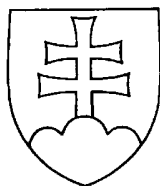


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(11), (21) Číslo dokumentu:

735-2003

- (22) Dátum podania prihlášky: **29. 10. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **100 58 663.5**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **25. 11. 2000**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 11. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **11/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP01/12494**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/41896**

(13) Druh dokumentu: **A3**

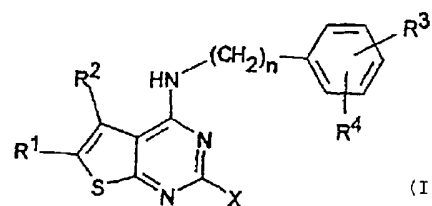
(51) Int. Cl.⁷:

A61K 31/519,
A61P 9/10,
A61P 9/12,
A61P 11/06,
A61P 15/10

- (71) Prihlasovateľ: **Merck Patent GmbH, Darmstadt, DE;**
(72) Pôvodca: **Eggenweiler Hans-Michael, Darmstadt, DE;**
Eiermann Volker, Rödermark, DE;
(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

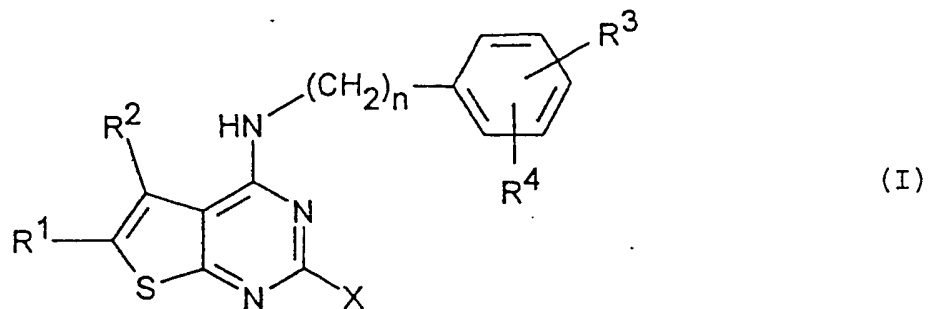
(54) Názov: **Použitie tienopyrimidínov**

- (57) Anotácia:
Opisuje sa použitie derivátov tienopyrimidínu všeobecného vzorca (I) a ich fyziologicky prijateľných solí a/alebo solvátov na prípravu liečiv na ošetrovanie angíny, vysokého krvného tlaku, vysokého pulmonárneho tlaku, zlyhanie spôsobeného prekrvením srdca, aterosklerózy, stavov zahŕňajúcich znížený priechod srdcovými cievami, periférálnych vaskulárnych chorôb, mŕtvic, bronchitídy, alergického astma, chronického astma, alergického nachladnutia, glaukómu, dráždivého črevného syndrómu, nádorov, obličkovej nedostatočnosti, cirhózy pečene a na ošetrovanie ženských sexuálnych porúch.



Použitie tienopyrimidínovOblasť techniky

Vynález sa týka použitia derivátov tienopyrimidínov obecného vzorca I



kde znamená

R^1 , R^2 na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu A alebo atóm Hal, pričom jeden zo symbolov R^1 , R^2 vždy neznamená atóm vodíka, alebo

R^1 a R^2 spolu dohromady tiež skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami uhlíka,

R^3 a R^4 na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu A, OA, OH alebo atóm Hal alebo

R^3 a R^4 spolu dohromady tiež skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami uhlíka, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ alebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,

X skupinu R^5 alebo R^6 monosubstituovanú skupinou R^7 ,

R⁵ lineárnu alebo rozvetvenú skupinu alkylenovú s 1 až 10 atómmi uhlíka, v ktorej jedna alebo dve skupiny CH₂ môžu byť nahradené -CH=CH- alebo -C₆H₄-(CH₂)_m- skupinou,

R⁶ cykloalkylalkylenovú skupinu s 6 až 12 atómmi uhlíka,

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

A alkylovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu a

m 1 alebo 2,

n 0, 1, 2 alebo 3,

a ich fyziologicky prijateľných solí a/alebo solvátov pre prípravu liečiv pre ošetrovanie angíny, vysokého krvného tlaku, vysokého pulmonárneho tlaku, zlyhanie spôsobené prekrvením srdca, aterosklerózy, stavov zahŕňajúcich znížený priechod srdcovými cievami, periférálnych vaskulárnych ochorení, mŕtvic, bronchitídy, alergického astma, chronického astma, alergickej nádchy, glaukómu, dráždivého črevného syndrómu, nádorov, obličkovej nedostatočnosti, cirhózy pečene a na ošetrovanie ženských sexuálnych porúch.

Doterajší stav techniky

Deriváty pirimidínu sú známe napríklad z európskeho spisu číslo EP 201188 alebo zo svetového patentového spisu číslo WO 93/06104. Použitie iných PDE-V inhibítorov je popísané napríklad vo svetovom patentovom spise číslo WO 94/28902.

Úlohou vynálezu je vyvinúť nové zlúčeniny s hodnotnými vlastnosťami zlúčeniny, ktoré by sa mohli použiť pre výrobu liečiv.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je vyššie popísané použitie vyššie definovaných zlúčenín obecného vzorca I.

Zistilo sa, že zlúčeniny obecného vzorca I a ich soli alebo solvátov majú pri výbornej znášateľnosti veľmi hodnotné farmaceutické vlastnosti.

Zlúčeniny obecného vzorca I vykazujú najmä špecifické inhibovanie cGMP-fosfodiesterázy (PDE V).

Chinazolíny s cGMP-fosfodiesterázovou brzdiacou aktivitou sú popísané v literatúre (napríklad J. Med. Chem. 36, str. 3765, 1993; J. Med. Chem 37, str. 2106, 1994).

Biologická aktivita zlúčenín obecného vzorca I sa môže stanoviť napríklad spôsobmi popísanými vo svetovom patentovom spise číslo WO 93/06104. Afinita zlúčenín obecného vzorca I podľa vynálezu pre cGMP-fosfodiesterázu a cAMP-fosfodiesterázu sa stanovuje zistením ich IC_{50} hodnôt (koncentrácia inhibítora, ktoré je potreba k dosiahnutí 50% inhibície enzýmovej aktivity).

Pre vykonanie testu sa môžu používať enzýmy izolované o sebe známymi spôsobmi (napríklad W.J. Thompson a kol., Biochem. 10, str. 311, 1971). Pre vykonanie skúšok sa môže používať modifikovaný spôsob po dávkach („batch“-spôsob), ktorý popísali W.J. Thompson a M.M. Appleman (Biochem. 18, str. 5228, 1979).

Zlúčeniny podľa vynálezu sa preto hodia na ošetrovanie ochorení kardiovaskulárneho systému, najmä nedostatočnosti

srdca a na ošetrovanie a/alebo k terapii porúch potencie (erekčnej disjunkcie).

Používanie substituovaných pyrazolopyramidinonov na ošetrovanie impotencie je popísané napríklad vo svetovom patentovom spise číslo WO 94/28902.

