2,4-dichlor-5,6-cyklopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidinem

2-chlor-5,6-cyklopenteno-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6-cyklohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6-cyklohepteno-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-6-ethyl-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin o teplotě tání 148 °C,

s 2,4,6-trichlorthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2,6-dichlor-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4,5-trichlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2,5-dichlor-6-methyl-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-6-nitro-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6-dimethyl-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-6-trifluormethyl-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

Obdobně se získá reakcí 3-chlor-4-methoxybenzylaminu

s 2,4-dichlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem

22.04.99

2-chlor-6-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-[1]-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6-cyklopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6-cyklopenteno-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6-cyklohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6-cyklohepteno-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-6-ethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4,6-trichlorthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2,6-dichlor-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4,5-trichlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2,5-dichlor-6-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidinem

22.04.99

2-chlor-6-nitro-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6-dimethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-6-trifluormethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

Obdobně se získá reakcí 3,4-dimethoxybenzylaminu

s 2,4-dichlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-[1]-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6-cyklopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6-cyklopenteno-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6-cyklohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6-cyklohepteno-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin,

22.04.99

s 2,4-dichlor-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-6-ethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4,6-trichlorthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2,6-dichlor-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4,5-trichlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2,5-dichlor-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-6-nitro-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6-dimethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-6-trifluormethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

Obdobně se získá reakcí benzylaminu

s 2,4-dichlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-6-methyl-4-benzylaminothieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5-methyl-4-benzylaminothieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6,7,8-tetrahydro-4-benzylamino-[1]-[1]-benzothieno-

[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6-cyklopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6-cyklopenteno-4-benzylamino-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6-cyklohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6-cyklohepteno-4-benzylamino-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-6-ethyl-4-benzylaminothieno-[2,3-d]pyrimidin,

s 2,4,6-trichlorthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2,6-dichlor-4-benzylaminothieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4,5-trichlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2,5-dichlor-6-methyl-4-benzylaminothieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-6-nitro-4-benzylaminothieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6-dimethyl-4-benzylaminothieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-6-trifluormethyl-4-benzylaminothieno-[2,3-d]-pyrimidin.

Obdobně se získá reakcí 4-fluorbenzylaminu

s 2,4-dichlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-6-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

22.04.99

s 2,4-dichlor-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6,7,8-tetrahydro-4-(4-fluorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6-cyklopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6-cyklopenteno-4-(4-fluorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6-cyklohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6-cyklohepteno-4-(4-fluorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-6-ethyl-4-(4-fluorbenzylamino)thieno-[2,3-d]pyrimidin.

s 2,4,6-trichlorthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2,6-dichlor-4-(4-fluorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4,5-trichlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2,5-dichlor-6-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-6-nitro-4-(4-fluorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6-dimethyl-4-(4-fluorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-

22.04.99

pyrimidin,

s 2,4-dichlor-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-6-trifluormethyl-4-(4-fluorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

Obdobně se získá reakcí 3,4-dichlorbenzylaminu

s 2,4-dichlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-6-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6-cyklopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6-cyklopenteno-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6-cyklohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6-cyklohepteno-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-6-ethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

22.04.99

s 2,4,6-trichlorthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2,6-dichlor-4-(3,4-dichlorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4,5-trichlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2,5-dichlor-6-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-6-nitro-4-(3,4-dichlorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6-dimethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-6-trifluormethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

Obdobně se získá reakcí 3-nitrobenzylaminu

s 2,4-dichlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-6-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3-nitrobenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin,

22.04.99

s 2,4-dichlor-5,6-cyklopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6-cyklopenteno-4-(3-nitrobenzylamino)-[1]-benzothieno[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6-cyklohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6-cyklohepteno-4-(3-nitrobenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-6-ethyl-4-(3-nitrobenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4,6-trichlorthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2,6-dichlor-4-(3-nitrobenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4,5-trichlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2,5-dichlor-6-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-6-nitro-4-(3-nitrobenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6-dimethyl-4-(3-nitrobenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-6-trifluormethyl-4-(3-nitrobenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

Obdobně se získá reakcí 3,4-methylendioxyfenethylaminu

s 2,4-dichlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem

22.04.99

2-chlor-6-methyl-4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)thieno-[2,3-d]pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5-methyl-4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6-cyklopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6-cyklopenteno-4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-[1]-benzothienothieno-[2,3-d]pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6-cyklohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6-cyklohepteno-4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-thieno-[2,3-d]pyrimidin,

s 2,4-dichlor-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-6-ethyl-4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4,6-trichlorthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2,6-dichlor-4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4,5-trichlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2,5-dichlor-6-methyl-4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidinem

