



AMINOTIÓFÉN-KARBONSÁV-AMIDOK ÉS FOSZFODIÉSZTERÁZ-INHIBITORKÉNTI
 újabb farmakológiai gyógyszerek készítmények és előállításuk

ALKALMAZÁSUK

50004703

KIVONAT

A találmány szerinti vegyületek képletében

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

- R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül H, A, OA, alkenil-, alkinil-, trifluor-
metilcsoport vagy halogénatom lehet, de a kettő közül egy mindig hid-
rogénatomtól eltérő jelentésű, de
- R¹ és R² együttesen 3-5 szénatomos alkilcsoport is alkothat,
- R³ és R⁴ jelentése egymástól függetlenül H, A, OA, NO₂, NH₂ vagy Hal,
- R³ és R⁴ együttesen -O-CH₂CH₂-, -O-CH₂-O- vagy -O-CH₂CH₂O- képletű
csoportot is alkothat,
- A és A' egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkil-
csoportot jelent,
- R⁵ jelentése -X-Y,
- X jelentése CO, CS vagy SO₂,
- Y szubsztituálatlan vagy COOH, COOA, CONH₂, CONAA', CONHA,
CN, NHSO₂A, N(SO₂A)₂ vagy SO₂A képletű csoporttal egyszeresen
vagy kétszeresen szubsztituált, telített vagy telítetlen, 5-7 tagú izo-
ciklusos vagy heterociklusos gyűrűt jelent,
- Hal jelentése F, Cl, Br vagy I és
- n értéke 0, 1, 2 vagy 3,

és e vegyületek fiziológiailag elviselhető sói, valamint előállításuk

Itt leírtak a találmány tárgyát képező új farmakológiai gyógyszerek készítmények és előállításuk

Jelölés képlet (1).
 Dr. Koltai Károl



Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek jó elviselhetőség mellett igen értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. Mindenek előtt a cGMP-foszfodiészteráz (PDE V) enzimet fajlagosan gátolják.

A cGMP-foszfodiészteráz enzimet gátló aktivitással rendelkező kinazolin-származékokat például az alábbi irodalom ismerteti: *J. Med. Chem.* 36, 3765 (1993) és *ibid.* 37, 2106 (1994). Potenciazavarok kezelésére alkalmas pirazolo-pirimidonszármazékokat például a WO 94/28902 ismerteti.

Az (I) általános képletű vegyületek biológiai aktivitása például a WO 93/06104 vagy a WO 94/28902 sz. közzétett nemzetközi szabadalmi leírásokban leírt módszerekkel határozható meg.

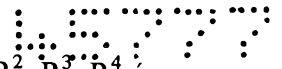
A találmány szerinti vegyületek cGMP- és cAMP-foszfodiészteráz enzimekhez való affinitása az IC_{50} -értékük (a gátló vegyület az a koncentrációja, amely szükséges az enzim-aktivitás 50 %-os gátlásához) meghatározásán át mérhető.

A meghatározás végrehajtásához ismert módszerek szerint izolált enzimek alkalmazhatók (például W.J. Thompson és mtsai, *Biochem.* 1971, 10, 311). A kísérlethez W.J. Thompson és M.M. Appleman (*Biochem.* 1979, 18, 5228) módosított „batch” módszere alkalmazható.

A vegyületek a szív-keringés-rendszer betegségei, főleg a szívelégtelenség kezelésére, valamint potenciazavarok terápiájában alkalmazhatók.

Az (I) általános képletű vegyületek a humán és az állatgyógyászatban gyógyászati hatóanyagként, továbbá közbenső termékként alkalmazhatók további gyógyászati hatóanyagok előállításában.