Zlúčeniny obecného vzorca I sú účinné ako inhibítory fenylefrínom navodených kontrakcií zajačieho preparátu corpus cavernosum. Toto biologické pôsobenie sa môže doložiť napríklad spôsobom, ktorý popísal F. Holmquist a kol. (J. Urol. 150, str. 1310 až 1315, 1993).

Inhibícia kontrakcie dokladá účinnosť zlúčenín podľa vynálezu pri terapii a/alebo ošetrovaní porúch potencie.

Vynález sa týka použitia zlúčenín obecného vzorca I a ich fyziologicky prijateľných solí a/alebo solvátov pre prípravu liečiv pre ošetrovanie angíny, vysokého krvného tlaku, vysokého pulmonárneho tlaku, zlyhanie spôsobeného prekrvením srdca, aterosklerózy, stavov zahŕňajúcich znížený priechod srdcovými cievami, periférálnych vaskulárnych ochorení, mŕtvic, bronchitídy, alergického astma, chronického astma, alergickej nádchy, glaukómu, dráždivého črevného syndrómu, nádorov, obličkovej nedostatočnosti, cirhózy pečene a na ošetrovanie ženských sexuálnych porúch.

Vynález sa najmä týka použitia zlúčenín obecného vzorca I a ich fyziologicky prijateľných solí a/alebo solvátov pre prípravu liečiv pre ošetrovanie vysokého pulmonárneho tlaku.

Vynález sa zvlášť týka použitia 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]piri-

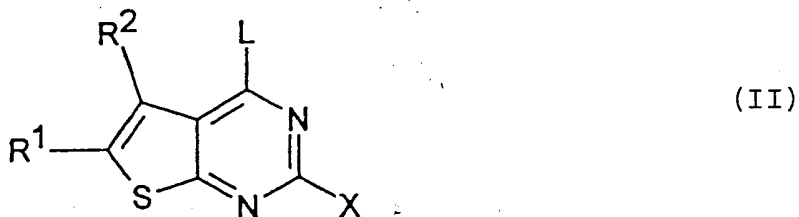
midín-2-yl]valérovej kyseliny a jej fyziologicky prijateľných solí a/alebo solvátov pre prípravu liečiv pre ošetrovanie vysokého pulmonárneho tlaku. Najmä je výhodná etanolamínová soľ alebo sodná soľ.

Zlúčeniny obecného vzorca I sa môžu používať ako liečivo pôsobiacej látky v humánnej a vo veterinárnej medicíne. Okrem toho sa môžu používať ako medziprodukty pre výrobu ďalších liečiv pôsobiacich účinných látok.

Podstatou vynálezu je preto použitie zlúčenín obecného vzorca I, kde jednotlivé symboly majú vyššie uvedený význam a ich solí a/alebo solvátov.

Deriváty tienopyrimidínu obecného vzorca I, kde jednotlivé symboly majú vyššie uvedený význam, a ich soli sa pripravujú tak, že

a) zlúčenina obecného vzorca II



kde R^1 , R^2 a X majú vyššie uvedený význam a kde znamená

L atóm chlóru, brómu, hydroxylovú skupinu, skupinu SCH_3 alebo reaktívnu esterifikovanú hydroxylovú skupinu, sa necháva reagovať so zlúčeninou obecného vzorca III



kde R^3 a R^4 majú vyššie uvedený význam, alebo

b) sa v zlúčenine obecného vzorca I skupina X prevádza na inú skupinu X, pričom sa napríklad esterová skupina hydrolyzuje na COOH-skupinu alebo sa COOH-skupina prevádza na amidovú alebo kyanoskupinu,

a/alebo zlúčenina obecného vzorca I sa prevádza na svoju soľ a/alebo solvát.

Jednotlivé symboly R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X, L a n majú u obecných vzorcov I, II a III uvedený význam, pokiaľ nie je výslovne uvedené inak.

Symbol A znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 atómi uhlíka. V uvedených obecných vzorcoch je alkylová skupina s výhodou nerozvetvená a má 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 atómov uhlíka a s výhodou to je skupina metylová, etylová alebo propylová, ďalej s výhodou skupina izopropylová, butylová, izobutylová, sek-butylová alebo terc-butylová, no tiež n-pentylová, neopentylová, izopentylová alebo hexylová skupina.

Symbol X znamená jednou skupinou R^7 substituovanú skupinu R^5 alebo R^6 .

Symbol R^5 znamená lineárnu alebo rozvetvenú alkylénovú skupinu s 1 až 10, s výhodou s 1 až 8 atómi uhlíka, pričom je touto alkylénovou skupinou s výhodou napríklad skupina metylénová, etylénová, propylénová, izopropylénová, butylénová, izobutylénová, sekbutylénová, pentylénová, 1-, 2- alebo 3-metylbutylénová, 1,1-, 1,2- alebo 2,2-

dimetylpropylénová, 1-etylpropylénová, hexylénová, 1-, 2-, 3- alebo 4- metylpentylénová, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- alebo 3,3-dimetylbutylénová, 1- alebo 2-etylbutylénová, 1-etyl-1-metylpropylénová, 1-etyl-2-metylpropylénová, 1,1,2- alebo 1,2,2-trimetylpropylénová, lineárna alebo rozvetvená heptylénová, oktylénová, nonylénová alebo decylénová skupina. Symbol R^5 znamená ďalej skupinu but-2-enylénovú alebo hex-3-enylénovú.

R^6 znamená cykloalkylalkylénovú skupinu so 6 až 12 atómi uhlíka, s výhodou napríklad skupinu cyklopentylmetylenovú, cyklohexylmetylenovú, cyklohexyletylénovú, cyklohexylpropylénovú alebo cyklohexylbutylénovú skupinu.

Jeden zo symbolov R^1 a R^2 znamená s výhodou atóm vodíka zatiaľ druhý znamená s výhodou skupinu propylovú alebo butylovú, predovšetkým však skupinu etylovú alebo metylovú. Symboly R^1 a R^2 znamenajú tiež spolu dohromady s výhodou skupinu propylénovú, butylénovú alebo pentylénovú.

Hal znamená s výhodou atóm fluóru, chlóru alebo brómu ale tiež atóm jódu.

Skupiny R^3 a R^4 môžu byť rovnaké alebo rôzne a sú s výhodou v polohe 3 alebo 4 fenylového kruhu. Znamenajú napríklad na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu alkylovú, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, alebo spolu dohromady alkylénovú skupinu, napríklad skupinu propylénovú, butylénovú alebo pentylénovú, ďalej tiež etylénoxyskupinu,

metyléndioxyskupinu alebo etyléndioxyskupinu. S výhodou znamenajú tiež vždy alkoxykupinu, ako napríklad metoxykupinu, etoxykupinu alebo propoxykupinu a ďalej tiež hydroxylovú skupinu.

Symbol R^7 znamená s výhodou napríklad skupinu COOH , COOCH_3 , COOC_2H_5 , CONH_2 , $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, CONHCH_3 alebo CN .

Skupiny, ktoré sa v obecných vzorcoch vyskytujú niekoľkokrát, môžu byť na sebe nezávisle rovnaké alebo odlišné.