2-chlor-6-nitro-4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6-dimethyl-4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-6-trifluormethyl-4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

Obdobné se získá reakcí 3,4-ethylendioxybenzylaminu

s 2,4-dichlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-6-methyl-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5-methyl-4-(3,4-ethylendioxybenzyllamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6-cyklopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6-cyklopenteno-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6-cyklohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidinem
2-chlor-5,6-cyklohepteno-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]pyrimidin,

s 2,4-dichlor-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem 2-chlor-6-ethyl-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4,6-trichlorthieno-[2,3-d]-pyrimidinem 2,6-dichlor-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4,5-trichlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem 2,5-dichlor-6-methyl-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidinem 2-chlor-6-nitro-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem 2-chlor-5,6-dimethyl-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin,

s 2,4-dichlor-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidinem 2-chlor-6-trifluormethyl-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin.

Příklad 2

Zahříváním se po dobu tří hodin udržuje na teplotě 130 °C 1,67 g 2-chlor-6-methyl-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidinu a 3 g ethylesteru piperidin-4-karboxylové kyseliny. Po ochlazení na teplotu místnosti se zbytek rozpustí v dichlormethanu a reakční směs se zpracuje obvyklým způsobem. Získá se 0,5 g ethylesteru 1-[6-methyl-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny.

22.04.99

Obdobně se získají reakcí ethylesteru piperidin-4-karboxylové kyseliny s 2-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidinovými deriváty, získanými způsobem podle příkladu 1, které jsou substituovány v poloze 4, následující sloučeniny

ethylester 1-[5-methyl-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-[1]-bezothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5,6-cyklopenteno-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5,6-cyklohepteno-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[6-ethyl-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[6-chlor-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5-chlor-6-methyl-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[6-nitro-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5,6-dimethyl-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

22.04.98

ethylester 1-[6-trifluormethyl-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[6-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

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

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

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

ethylester 1-[6-ethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[6-chlor-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5-chlor-6-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[6-nitro-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

22.04.99

ethylester 1-[5,6-dimethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[6-trifluormethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5,6-cyklopenteno-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5,6-cyklohepteno-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[6-ethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[6-chlor-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5-chlor-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

22.04.98

ethylester 1-[6-nitro-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5,6-dimethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[6-trifluormethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-(6-methyl-4-benzylaminothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-(5-methyl-4-benzylaminothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-karboxylové kyseliny,

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

ethylester 1-(5,6-cyklopenteno-4-benzylamino-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-(5,6-cyklohepteno-4-benzylamino-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-(6-ethyl-4-benzylaminothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-(6-chlor-4-benzylaminothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-(5-chlor-6-methyl-4-benzylaminothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-(6-nitro-4-benzylaminothieno-[2,3-d]-pyrimidin-

22.04.99

2-yl)piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-(5,6-dimethyl-4-benzylaminothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-(6-trifluormethyl-4-benzylaminothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[6-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5,6,7,8-tetrahydro-4-(4-fluorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5,6-cyklopenteno-4-(4-fluorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5,6-cyklohepteno-4-(4-fluorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[6-ethyl-4-(4-fluorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny

ethylester 1-[6-chlor-4-(4-fluorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5-chlor-6-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

22.04.99

ethylester 1-[6-nitro-4-(4-fluorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5,6-dimethyl-4-(4-fluorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[6-trifluormethyl-4-(4-fluorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[6-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5,6-cyklopenteno-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5,6-cyklohepteno-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[6-ethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[6-chlor-4-(3,4-dichlorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5-chlor-6-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

23.04.99

ethylester 1-[6-nitro-4-(3,4-dichlorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5,6-dimethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[6-trifluormethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[6-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5,6,7,8-tetrahydro-4-(3-nitrobenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5,6-cyklopenteno-4-(3-nitrobenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5,6-cyklohepteno-4-(3-nitrobenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[6-ethyl-4-(3-nitrobenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[6-chlor-4-(3-nitrobenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5-chlor-6-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

22.04.99

ethylester 1-[6-nitro-4-(3-nitrobenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5,6-dimethyl-4-(3-nitrobenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,
ethylester 1-[6-trifluormethyl-4-(3-nitrobenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[6-methyl-4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5-methyl-4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-methylendioxyfen-ethylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5,6-cyklopenteno-4-(3,4-methylendioxyfenethyla-mino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5,6-cyklohepteno-4-(3,4-methylendioxyfenethyl-amino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[6-ethyl-4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)thie-no-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[6-chlor-4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyse-liny,

ethylester 1-[5-chlor-6-methyl-4-(3,4-methylendioxyfenethyl-amino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové

22.04.99

kyseliny,

ethylester 1-[6-nitro-4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5,6-dimethyl-4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[6-trifluormethyl-4-(3,4-methylendioxyfenethyl-amino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[6-methyl-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5-methyl-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-ethylendioxybenzyl-amino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5,6-cyklopenteno-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)--[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5,6-cyklohepteno-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)--[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[6-ethyl-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[6-chlor-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

22.04.99

ethylester 1-[5-chlor-6-methyl-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[6-nitro-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[5,6-dimethyl-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny,

ethylester 1-[6-trifluormethyl-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny.