Vynález sa tiež týka zvlášť zlúčenín obecného vzorca I, v ktorých aspoň jeden zo symbolov má vyššie uvedený výhodný význam. Niektorými výhodnými skupinami zlúčenín obecného vzorca I sú nasledujúce zlúčeniny dielčích vzorcov Ia až Id, kde zvlášť neuvedené symboly majú význam uvedený u obecného vzorca

I, pričom však znamená v obecných vzorcoch:

Ia X skupinu R^5 alebo R^6 , ktorá je substituovaná skupinou COOH alebo COOA ;

Ib R^1 a R^2 na sebe nezávisle H, A alebo Hal, pričom aspoň jeden zo symbolov R^1 a R^2 neznemá atóm vodíka,

R^3 a R^4 spolu dohromady skupinu alkylénovú so 3 až 5 atómami uhlíka, skupinu $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ alebo $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$,

- X skupinu R^5 alebo R^6 , ktorá je substituovaná skupinou COOH alebo COOA;
- Ic R^1 a R^2 na sebe nezávisle H, A alebo Hal, pričom aspoň jeden zo symbolov R^1 a R^2 neznamená atóm vodíka,
- R^3 a R^4 na sebe nezávisle H, A, OA alebo Hal,
- R^3 a R^4 spolu dohromady skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami uhlíka, skupinu $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ alebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,
- X skupinu R^5 alebo R^6 , ktorá je substituovaná skupinou COOH alebo COOA;
- n 1 alebo 2;
- Id R^1 a R^2 na sebe nezávisle H, A alebo Hal, pričom aspoň jeden zo symbolov R^1 a R^2 neznamená atóm vodíka,
- R^1 a R^2 spolu dohromady alkylénovú skupinu s 3 až 5 atómami uhlíka,
- R^3 a R^4 na sebe nezávisle H, A, OA, OH alebo Hal,
- R^3 a R^4 skupinu $-O-CH_2-O-$,
- X skupinu R^5 ktorá je monosubstituovaná skupinou R^7 ,
- R^5 lineárnu alebo rozvetvenú alkylénovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka alebo skupinu $-C_6H_4-CH_2-$,
- R^7 skupinu COOH alebo COOA,
- A skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka,
- Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,
- m 1 a
- n 1 alebo 2.

Zlúčeniny obecného vzorca I a východzej látky pre ich prípravu sa pripravujú o sebe známymi spôsobmi, ktoré sú popísané v literatúre (napríklad v štandardných publikáciách ako Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme Verlag, Stuttgart), a to za reakčných podmienok, ktoré sú pre menované reakcie známe a vhodné. Pritom sa môže tiež používať známe, tu bližšie nepopísané varianty.

V zlúčeninách obecného vzorca II alebo III majú R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X a n uvedený význam, zvlášť vyššie uvedený výhodný význam.

Pokiaľ L znamená reaktívnu esterifikovanú hydroxylovú skupinu, znamená s výhodou alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka (zvlášť metylsulfonyloxyskupinu) alebo arylsulfonyloxyskupinu so 6 až 10 atómami uhlíku (najmä fenylsulfonyloxyskupinu alebo p-tolylsulfonyloxyskupinu a ďalej tiež 2-naftalensulfonyloxyskupinu).

Zlúčeniny obecného vzorca I sa s výhodou získajú tak, že sa nechávajú reagovať zlúčeniny obecného vzorca II so zlúčeninami obecného vzorca III.

Východzie látky sa prípadne môžu tiež vytvárať in situ, to znamená, že sa z reakčnej zmesi neizolujú, ale sa reakčná zmes hneď používa pre prípravu zlúčenín obecného vzorca I. Inak je také možné prevádzať reakciu postupne.

Zlúčeniny obecného vzorca II a III sú spravidla známe. Pokiaľ nie sú známe, môžu sa pripravovať o sebe známymi spôsobmi. Zlúčeniny obecného vzorca II sa môžu pripravovať spôsobmi popísanými v literatúre napríklad z tiofenových derivátov a z esterov alkylénkarboxylových kyselín substituovaných kyanoskupinou (Eur. J. Med. Chem. 23, str. 453, 1988) reakciou s oxychlórídrom fosforečným.

Reakcia zlúčenín obecného vzorca II so zlúčeninami obecného vzorca III sa prevádza v prítomnosti alebo v neprítomnosti inertného rozpúšťadla pri teplote približne -20 až 150°C , s výhodou v rozmedzí 20 až 100°C .

Môže byť priaznivá prísada činidla viazajúceho kyselinu, napríklad hydroxidu, uhličitanu alebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu alebo kovu alkalickéj zeminy alebo iné soli slabé kyseliny s alkalickým kovom alebo s kovom alkalickéj zeminy, s výhodou draslíka, sodíka alebo vápnika, alebo prísada organickej zásady, ako je napríklad trietylamín, dimetylamín, pyridín alebo chinolín alebo je možné použitie nadbytku amínovej zložky.

Ako inertné rozpúšťadla sú vhodné napríklad uhľovodíky ako hexán, petroléter, benzén, toluén alebo xylén; chlórované uhľovodíky ako trichlóretylén, 1,2-dichlóretan alebo tetrachlórmétán, chloroform alebo dichlórmétán; alkoholy ako metanol, etanol, izopropanol, n-propanol, n-butanol alebo terc-butanol; étery ako dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán (THF) alebo dioxan; glykolétery ako etylénglykolmonometyléter alebo etylénglykolmonoetyléter, etylénglykoldimetyléter (diglyme); ketóny ako acetón alebo

butanon; amidy ako acetamid, dimetylacetamid, N-metylpyrrolidon, dimetylformamid (DMF); nitrily ako acetonitril; sulfoxidy ako dimetylsulfoxid (DMSO); nitrozlučieniny ako nitrometán alebo nitrobenzén; estery ako etylacetát; alebo zmesi týchto rozpúšťadiel.

Je tiež možné, v zlučienine obecného vzorca I previesť skupinu symbolu X na inú skupinu symbolu X, napríklad tak, že sa esterová skupina alebo kyanoskupina hydrolyzuje na skupinu COOH. Esterová skupina sa môže napríklad hydroxidom sodným alebo hydroxidom draselným vo vode, v systéme voda-tetrahydrofurán alebo voda-dioxan zmydelňovať pri teplote 0 až 100° C.

Karboxylové kyseliny sa môžu napríklad reakciou s tionylchlóridom previesť na odpovedajúce chloridy karboxylovej kyseliny, napríklad za použitia tionylchlóridu a tieto chloridy sa môžu previesť ďalej na karboxamidy. Odštiepením vody o sebe známym spôsobom sa z týchto amidov získajú karbonitrily.

Kyselina obecného vzorca I sa môže zásadou previesť na príslušnú adičnú soľ so zásadou napríklad reakciou ekvivalentného množstva kyseliny a zásady v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad etanol a následným odparením. Pre túto reakciu prichádzajú do úvahy najmä zásady poskytujúci fyziologicky prijateľné soli.

Tak sa môžu kyseliny obecného vzorca I previesť zásadou (napríklad hydroxidom alebo uhličitanom sodným alebo draselným) na odpovedajúce kovové soli, najmä na soli

s alkalickým kovom alebo s kovom alkalickéj zeminy alebo na odpovedajúce amóniové soli. Pre túto reakciu prichádzajú do úvahy najmä také organické zásady, poskytujúce fyziologicky prijateľné soli napríklad etanolamín.

Na druhej strane zásada obecného vzorca I sa môže kyselinou previesť na príslušnú adičnú soľ s kyselinou, napríklad reakciou ekvivalentného množstva zásady a kyseliny v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad etanol, a následným odparením rozpúšťadla. Pre túto reakciu prichádzajú do úvahy najmä kyseliny, ktoré poskytujú fyziologicky prijateľné soli. Môže sa používať anorganické kyseliny, ako sú kyselina sírová, dusičná, halogenovodíkové kyseliny, ako chlorovodíková alebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, ako kyselina ortofosforečná, sulfamínová kyselina a organické kyseliny, najmä alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické alebo hétérocyclické jednosytné alebo niekoľkosytné karboxylové, sulfónové alebo sírové kyseliny, ako sú kyselina mravčia, octová, propiónová, pivalová, dietyloctová, malónová, jantárová, pimelová, fumarová, maleínová, mliečna, vinná, jablčná, citrónová, glukónová, askorbová, nikotínová, izonikotínová, metánsulfonová, etánsulfonová, etándisulfonová, 2-hydroxyetánsulfonová, benzénsulfonová, p-toluénsulfonová, naftalénmonosulfonová a naftaléndisulfonová a laurylsírová kyselina. Solí s fyziologicky nevhodnými kyselinami, napríklad pikrátov, sa môžu používať na izoláciu a/alebo na čistenie zlúčenín obecného vzorca I.

Zlúčeniny obecného vzorca I a ich fyziologicky prijateľné soli sa môžu používať pre výrobu farmaceutických prostriedkov, najmä nechemickou cestou. Za týmto účelom sa

môžu previesť na vhodnú dávkovaciú formu s aspoň jedným pevným alebo kvapalným a/alebo polokvapalným nosičom alebo pomocnou látkou a prípadne v zmesi s jednou alebo s niekoľkými inými účinnými látkami.

Podstatou vynálezu sú tiež liečivá obecného vzorca I a ich fyziologicky prijateľné soli ako brzdiče fosfodiesterázy V.

Podstatou vynálezu sú tiež farmaceutické prostriedky obsahujúce aspoň jednu zlúčeninu obecného vzorca I, a/lebo jej fyziologicky prijateľnú soľ alebo solvát.

Tieto prostriedky podľa vynálezu sa môžu používať ako liečivá v humánnej a vo veterinárnej medicíne. Ako nosiči prichádzajú do úvahy anorganické alebo organické látky, ktoré sú vhodné pre enterálne (napríklad orálne) alebo pre parenterálne alebo topické podávanie a ktoré nereagujú so zlúčeninami obecného vzorca I, ako sú napríklad voda, rastlinné oleje, benzylalkoholy, alkylénglykoly, polyetylénglykoly, glyceroltriacetát, gél, uhľohydráty, ako laktóza alebo škroby, stearát horečnatý, mastek a vazelína. Pre orálne použitie sa hodia zvlášť tablety, pilulky, potiahnuté tablety, kapsule, prášky, granuláty, sirupy, šťavy alebo kvapky, pre rektálne použitie čípky, pre parenterálne použitie roztoky, najmä olejové alebo vodné roztoky, ďalej suspenzie, emulzie alebo implantáty, pre topické použitie masti, krémy alebo pudry. Zlúčeniny podľa vynálezu sa tiež môžu lyofilizovať a získané lyofilizáty sa môžu napríklad používať pre prípravu vstriekovateľných prostriedkov. Prostriedky sa môžu sterilovať a/lebo môžu obsahovať pomocné

látky, ako sú klzné činidlá, konzervačné, stabilizačné činidlá a/lebo zmáčadlá, emulgátory, soli na ovplyvnenie osmotického tlaku, pufry, farbivá, chuťové prísady a/lebo ešte jednu ďalšiu alebo ešte niekoľko ďalších účinných látok, ako sú napríklad vitamíny.

Zlúčeniny obecného vzorca I a ich fyziologicky prijateľné soli sa môžu používať na ošetrovanie chorôb, pri ktorých vedie zvýšenie hladiny cykloguanosinmonofosfátu (cGMP) k brzdeniu alebo k zabráneniu zápalu a k uvoľneniu svalového napätia. Zlúčeniny podľa vynálezu sú najmä vhodné na ošetrovanie chorôb kardiovaskulárneho systému a na ošetrovanie a/lebo na terapiu impotencie.

Zlúčeniny obecného vzorca I podľa vynálezu sa spravidla používajú v dávkach približne 1 až 500 mg, najmä 5 až 100 mg na dávkovaciu jednotku. Denná dávka je s výhodou približne 0,02 až 10 mg/kg telesnej hmotnosti. Určitá dávka pre každého jednotlivého jedinca závisia na najrôznejších faktoroch, napríklad na účinnosti určitej použitej zlúčeniny, na veku, telesnej hmotnosti, všeobecnom zdravotnom stave, pohlaví, strave, na okamihu a ceste podania, na rýchlosti vylučovania, na kombinácii liečiv a na závažnosti ošetrovaného ochorenia. Výhodné je orálne podávanie.

Vynález objasňujú, nijak však neobmedzujú nasledujúce príklady praktického prevedenia. Teploty sa uvádzajú vždy v stupňoch Celsia. Výraz "spracovanie obvyklým spôsobom" v nasledujúcich príkladoch praktického prevedenia znamená:

Prípadne sa pridáva voda, prípadne podľa konštitúcie konečného produktu sa hodnota pH nastavuje na 2 až 10, reakčná zmes sa extrahuje etylacetátom alebo dichlórmetánom, prevádza sa oddelenie, vysušenie organickej fáze síranom sodným, odparenie a čistenie chromatografiou na silikagéle a/lebo kryštalizáciou.

Hmotová spektrometria (MS):

EI (elektrónový ráz-ionizácia) M^+

FAB (bombardovanie rýchlym atómom) $(M+H)^+$

Príklady prevedenia vynálezu

Príklad 1

Mieša sa 1,9 g metyl-3-(4-chlór-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pyrimidín-2-yl) propionátu [získaného cyklizáciou metyl 2-amíno-4,5,6,7-tetrahydrobenzotiofen-3-karboxylátu s metyl 3-kyanopropionátom, následnou chlórináciou za použitia systému fosforoxychlóríd/dimetylamín] a 2,3 g 3-chlór-4-metoxybenzylamínu ("A") vo 20 ml N-metylpyrrolidónu päť hodín pri teplote 110° C. Rozpúšťadlo sa odstráni a zmes sa podrobí obvyklému spracovaniu, pričom sa získa 2,6 g metyl-3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzotieno-[2,3-d]-pyrimidín-2-yl)propionátu v podobe bezfarebného oleja.