Příklad 3

Rozpustí se 0,5 g ethylesteru 1-[6-methyl-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny v 70 ml methanolu a po přidání 30 ml 2N roztoku hydroxidu sodného se míchá při teplotě 50 °C po dobu čtyr hodin. Po odstranění rozpouštědla a promytí studenou vodou se získá 1,5 g sodné soli 1-[6-methyl-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny o teplotě tání 272 °C.

Podobně se získají z esterů podle příkladu 2 následující karboxylových kyselin:

1-[5-methyl-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-[1]-bezothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina, monohydrát, amorfní (za rozkladu)

1-[5,6-cyklopenteno-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina, teplota tání vyšší než 250 °C,

1-[5,6-cyklohepteno-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina, teplota tání 217 °C,

1-[6-ethyl-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-chlor-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[5-chlor-6-methyl-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina, amorfní, (za rozkladu),

1-[6-nitro-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylové kyseliny, amorfní, (za rozkladu),

1-[5,6-dimethyl-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-trifluormethyl-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[5-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

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

22.04.99

kyselina, sodná sůl, teplota tání 213 °C,

1-[5,6-cyklopenteno-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina, sodná sůl, teplota tání vyšší než 250 °C, draselná sůl, teplota tání vyšší než 250 °C,

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

1-[6-ethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-chlor-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[5-chlor-6-methyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina, sodná sůl teplota tání vyšší než 250 °C,

1-[6-nitro-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[5,6-dimethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina, sodná sůl, amorfní,

1-[6-trifluormethyl-4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[5-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-

22.04.99

pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

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

1-[5,6-cyklopenteno-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[5,6-cyklohepteno-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-ethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-chlor-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[5-chlor-6-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-nitro-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[5,6-dimethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-trifluormethyl-4-(3,4-dimethoxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-(6-methyl-4-benzylaminothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-piperidin-4-karboxylová kyselina, teplota tání 203 °C,

1-(5-methyl-4-benzylaminothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-piperidin-4-karboxylová kyselina,

22.04.99

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

1-(5,6-cyklopenteno-4-benzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-karboxylová kyselina, teplota tání 257 °C,

1-(5,6-cyklohepteno-4-benzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-karboxylová kyselina, teplota tání 257 °C,

1-(6-ethyl-4-benzylaminothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-karboxylová kyselina, sodná sůl, amorfní,

1-(6-chlor-4-benzylaminothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-(5-chlor-6-methyl-4-benzylaminothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-(6-nitro-4-benzylaminothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-(5,6-dimethyl-4-benzylaminothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-(6-trifluormethyl-4-benzylaminothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[5-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

22.04.99

1-[5,6,7,8-tetrahydro-4-(4-fluorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina, sodná sůl, teplota tání 279 °C,

1-[5,6-cyklopenteno-4-(4-fluorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[5,6-cyklohepteno-4-(4-fluorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-ethyl-4-(4-fluorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-chlor-4-(4-fluorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[5-chlor-6-methyl-4-(4-fluorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-nitro-4-(4-fluorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[5,6-dimethyl-4-(4-fluorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-trifluormethyl-4-(4-fluorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[5-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-[1]-benzothi-

22.04.99

eno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[5,6-cyklopenteno-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[5,6-cyklohepteno-4-(3,4-dichlorbenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-ethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-chlor-4-(3,4-dichlorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[5-chlor-6-methyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-nitro-4-(3,4-dichlorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[5,6-dimethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-trifluormethyl-4-(3,4-dichlorbenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[5-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

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

22.04.99

1-[5,6-cyklopenteno-4-(3-nitrobenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[5,6-cyklohepteno-4-(3-nitrobenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-ethyl-4-(3-nitrobenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-chlor-4-(3-nitrobenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[5-chlor-6-methyl-4-(3-nitrobenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-nitro-4-(3-nitrobenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[5,6-dimethyl-4-(3-nitrobenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-trifluormethyl-4-(3-nitrobenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-methyl-4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[5-methyl-4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

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

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

22.04.99

benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[5,6-cyklohepteno-4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-ethyl-4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-chlor-4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[5-chlor-6-methyl-4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-nitro-4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[5,6-dimethyl-4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-trifluormethyl-4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-methyl-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[5-methyl-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

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

22.04.99

1-[5,6-cyklopenteno-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[5,6-cyklohepteno-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-ethyl-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-chlor-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[5-chlor-6-methyl-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-nitro-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[5,6-dimethyl-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

1-[6-trifluormethyl-4-(3,4-ethylendioxybenzylamino)thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina.