Obdobnou reakciou "A"

s metyl-3-(4-chlór-5,6-cyklopenteno[1] benzotieno [2,3-d]-

pyrimidín-2-yl)propionátom sa získa metyl-3-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamíno)-5,6-cyklopenteno-[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propionát,

s metyl-3-(4-chlór-5,6-cyklohepteno[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)propionátom sa získa

metyl-3-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamíno)-5,6-cyklohepteno-[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propionát,

s metyl-3-(4-chlór-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)propionátom sa získa

metyl-3-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamíno)-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propionát,

s metyl-3-(4-chlór-5,6-dimetyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)propionátom sa získa

metyl-3-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamíno)-5,6-dimetyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propionát,

s metyl-3-(4-chlór-6-etyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)propionátom sa získa

metyl-3-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamíno)-6-etyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propionát,

s metyl-3-(4,6-dichlórtieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)propionátom sa získa

metyl-3-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamíno)-6-chlórtieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propionát,

s metyl-2-(4-chlór-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)acetátom sa získa

metyl-2-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamíno)-5,6,7,8-tetra-

hydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]acetát.

Obdobne reakciou 3,4-metylendioxybenzylamínu s metyl-3-(4-chlór-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl)propionátom sa získa metyl-3-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propionát, s metyl-3-(4-chlór-5,6-cyklopenteno[1]benzotieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl)propionátom sa získa metyl-3-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-5,6-cyklopenteno[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propionát, s metyl-3-(4-chlór-5,6-cyklohepteno[1]benzotieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl)propionátom sa získa metyl-3-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-5,6-cyklohepteno[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propionát, s metyl-3-(4-chlór-6-metylthieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-propionátom sa získa metyl-3-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-6-metylthieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propionát, s metyl-3-(4-chlór-5,6-dimetylthieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-propionátom sa získa metyl-3-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-5,6-dimetylthieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propionát, s metyl-3-(4-chlór-6-ethylthieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-propionátom sa získa metyl-3-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-6-ethylthieno-

[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propionát,
 s metyl-3-(4,6-dichlórthieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-
 propionátom sa získa
 metyl-3-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-6-chlórthieno-
 [2,3-d]pyrimidín-2-yl]propionát.

Obdobne reakciou "A"

s metyl-4-(4-chlór-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]-
 pyrimidín-2-yl)butyrátom sa získa

metyl-4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-5,6,7,8-tetra-
 hydro[1]benzotieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl]butyrát,

s metyl 4-(4-chlór-5,6-cyklopento[1]benzotieno[2,3-d]-
 pyrimidín-2-yl)butyrátom sa získa

metyl-4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-5,6-cyklopento[1]-
 benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]butyrát,

s metyl-4-(4-chlór-5,6-cyklohepteno[1]benzotieno[2,3-d]-
 pyrimidín-2-yl)butyrátom sa získa

metyl-4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-5,6-cyklohepteno-
 [1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]butyrát,

s metyl-4-(4-chlór-6-metylthieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-
 butyrátom sa získa

metyl-4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-6-metyltieno-

[2,3-d]pyrimidín-2-yl]butyrát,

s metyl-4-(4-chlór-5,6-dimetyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-
butyrátom sa získa

metyl-4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-5,6-dimetyltieno-
[2,3-d]pyrimidín-2-yl]butyrát,

s metyl-4-(4-chlór-6-etyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-
butyrátom sa získa

metyl-4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-6-etyltieno-
[2,3-d]pyrimidín-2-yl]butyrát,

s metyl-4-(4,6-chlór-6-chlórtieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-
butyrátom sa získa

metyl-4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-6-chlórtieno-
[2,3-d]pyrimidín-2-yl]butyrát.

Obdobne reakciou 3,4-metylendioxybenzylamínu

s metyl-4-(4-chlór-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]-
pyrimidín-2-yl)butyrátom sa získa

metyl-4-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro-
[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]butyrát,

s metyl-4-(4-chlór-5,6-cyklopenteno[1]benzotieno[2,3-d]-
pyrimidín-2-yl)butyrátom sa získa

metyl-4-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-5,6-cyklopenteno-

[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]butyrát,

s metyl-4(4-chlór-5,6-cyklohepteno[1]benzotieno[2,3-d]-

pyrimidín-2-yl)butyrátom sa získa

metyl-4-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-5,6-cyklohepteno-

[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]butyrát,

s metyl-4-(4-chlór-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-

butyrátom sa získa

metyl-4-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-6-metyltieno-

[2,3-d]pyrimidín-2-yl]butyrát,

s metyl-4-(4-chlór-5,6-dimetyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-

butyrátom sa získa

metyl-4-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-5,6-dimetyltieno-

[2,3-d]pyrimidín-2-yl]butyrát,

s metyl-4-(4-chlór-6-etylthieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-

butyrátom sa získa

metyl-4-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-6-etylthieno-

[2,3-d]pyrimidín-2-yl]butyrát,

s metyl-4-(4,6-dichlórtieno-[2,3-d]-pyrimidín-2-yl)butyrátom

sa získa

metyl-4-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-6-chlórtieno-

[2,3-d]pyrimidín-2-yl]butyrát.

Obdobne reakcií "A"

s metyl-5-(4-chlór-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl)valerátom sa získa

metyl-5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valerát,

s metyl-5-(4-chlór-5,6-cyklopenteno[1]benzotieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl)valerátom sa získa

metyl-5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-5,6-cyklopento[1]-benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valerát,

s metyl-5-(4-chlór-5,6-cyklohepteno[1]benzotieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl)valerátom sa získa

metyl-5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-5,6-cyklohepteno[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valerát,

s metyl 5-(4-chlór-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-valerátom sa získa

metyl-5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valerát,

s metyl-5-(4-chlór-5,6-dimetyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-valerátom sa získa

metyl-5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-5,6-dimetyltieno-

[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valerát,

s metyl-5-(4-chlór-6-etyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-

valerátom sa získa

metyl-5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-6-etyltieno-

[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valerát,

s metyl-5-(4,6-dichlórtieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)valerátom

sa získa

metyl-5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-6-chlórtieno-

[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valerát.

Obdobne reakciou 3,4-metylendioxybenzylamínu

s metyl-5-(4-chlór-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]-
pyrimidín-2-yl)valerátom sa získa

metyl-5-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro-
[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valerát,

s metyl 5-(4-chlór-5,6-cyklopenteno[1]benzotieno[2,3-d]-
pyrimidín-2-yl)valerátom sa získa

metyl-5-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-5,6-cyklopenteno-
[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valerát,

s metyl-5-(4-chlór-5,6-cyklohepteno[1]benzotieno[2,3-d]-
pyrimidín-2-yl)valerátom sa získa

metyl-5-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-5,6-cyklohepteno-

[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valerát,

s metyl-5-(4-chlór-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-
valerátom sa získa

metyl-5-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-6-metyltieno-
[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valerát,

s metyl-5-(4-chlór-5,6-dimetyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-
valerátom sa získa

metyl-5-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-5,6-dimetyltieno-
[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valerát,

s metyl-5-(4-chlór-6-ethyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-
valerátom sa získa

metyl-5-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-6-ethyltieno-
[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valerát,

s metyl-5-(4,6-dichlórtieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)valerátom
sa získa

metyl-5-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-6-chlórtieno-
[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valerát.