Příklad 4

Rozpustí se 5 g 2-amino-5-methyl-3-ethoxykarbonylthiofenu s 2,7 g methylesteru 4-kyanbenzoové kyseliny ve 40 ml dioxanu. Po dobu pěti minut se reakční směsí vede plynný chlorovodík. Obvyklým zpracováním se získá 6 g methylesteru 4-(3,4-dihydro-4-oxo-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny. Náhrada karbonylové skupiny chlorem za vytvoření aromatického pyrimidinového kruhu se provádí za podmínek o sobě známých.

22.04.99

Směs 18 ml oxychloridu fosforečného a 6 g methylesteru 4-(3,4-dihydro-4-oxo-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny za přísady 1,8 ml N,N-dimethylanilinu se vaří čtyři hodiny. Obvyklým zpracováním se získá 5 g methylesteru 4-(4-chlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny.

Obdobně se získá reakcí methylesteru 4-kyanbenzoové kyseliny a následnou reakcí s oxychloridem fosforečným

z 2-amino-4-methyl-3-ethoxykarbonylthiofenu
methylester 4-(4-chlor-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoové kyseliny,

z 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-3-ethoxykarbonylthiofenu
methylester 4-(4-chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,

z 2-amino-4,5-cyklopenteno-3-ethoxykarbonylthiofenu
methylester 4-(4-chlor-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,

z 2-amino-4,5-cyklohepteno-3-ethoxykarbonylthiofenu
methylester 4-(4-chlor-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,

z 2-amino-5-ethyl-3-ethoxykarbonylthiofenu
methylester 4-(4-chlor-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoové kyseliny,

z 2-amino-5-propyl-3-ethoxykarbonylthiofenu
methylester 4-(4-chlor-6-propylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoové kyseliny,

z 2-amino-5-chlor-3-ethoxykarbonylthiofenu
methylester 4-(4-chlor-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-

benzoové kyseliny,

z 2-amino-4-chlor-5-methyl-3-ethoxykarbonylthiofenu
methylester 4-(4-chlor-5-chlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,

z 2-amino-5-nitro-3-ethoxykarbonylthiofenu
methylester 4-(4-chlor-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoové kyseliny,

z 2-amino-4,5-dimethyl-3-ethoxykarbonylthiofenu
methylester 4-(4-chlor-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,

z 2-amino-5-trifluormethyl-3-ethoxykarbonylthiofenu
methylester 4-(4-chlor-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny.

Příklad 5

Podobně jako podle příkladu 1 se získá reakcí 3,4-methylendioxybenzylaminu

s methylesterem 4-(4-chlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoové kyseliny
methylester 4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoové kyseliny
methylester 4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

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

methylester 4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny, teplota tání 198 °C,

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny.

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny.

s methylesterem 4-(4-chlor-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny.

s methylesterem 4-(4-chlor-6-propylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-6-propylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

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

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

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

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

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

s methylesterem 4-(4-chlor-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny
methylester 4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny.

Podobně se získá reakcí 3-chlor-4-methoxybenzylaminu

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

s methylesterem 4-(4-chlor-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoové kyseliny
methylester 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

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

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

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

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

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

s methylesterem 4-(4-chlor-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

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

s methylesterem 4-(4-chlor-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny
methylester 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny.

22.04.99

Podobně se získá reakcí 3,4-dimethoxybenzylaminu

s methylesterem 4-(4-chlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoové kyseliny
methylester 4-[4-(3,4-dimetoxybenzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoové kyseliny
methylester 4-[4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetra-hydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-cyklopen-tenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-cyklohep-tenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

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

22.04.98

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

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

s methylesterem 4-(4-chlor-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

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

s methylesterem 4-(4-chlor-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny
methylester 4-[4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-trifluor-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny.

Podobně se získá reakcí benzylaminu

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

s methylesterem 4-(4-chlor-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoové kyseliny
methylester 4-(4-benzylamino-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-

22.04.98

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

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-(4-benzylamino-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-(4-benzylamino-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

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

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

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

s methylesterem 4-(4-chlor-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-(4-benzylamino-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

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

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

s methylesterem 4-(4-chlor-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny
methylester 4-(4-benzylamino-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny.