Obdobne reakciou "A"

s metyl-7-(4-chlór-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]-
pyrimidín-2-yl)heptanoátom sa získa

metyl-7-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-5,6,7,8-tetra-

hydro [1]benzotieno [2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanoát,

s metyl-7-(4-chlór-5,6-cyklopenteno [1]benzotieno [2,3-d]-
pyrimidín-2-yl)hetanoátem sa získa

metyl-7-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-5,6-cyklopenteno-
[1]benzotieno [2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanoát,

s metyl-7-(4-chlór-5,6-cyklohepteno [1]benzotieno [2,3-d]-
pyrimidín-2-yl)heptanoátom sa získa

metyl-7-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-5,6-cyklohepteno-
[1]benzotieno [2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanoát,

s metyl-7-(4-chlór-6-metyltieno [2,3-d]pyrimidín-2-yl)-
heptanoátom sa získa

metyl-7-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-6-metyltieno-
[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanoát,

s metyl-7-(4-chlór-5,6-dimetyltieno [2,3-d]pyrimidín-2-yl)-
heptanoátom sa získa

metyl-7-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-5,6-dimetyltieno-
[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanoát,

s metyl-7-(4-chlór-6-etyltieno [2,3-d]pyrimidín-2-yl)-
heptanoátom sa získa

metyl-7-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-6-etyltieno-
[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanoát,

s metyl-7-(4-chlór-6-chlórtieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)heptanoátem sa získa

metyl-7-[4-(3-chlór-4-methoxybenzylamíno)-6-chlórtieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanoát.

Obdobne reakciou 3,4-metylendioxybenzylamínu

s metyl-7-(4-chlór-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)heptanoátom sa získa

metyl-7-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanoát,

s metyl-7-(4-chlór-5,6-cyklopenteno[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)heptanoátom sa získa

metyl-7-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-5,6-cyklopenteno[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanoát,

s metyl-7-(4-chlór-5,6-cyklohepteno[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)heptanoátom sa získa

metyl-7-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-5,6-cyklohepteno[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanoát,

s metyl-7-(4-chlór-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)heptanoátom sa získa

metyl-7-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-6-metyltieno-

[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanoát,

s metyl-7-(4-chlór-5,6-dimetyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-

heptanoátom sa získa

metyl-7-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-5,6-dimetyltieno-

[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanoát,

s metyl-7-(4-chlór-6-etyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-

heptanoátom sa získa

metyl-7-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-6-etyltieno-

[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanoát,

s metyl-7-(4,6-dichlórtieno-[2,3-d]-pyrimidín-2-yl)hepta-

noátom sa získa

metyl-7-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-6-chlórtieno-

[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanoát.

Obdobne reakciou "A"

s metyl-2-[4-(4-chlór-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno-

[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-cyklohexyl-1-yl]acetátom sa získa

{metyl-2-4-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamíno)-5,6,7,8-tetra-

hydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]cyklohexyl-1-yl-

acetát,

s metyl-2-[4-(4-chlór-6-etyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-

cyklohexyl-1-yl]acetátom sa získa

{metyl-2-4-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamíno)-6-etyltieno-
[2,3-d]pyrimidín-2-yl]cyklohexyl-1-yl}acetát,

Obdobne reakciou 3,4-metylendioxybenzylamínu
s metyl-2-[4-(4-chlór-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno-
[2,3-d]pyrimidín-2-yl)cyklohexyl-1-yl]acetátom sa získa
{metyl-2-4-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-5,6,7,8-tetra-
hydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]cyklohexyl-1-yl-
acetát.

Obdobne reakciou benzylamínu
s metyl-3-(4-chlór-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]-
pyrimidín-2-yl)propionátom sa získa
metyl-3-[4-benzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno-
[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propionát,

s metyl-4-(4-chlór-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]-
pyrimidín-2-yl)butyrátom sa získa
metyl-4-[4-benzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno-
[2,3-d]pyrimidín-2-yl]butyrát,

s metyl-5-(4-chlór-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]-
pyrimidín-2-yl)valerátom sa získa
metyl-5-[4-benzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno-
[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valerát,

s metyl-4-(4-chlór-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl) -

butyrátom sa získa

metyl-4-[4-benzylamíno-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl] -

butyrát,

s metyl-5-(4-chlór-6-ethyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl) -

valerátom sa získa

metyl 5-[4-benzylamíno-6-ethyltieno-[2,3-d]-pyrimidín-2-yl] -

valerát.

Príklad 2

Rozpustí sa 2,2 g metyl-3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propio-nátu v 20 ml etylenglykolmonometyléteru, pridá sa 10 ml 32% roztoku hydroxidu sodného a zmes sa mieša 5 hodín pri teplote 110° C. Pridá sa 20% kyselina chlorovodíková a zmes sa extrahuje dichlórmetánom. Po prísade petroléteru sa získa 2 g 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propiónovej kyseliny o teplote topenia 229° C. Usadené kryštály sa rozpustia v 30 ml izopropanolu a pridá sa 0,5 g etanolamínu. Kryštalizáciou sa získa 1,35 g etanolamínovej soli 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-5,6-7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propiónovej kyseliny o teplote topenia 135°C.

Výsledkom obdobných reakcií esterov uvedených v príklade 1 sú nasledujúce karboxylové kyseliny:

3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-5,6-cyklopenteno[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propiónová,

- 3-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamíno)-5,6-cyklohepteno[1]-benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propiónová,
- 3-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamíno)-6-metyltieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl]propionová,
- 3-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamíno)-5,6-metyltieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl]propionová,
- 3-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamíno)-6-etyltieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl]propiónová,
- 3-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamíno)-6-chlórtieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl]propiónová,
- etanolamínová soľ kyseliny 2-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]octovej o teplote topenia 126° C,
- 3-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propiónová,
- 3-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-5,6-cyklopenteno[1]-benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propiónová,
- 3-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-5,6-cyklohepteno[1]-benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propiónová,
- 3-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-6-metyltieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl]propiónová,
- 3-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-5,6-dimetyltieno[1]-benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propiónová,
- 3-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-6-etyltieno[1]-benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propiónová,
- 3-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-6-chlórtieno[1]-benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propiónová,

4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]maslová,

4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-5,6-cyklopenteno[1]-benzotieno-[2,3-d]-pyrimidín-2-yl]maslová,

4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-5,6-cyklohepteno[1]-benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]maslová,

etanolamínová soľ kyseliny 4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]maslovej

o teplote topenia 142°C,

4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-5,6-metyltieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl]maslová,

etanolamínová soľ kyseliny 4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-6-etyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]maslovej

o teplote topenia 170° C,

4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-6-chlórtieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl]maslová,

etanolamínová soľ kyseliny 4-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]maslovej o teplote topenia 114° C,

4-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-5,6-cyklopenteno[1]-benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]maslová,

4-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-5,6-cyklohepteno[1]-benzotieno-[2,3-d]-pyrimidín-2-yl]maslová,

etanolamínová soľ kyseliny 4-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]maslovej

o teplote topenia 170°C,

- 4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamíno)-5,6-dimetyltieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl]maslová,
- 4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamíno)-6-etyltieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl]maslová,
- 4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamíno)-6-chlórtieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl]maslová,
- 5-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérová o teplote topenia 165° C, etanolamínová soľ o teplote topenia 112°C,
- 5-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamíno)-5,6-cyklopenteno[1]-benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérová,
- 5-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamíno)-5,6-cyklohepteno[1]-benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérová,
- etanolamínová soľ kyseliny 5-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamíno)-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérovej o teplote topenia 156°C,
- 5-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamíno)-5,6-dimetyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérová,
- etanolamínová soľ kyseliny 5-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamíno)-6-etyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérovej o teplote topenia 156° C,
- 5-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamíno)-6-chlórtieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl]valérová,
- 5-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérová,
- 5-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamíno)-5,6-cyklopenteno[1]-

benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérová,
5-[4-(3,4-metylendioxybenzylamíno)-5,6-cyklohepteno[1]-
benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérová,
etanolamínová soľ kyseliny 5-[4-(3,4-metylendioxybenzyl-
amíno)-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]kyseliny o teplote
topenia 167° C,
5-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamíno)-5,6-dimetyltieno-
[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérová,
5-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamíno)-6-etyltieno[2,3-d]-
pyrimidín-2-yl]valérová,
5-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamíno)-6-chlórtieno[2,3-d]-
pyrimidín-2-yl]valérová,
etanolamínová soľ kyseliny 7-[4-(3-chlór-4-metoxibenzyll-
amíno)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-
-yl]heptanovej o teplote topenia 130° C,
7-[4-(3-chlór-4-metoxibenzyllamíno)-5,6-cyklopenteno[1]-
benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanová,
7-[4-(3-chlór-4-metoxibenzyllamíno)-5,6-cyklohepteno[1]-
benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanová,
7-[4-(3-chlór-4-metoxibenzyllamíno)-6-metyltieno[2,3-d]-
pyrimidín-2-yl]heptanová,
7-[4-(3-chlór-4-metoxibenzyllamíno)-5,6-dimetyltieno[2,3-d]-
pyrimidín-2-yl]heptanová,
7-[4-(3-chlór-4-metoxibenzyllamíno)-6-etyltieno[2,3-d]-
pyrimidín-2-yl]heptanová,
7-[4-(3-chlór-4-metoxibenzyllamíno)-6-chlórtieno[2,3-d]-

pyrimidín-2-yl]heptanová,
 etanolamínová soľ kyseliny 7-[4-(3,4-metyléndioxybenzyl-
 amíno)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzotieno[2,3-d]pyrimidín-
 -2-yl]heptanovej o teplote topenia 137° C,
 7-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamíno)-5,6-cyklopenteno[1]-
 benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanová,
 7-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamíno)-5,6-cyklohepteno[1]-
 benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanová,
 7-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamíno)-6-metyltieno[2,3-d]-
 pyrimidín-2-yl]heptanová,
 7-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamíno)-5,6-dimetyltieno-
 [2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanová,
 7-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamíno)-6-etyltieno-
 [2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanová,
 7-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamíno)-6-chlórtieno[2,3-d]-
 pyrimidín-2-yl]heptanová,
 {2-4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno-5,6,7,8-tetrahydro[1]-
 }benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]cyklohexyloctová,
 {2-4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno-6-etyltieno[2,3-d]-
 }pyrimidín-2-yl]cyklohexyloctová,
 {2-4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamíno-5,6,7,8-tetrahydro[1]-
 benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]cyklohexyloctová,
 etanolamínová soľ kyseliny 3-(4-benzylamíno-5,6,7,8-tetra-
 hydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propiónovej
 o teplote topenia 126° C,

etanolamínová soľ kyseliny 4-(4-benzylamíno-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]maslovej

o teplote topenia 133° C,

etanolamínová soľ kyseliny 5-(4-benzylamíno-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérovej

o teplote topenia 135° C,

etanolamínová soľ kyseliny 4-(4-benzylamíno-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]maslovej o teplote topenia 165° C,

etanolamínová soľ kyseliny 5-(4-benzylamíno-6-etyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérovej o teplote topenia 162° C.

Príklad 3

Jeden ekvivalent kyseliny 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]-propiónovej a 1,2 ekvivalenty tionylchlóridu sa mieša dve hodiny v dichlórmetáne. Rozpúšťadlo sa odstráni a získa sa 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propiónylchlóríd. Produkt sa pridá do vodného amoniaku a zmes sa mieša jednu hodinu a podrobí sa obvyklému spracovaniu, pričom sa získa 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propiónamid.

Príklad 4

Jeden ekvivalent dimetylformamidu a 1 ekvivalent oxalylchlóridu sa rozpustí v acetronitrilu pri teplote 0° C. Pridá sa 1 ekvivalent 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-5,6,7,8-

-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl] propiónamidu.

Reakčná zmes sa mieša po dobu jednej hodiny. Po obvyklom spracovaní sa získa 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propiónitril.

Príklad 5

Obdobne ako podľa príkladu 1 a 2 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

6-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno-[2,3-d]-pyrimidín-2-yl]hexanová kyselina pri teplote topenia 165° C,

etanolaminová soľ kyseliny 2-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]-propiónovej pri teplote topenia 150° C,

etanolaminová soľ kyseliny 4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]-2,2-dimetylmaslovej pri teplote topenia 130° C,

etanolaminová soľ kyseliny 4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]-2,2-dimetylmaslovej pri teplote topenia 126° C,

5-[4-(3-chlór-4-hydroxybenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérová kyselina pri teplote topenia 179° C,

etanolaminová soľ kyseliny 5-[4-(3,4-dichlórbenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]-valérovej o teplote topenia 136° C,

etanolamínová soľ kyseliny 5-[4-(3-chlór-4-isopropyloxybenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valerovej o teplote topenia 118° C,

etanolamínová soľ kyseliny 2-[4-(4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-fenyl]octovej kyseliny o teplote topenia 119° C,

2-[4-(4-(3,4-metyléndioxybenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)]fenyl]octová kyselina pri teplote topenia 214° C.

Nasledujúce príklady bližšie objasňujú, nijak však neobmedzujú, farmaceutické prostriedky podľa vynálezu:

Príklad A: Injekčné ampulky

Roztok 100 g účinnej látky obecného vzorca I a 5 g dinatriumhydrogenfosfátu sa v 3 litroch dvakrát destilovanej vode upraví 2 N kyselinu chlorovodíkovú na hodnotu pH 6,5, sterilne sa filtruje, plní sa do injekčných ampuliek, za sterilných podmienok sa lyofilizuje a sterilne sa uzatvorí. Každá injekčná ampulka obsahuje 5 mg účinnej látky.

Príklad B: Čípky

Roztaví sa zmes 20 g účinnej látky obecného vzorca I so 100 g sójového lecitínu a 1400 g kakaového masla, vleje sa do formičiek a nechá sa stuhnúť. Každý čípok obsahuje 20 mg účinnej látky.