Podobně se získá reakcí 4-fluorbenzylaminu

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

s methylesterem 4-(4-chlor-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoové kyseliny
methylester 4-[4-(4-fluorbenzylamino)-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

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

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-cyklopen-tenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-cyklohep-tenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

22.04.99

s methylesterem 4-(4-chlor-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(4-fluorbenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(4-fluorbenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

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

s methylesterem 4-(4-chlor-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(4-fluorbenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-dimet-hylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny
methylester 4-[4-(4-fluorbenzylamino)-6-trifluor-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny.

Podobně se získá reakcí 3,4-dichlorbenzylaminu

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

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

s methylesterem 4-(4-chlor-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoové kyseliny
methylester 4-[4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

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

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

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

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

s methylesterem 4-(4-chlor-5-chlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5-chlor-6-methyl-

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

s methylesterem 4-(4-chlor-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

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

s methylesterem 4-(4-chlor-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny
methylester 4-[4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-trifluormethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny.

Podobně se získá reakcí 3-nitrobenzylaminu

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

s methylesterem 4-(4-chlor-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoové kyseliny
methylester 4-[4-(3-nitrobenzylamino)-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzo-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3-nitrobenzylamino)-5,6,7,8-tetra-hydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

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

22.04.99

pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-cyklohep-tenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3-nitrobenzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3-nitrobenzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

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

s methylesterem 4-(4-chlor-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3-nitrobenzylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-dimet-hylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-

pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny
methylester 4-[4-(3-nitrobenzylamino)-6-trifluor-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny.

Podobně se získá reakcí 3,4-methylendioxyfenethylaminu

s methylesterem 4-(4-chlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoové kyseliny
methylester 4-[4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoové kyseliny
methylester 4-[4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzo-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-5,6-cyklo-pentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-5,6-cyklo-heptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-6-ethyl-

22.04.99

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

s methylesterem 4-(4-chlor-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

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

s methylesterem 4-(4-chlor-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-6-nitro-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

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

s methylesterem 4-(4-chlor-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny
methylester 4-[4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-6-trifluor-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny.

Podobně se získá reakcí 3,4-ethylendioxybenzylaminu

s methylesterem 4-(4-chlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoové kyseliny
methylester 4-[4-(3,4-ethylendioxyfenethylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

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

yl)-benzoové kyseliny
methylester 4-[4-(3,4-ethylendioxyfenethylamino)-5-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzo-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3,4-ethylendioxyfenethylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3,4-ethylendioxyfenethylamino)-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3,4-ethylendioxyfenethylamino)-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3,4-ethylendioxyfenethylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3,4-ethylendioxyfenethylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

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

22.04.99

s methylesterem 4-(4-chlor-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-[4-(3,4-ethylendioxyfenethylamino)-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

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

s methylesterem 4-(4-chlor-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny
methylester 4-[4-(3,4-ethylendioxyfenethylamino)-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny.

Podobně se získá reakcí fenethylaminu

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

s methylesterem 4-(4-chlor-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoové kyseliny
methylester 4-(4-fenethylamino-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

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

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

22.04.99

methylester 4-(4-fenethylamino-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

s methylesterem 4-(4-chlor-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-(4-fenethylamino-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

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

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

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

s methylesterem 4-(4-chlor-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoové kyseliny,
methylester 4-(4-fenethylamino-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny,

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

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

22.04.99

methylester 4-(4-fenethylamino-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny.

Příklad 6

Roztok 1,1 g methylesteru 4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny, 30 ml 2N roztoku hydroxidu sodného a 30 ml tetrahydrofuranu se po dobu šesti hodin zahříváním udržuje na teplotě 100 °C. Po ochlazení a okyselení roztoku 20% kyselinou chlorovodíkovou se zpracuje obvyklým způsobem. Získá se 0,75 g 4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimi - din-2-yl]benzoové kyseliny. Teplota tání je vyšší než 250 °C.

Obdobně se získají z esterů podle příkladu 5 následující karboxylové kyseliny:

4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina, dihydrát,

4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina, dihydrát, teplota tání 249 °C, sodná sůl, teplota tání vyšší než 250 °C,

4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina, teplota tání 189 °C,

4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-6-propylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina, teplota tání vyšší než 250 °C,

4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5-chlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina, teplota tání vyšší než 250 °C,

4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina, teplota tání 172 °C,

4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

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

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

4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina, teplota tání 245 °C,

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

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

4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina, teplota tání 257 °C,

22.04.99

4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina, teplota tání vyšší než 250 °C,