Príklad C: Roztok

Prípraví sa roztok 1 g účinnej látky obecného vzorca I a 9,38 g dihydrátu natriumdihydrogenfosfátu, 28,48 g dinatriumhydrogenfosfátu s 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkoniumchloridu v 940 ml dvakrát destilovanej vody. Hodnota pH sa upraví na 6,8, doplní sa na jeden liter a sterilizuje sa ožiarením. Tento roztok sa môže používať napríklad ako očné kvapky.

Príklad D: Masť

Zmieša sa 500 mg účinnej látky obecného vzorca I a 99,5 g vazelíny za aseptických podmienok.

Príklad E: Tablety

Zmes 1 kg účinnej látky obecného vzorca I, 4 kg laktózy, 1,2 kg zemiakového škrobu, 0,2 kg masteku a 0,1 kg stearátu horčičnatého sa lisuje o sebe známym spôsobom na tablety, pričom každá tableta obsahuje 10 mg účinnej látky obecného vzorca I.

Príklad F: Potiahnuté tablety

Podobne ako podľa príkladu E sa lisujú tablety, ktoré sa o sebe známym spôsobom povlečú povlakom zo sacharózy, zemiakového škrobu, masteku, tragantu a farbiva.

Príklad G: Kapsule

Plní sa 2 kg účinnej látky obecného vzorca I do tvrdých gélových kapsulí, pričom každá kapsula obsahuje 20 mg účinnej látky obecného vzorca I.

Príklad H: Ampule

Roztok 1 kg účinnej látky obecného vzorca I v 60 litroch dvakrát destilovanej vody sa sterilne sfiltruje, plní sa do ampuliek, za sterilných podmienok sa lyofilizuje a sterilne sa uzatvorí. Každá ampula obsahuje 10 mg účinnej látky.

Príklad I: Inhalační sprej

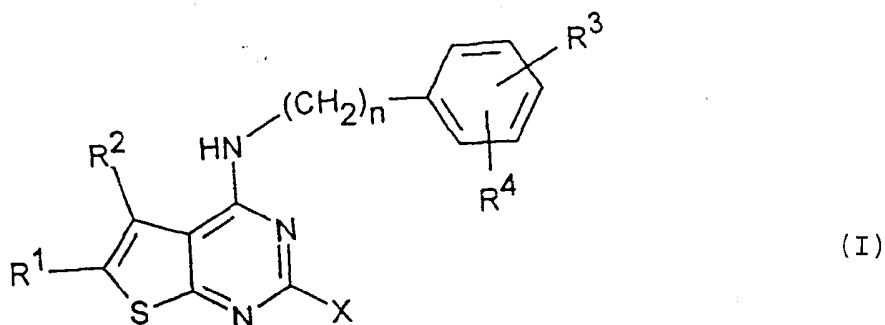
Rozpustí sa 14 g účinnej látky obecného vzorca I v 10 l izotonického roztoku chloridu sodného a plní sa do bežných obchodných nádob pre striekanie s pumpovým mechanizmom. Roztok sa môže striekať do úst alebo do nosu. Každý strik (približne 0,1 ml) odpovedá dávke približne 0,14 mg.

Priemyselná využiteľnosť

Použitie derivátu tienopyrimidínu a jeho fyziologicky prijateľných solí a solvátov ako inhibítorov fosfodiesterázy V pre výrobu farmaceutických prostriedkov na ošetrovanie chorôb kardiovaskulárneho systému a pre ošetrovanie a/alebo terapiu impotencie.

P A T E N T O V Ě N Á R O K Y

1. Použitie derivátov tienopyrimidínu obecného vzorca I



kde znamená

R^1 , R^2 na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu A alebo atóm Hal, pričom jeden zo symbolov R^1 , R^2 vždy neznamená atóm vodíka, alebo

R^1 a R^2 spolu dohromady tiež skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami uhlíka,

R^3 a R^4 na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu A, OA, OH alebo atóm Hal alebo

R^3 a R^4 spolu dohromady tiež skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami uhlíka, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ alebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,

X skupinu R^5 alebo R^6 monosubstituovanú skupinou R^7 ,

R^5 lineárnu alebo rozvetvenú skupinu alkylénovú s 1 až 10 atómami uhlíka, v ktorej jedna alebo dve skupiny CH_2 môžu byť nahradené $-CH=CH-$ alebo $-C_6H_4-(CH_2)_m-$ skupinou,

R^6 cykloalkylalkylénovú skupinu s 6 až 12 atómami uhlíka,

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

A alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu a

m 1 alebo 2,

n 0, 1, 2 alebo 3,

a ich fyziologicky prijateľných solí a/alebo solvátov pre prípravu liečiv pre ošetrovanie angíny, vysokého krvného tlaku, vysokého pulmonárneho tlaku, zlyhanie spôsobené prekrvením srdca, aterosklerózy, stavov zahŕňajúcich znížený priechod srdcovými cievami, periférálnych vaskulárnych chorôb, mŕtvic, bronchitídy, alergického astma, chronického astma, alergického nachladnutia, glaukómu, dráždivého črevného syndrómu, nádorov, obličkovej nedostatočnosti, cirhózy pečene a na ošetrovanie ženských sexuálnych porúch.

2. Použitie derivátov tienopyrimidínu obecného vzorca I podľa nároku 1 zo súboru zahŕňajúceho

- (a) 3-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propiónovú kyselinu,
- (b) 4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]maslovú kyselinu,
- (c) 7-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanovú kyselinu,
- (d) 7-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanovú kyselinu,
- (e) 5-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérovú kyselinu,

- (f) 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-6-metyltieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl]valérovú kyselinu,
- (g) 4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-6-metyltieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl]maslovú kyselinu,
- (h) 4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamíno)-6-metyltieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl]maslovú kyselinu,
- (i) 2-4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]cyklohexyl-1-yloctovú kyselinu,
- (k) 5-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamíno)-6-metyltieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl]valérovú kyselinu

a ich fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty pre prípravu liečiv pre ošetrovanie angíny, vysokého krvného tlaku, vysokého pulmonárneho tlaku, zlyhanie spôsobené prekrvením srdca, aterosklerózy, stavov zahŕňajúcich znížený priechod srdcovými cievami, periférálnych vaskulárnych chorôb, mŕtvic, bronchitídy, alergického astma, chronického astma, alergického nachladnutia, glaukómu, dráždivého črevného syndrómu, nádorov, obličkové nedostatočnosti, cirhózy pečene a pre ošetrovanie ženských sexuálnych porúch.

3. Použitie 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérovej kyseliny a ich fyziologicky prijateľných soli a/lebo solvátov pre prípravu liečiv pre ošetrovanie vysokého pulmonárneho tlaku.

4. Použitie etanolamínovej soli kyseliny 5-[4-(3-chlór-4-

-metoxybenzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d] -
pyrimidín-2-yl]valérovej pre prípravu liečiv pre ošetrovanie
vysokého pulmonárneho tlaku.

5. Použitie sodnej soli kyseliny 5-[4-(3-chlór-4-metoxy-
benzylamíno)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-
-2-yl]valérovej pre prípravu liečiv pre ošetrovanie vysokého
pulmonárneho tlaku.