4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5-chlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina, sodná sůl, teplota tání vyš

než 250 °C,

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

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

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

4-[4-(3,4-dimetoxybenzylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

4-[4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

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

4-[4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

4-[4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

4-[4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

4-[4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-chlorthieno-[2,3-d]-

22.04.99

pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

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

4-[4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

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

4-[4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

4-(4-benzylamino-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoová kyselina, teplota tání vyšší než 250 °C,

4-(4-benzylamino-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoová kyselina,

4-(4-benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina, teplota tání vyšší než 270 °C,

4-(4-benzylamino-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

4-(4-benzylamino-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

4-(4-benzylamino-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoová kyselina, teplota tání 172 °C,

4-(4-benzylamino-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoová kyselina,

22.04.99

4-(4-benzylamino-5-chlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

4-(4-benzylamino-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoová kyselina,

4-(4-benzylamino-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoová kyselina,

4-(4-benzylamino-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

4-[4-(4-fluorbenzylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

4-[4-(4-fluorbenzylamino)-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

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

4-[4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

4-[4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

4-[4-(4-fluorbenzylamino)-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

4-[4-(4-fluorbenzylamino)-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

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

22.04.99

4-[4-(4-fluorbenzylamino)-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

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

4-[4-(4-fluorbenzylamino)-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

4-[4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyseliny,

4-[4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyseliny,

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

4-[4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyseliny,

4-[4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyseliny,

4-[4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyseliny,

4-[4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

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

4-[4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

22.04.99

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

4-[4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

4-[4-(3-nitrobenzylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

4-[4-(3-nitrobenzylamino)-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

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

4-[4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

4-[4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

4-[4-(3-nitrobenzylamino)-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

4-[4-(3-nitrobenzylamino)-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

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

4-[4-(3-nitrobenzylamino)-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

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

22.04.99

4-[4-(3-nitrobenzylamino)-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

4-[4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

4-[4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

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

4-[4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

4-[4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

4-[4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

4-[4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

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

4-[4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

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

4-[4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

22.04.99

4-[4-(3,4-ethylendioxyfenethylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

4-[4-(3,4-ethylendioxyfenethylamino)-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

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

4-[4-(3,4-ethylendioxyfenethylamino)-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

4-[4-(3,4-ethylendioxyfenethylamino)-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

4-[4-(3,4-ethylendioxyfenethylamino)-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

4-[4-(3,4-ethylendioxyfenethylamino)-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

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

4-[4-(3,4-ethylendioxyfenethylamino)-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

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

4-[4-(3,4-ethylendioxyfenethylamino)-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

4-(4-fenethylamino-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoová kyselina,

22.04.99

4-(4-fenethylamino-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoová kyselina,

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

4-(4-fenethylamino-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoová kyselina,

4-(4-fenethylamino-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoová kyselina,

4-(4-fenethylamino-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoová kyselina,

4-(4-fenethylamino-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoová kyselina,

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

4-(4-fenethylamino-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-benzoová kyselina,

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

4-(4-fenethylamino-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)benzoová kyselina.

Podobně jako podle příkladu 5 se získá za použití methylesteru 3-kyanbenzoové kyseliny a následnou hydrolýzou 3-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina.

Příklad 7

Podobně jako podle příkladu 5 a 6 se získají za použití odpovídajících esterů 4-kyancyklohexankarboxylové kyseliny následující karboxylové kyseliny

4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina, dihydrát,

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

4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

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

4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-

22.04.99

pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

22.04.99

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

4-[4-(3,4-dimetoxybenzylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

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

4-[4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

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

4-[4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

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

4-[4-(3,4-dimethoxybenzylamino)-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

22.04.99

4-(4-benzylamino-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyklohexankarboxylová kyselina,

4-(4-benzylamino-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyklohexankarboxylová kyselina,

4-(4-benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-(4-benzylamino-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-(4-benzylamino-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-(4-benzylamino-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyklohexankarboxylová kyselina,

4-(4-benzylamino-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyklohexankarboxylová kyselina,

4-(4-benzylamino-5-chlor-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-(4-benzylamino-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyklohexankarboxylová kyselina,

4-(4-benzylamino-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyklohexankarboxylová kyselina,

4-(4-benzylamino-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(4-fluorbenzylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

22.04.99

4-[4-(4-fluorbenzylamino)-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

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

4-[4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(4-fluorbenzylamino)-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(4-fluorbenzylamino)-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(4-fluorbenzylamino)-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

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

4-[4-(4-fluorbenzylamino)-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

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

4-[4-(4-fluorbenzylamino)-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5-methylthieno-[2,3-d]-

pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

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

4-[4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6-cycloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

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

4-[4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

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

4-[4-(3,4-dichlorbenzylamino)-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(3-nitrobenzylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(3-nitrobenzylamino)-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

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

4-[4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(3-nitrobenzylamino)-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(3-nitrobenzylamino)-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(3-nitrobenzylamino)-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

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

4-[4-(3-nitrobenzylamino)-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

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

4-[4-(3-nitrobenzylamino)-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová

kyselina,

4-[4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

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

4-[4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

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

4-[4-(3,4-methylendioxyfenethylamino)-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(3,4-ethylendioxyfenethylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(3,4-ethylendioxyfenethylamino)-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

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

4-[4-(3,4-ethylendioxyfenethylamino)-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(3,4-ethylendioxyfenethylamino)-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(3,4-ethylendioxyfenethylamino)-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-[4-(3,4-ethylendioxyfenethylamino)-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

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

4-[4-(3,4-ethylendioxyfenethylamino)-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

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

4-[4-(3,4-ethylendioxyfenethylamino)-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina,

4-(4-fenethylamino-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyklohexankarboxylová kyselina,

4-(4-fenethylamino-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyklohexankarboxylová kyselina,

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

4-(4-fenethylamino-5,6-cyklopentenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)cyklohexankarboxylová kyselina,

4-(4-fenethylamino-5,6-cykloheptenothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)cyklohexankarboxylová kyselina,

4-(4-fenethylamino-6-ethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyklohexankarboxylová kyselina,

4-(4-fenethylamino-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyklohexankarboxylová kyselina,

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

4-(4-fenethylamino-6-nitrothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyklohexankarboxylová kyselina,

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

4-(4-fenethylamino-6-trifluormethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)cykohexankarboxylová kyselina.

Příklad 8

Roztok 4-[4-(3-nitrobenzylamino)-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny v methanolu se v přítomnosti Raneyova niklu hydrogenuje. Katalyzátor se odfiltruje a roztok se zahustí. Překrystalováním se získá 4-[4-(3-aminobenzylamino)-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina.

Příklad 9

Roztok 6 g 4-[4-(3-aminobenzylamino)-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny a 0,5 g chloridu titaničitého ve 100 ml methanolu se smíchá s 1 ml čerstvě destilovaného acetaldehydu. Přidají se 4 g natriumkyanborhydridu a

reakční směs se míchá po dobu 30 hodin. Přidá se polokoncentrovaná kyselina chlorovodíková, zpracuje se obvyklým způsobem a tak se získá 4-[4-(3-N-ethylaminobenzylamino)-5-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoové kyseliny.

Příklad 10

Podobně jako podle příkladu 2 se získá reakcí 2-chlor-5,6,7,8-tetrahydro-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidinu

s piperazin-1-ylethylacetátem
{4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl}ethylacetát,

s piperidin-4-ylethylacetátem
{1-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-yl}ethylacetát,

ze kterých se esterhydrolýzou získá

{4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperazin-1-yl}octová kyselina, teplota tání 150 °C (za rozkladu) a

{1-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-yl}octová kyselina, amorfní.

Příklad 11

Podobně jako podle příkladu 4 a 5 se získají následující sloučeniny

{4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-

benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]fenyl}ethylacetát a

{4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]fenyl}ethylacetát,

ze kterých se esterhydrolýzou získá

{4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]fenyl}octová kyselina, teplota tání 214 °C a

{4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]fenyl}octová kyselina, sodná sůl, teplota tání vyšší než 250 °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

Smísí se 500 mg účinné látky obecného vzorce I 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 stearátu 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 mechanizmem. Roztok se může stříkat do úst nebo do nosu. Každý střik (přibližně 0,1 ml) odpovídá dávce přibližně 0,14 mg.

Průmyslová využitelnost

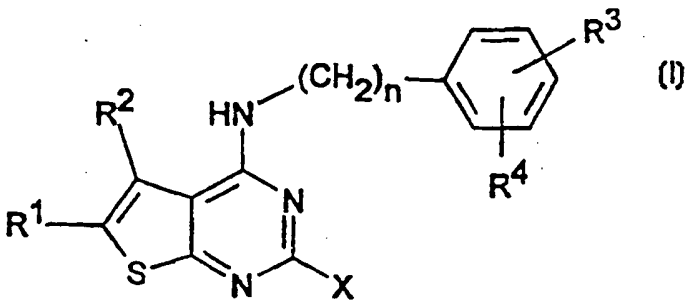
Derivát thienopyrimidinu a jeho farmaceuticky vhodné soli jsou pro schopnost brzdění fosfodiesterázy V vhodné pro výrobu farmaceutických prostředků pro léčení nemocí srdečního oběhového systému a k léčení poruch potence.

1422-99

22.04.99

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Derivát thienopyrimidinu obecného vzorce I



(I)

kde znamená

R^1, R^2 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, OA, skupinu alkenylovou, alkinylovou, trifluormethylovou nebo Hal, přičemž jeden z obou R^1 a R^2 neznamená atom vodíku nebo

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

R^3, R^4 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, OA, NO_2, NH_2, NHA nebo NAA' nebo Hal nebo

R^3 a R^4 spolu dohromady také skupinu $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$,

X jednou nebo dvěma skupinami R^5 substituovanou nasycenou 5 až 7 člennou heterocyklickou skupinu nebo jednou nebo dvěma skupinami R^5 substituovaný nenasycený nebo nasycený 5 až 7 členný isocyklický kruh,

R^5 skupinu COOH, COOA, $CONH_2$, CONAA', CONHA, CN, CH_2COOH nebo CH_2CH_2COOH,

A, A' na sobě nezávisle atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu a

n 0, 1, 2 nebo 3

a jeho fyziologicky vhodných solí.

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

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

b) 4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

c) 4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6-dimethylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

d) 4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-6-chlorthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová kyselina,

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

f) 1-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

g) 1-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-6-methylthieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]piperidin-4-karboxylová kyselina,

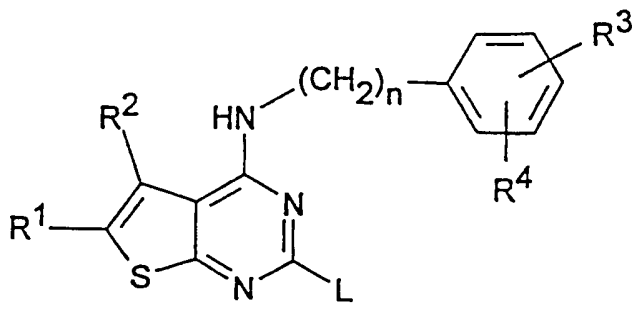
h) 4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-

benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexankarboxylová kyselina a

jejich fyziologicky vhodné soli.

3. Způsob přípravy

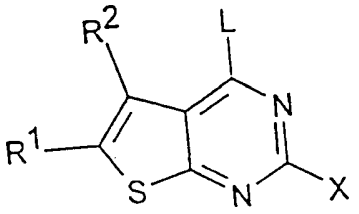
a) sloučeniny obecného vzorce I a jejich solí, kde X znamená jednou nebo dvěma skupinami R^5 substituovanou nasycenou 5 až 7 člennou heterocyklickou skupinu, vázanou prostřednictvím atomu dusíku a ostatní symboly mají význam jako u obecného vzorce I, podle nároku 1, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



II

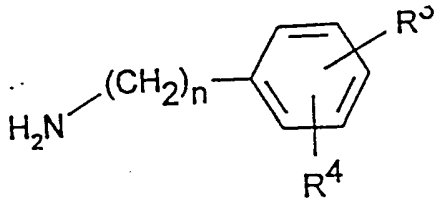
kde R^1, R^2, R^3, R^4 a n mají shora uvedený význam, a L znamená atom chloru, bromu, hydroxylovou skupinu, skupinu SCH_3, nebo reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu,
nechává reagovat s jednou nebo se dvěma skupinami R^5 substituovaným nasyceným 5 až 7 členným kruhem, kde R^5 má shora uvedený význam,

b) způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I a jejich solí, kde X znamená jednou nebo dvěma skupinami R^5 substituovaný nenasycený nebo nasycený 5 až 7 členný isocyklický kruh, vázaný prostřednictvím atomu uhlíku, a ostatní symboly mají význam jako u obedného vzorce I, přičemž že
se sloučenina obecného vzorce III



III

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



IV

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

c) se ve sloučenině obecného vzorce I převádí jedna skupina symbolu R^3, R^4 a/nebo X na jinou skupinu symbolu R^3, R^4 a/nebo X, přičemž se ester zmýdelňuje nebo se nitroskupina redukuje,

a/nebo se kyselá sloučenina obecného vzorce I zpracováním zásadou 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 obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, a/nebo její fyziologicky vhodné soli 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 podle nároku 1 obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam a/nebo její fysiologicky vhodnou sůl.

6. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, a/nebo její fysiologicky vhodné soli pro léčení nemocí srdečního oběhového systému a k léčení poruch potence.

7. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, a/nebo její fysiologicky vhodné soli jakožto brzdič fosfodiesterázy V.

8. Použití sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, a/nebo její fysiologicky vhodné soli pro výrobu farmaceutických prostředků.

9. Použití sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají v nároku 1 uvedený význam, a/nebo její fysiologicky vhodné soli pro potírání nemocí.