A találmány tehát az (I) általános képletű vegyületekre, valamint az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására alkalmas eljárásra vonatkozik. Az eljárásra jellemző, hogy



a) egy (II) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és n jelentése a fenti, egy (III) általános képletű vegyülettel, ahol R^5 jelentése a fenti és L jelentése Cl-, Br-, I-atom, OH-csoport vagy reakcióképes észterezett csoport, reagáltatunk, vagy

b) egy (IV) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R^1 , R^2 , R^5 és A jelentése a fenti, míg L jelentése Cl-, Br-, I-atom, OH-csoport vagy reakcióképes észterezett csoport, egy (V) általános képletű vegyülettel, amelynek képletében R^3 , R^4 és n jelentése a fenti, reagáltatunk, vagy

c) egy (I) általános képletű vegyületben egy R^3 , R^4 és/vagy R^5 csoportot más R^3 , R^4 és/vagy R^5 csoporttá alakítunk észter elszappanosítása vagy nitrocsoport redukálása útján, és/vagy

egy (I) általános képletű savat bázissal sóvá alakítunk.

A fentiekben és a következőkben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A , L és n jelentése az (I), (II), (III), (IV) és (V) általános képletekkel kapcsolatban megadott, kivéve ha kifejezetten mást nem kötünk ki.

A és A' előnyös jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport.

A fenti képletekben az alkilcsoportok előnyösen egyenes szénláncúak, és 1-6, előnyösen 1-5 szénatomosak, és előnyös jelentésük metil-, etil- vagy propilcsoport, továbbá előnyösen izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil vagy terc-butilcsoportot, de n -pentil-, neopentil- vagy izopentilcsoportot is jelentenek.

Az alkiléncsoportok előnyösen egyenes szénláncúak, előnyösek a propilén-, butilén- és pentilén-csoportok.

Az R^1 és R^2 csoportok közül egyik előnyösen hidrogénatomot jelent, míg a másik előnyös jelentése propil- vagy butilcsoport, különösen előnyös jelentése



etil- vagy metilcsoport. R^1 és R^2 előnyösen együttesen propilén-, butilén- vagy pentiléncsoportot is alkot.

Hal előnyös jelentése F-, Cl- vagy Br-atom, de I-atom is.

Az alkenilcsoport előnyös jelentései vinil-, 1- vagy 2-propenil-, 1-butenil-, izobutenil-, szek-butenilcsoport, továbbá előnyös az 1-pentenil-, izopentenil- vagy 1-hexenilcsoport.

Az alkinilcsoport előnyösen etinil-, propin-1-il-, butin-1- és butin-2-il-, pentin-1-, pentin-2- vagy pentin-3-il-csoport.

Az R^3 és R^4 csoportok jelentése azonos vagy különböző, és előnyösen a fenilcsoport 3-as vagy 4-es helyzetben kapcsolódnak. Jelentésük például - egymástól függetlenül – lehet hidrogénatom, alkil-, alkoxi-, nitro-, amino-, alkilamino-, például metil-amino-csoport, dialkilamino-, így például dimetil-amino-csoport, továbbá fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom. R^3 és R^4 előnyösen együtt etilénoxi-, metiléndioxi- vagy etiléndioxicsoportot is képezhet. Előnyös jelentésük alkoxi-, például metoxi-, etoxi- vagy propoxics csoport.

Az Y csoport előnyös jelentése szubsztituálatlan vagy $-\text{COOH}$, $-\text{COOCH}_3$, $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{SO}_2\text{CH}_3)_2$ vagy $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituált ciklopentil-, ciklohexil-, cikloheptil-, fenil-, 2- vagy 3-furil-, 2- vagy 3-tienil-, 1-, 2- vagy 3-pirrolil-, 1-, 2-, 4- vagy 5-imidazolil-, 1-, 3-, 4- vagy 5-pirazolil-, 2-, 4- vagy 5-oxazolil-, 3-, 4- vagy 5-izoxazolil-, 2-, 4- vagy 5-tiazolil-, 3-, 4- vagy 5-izotiazolil-, 2-, 3- vagy 4-piridil-, 2-, 4-, 5- vagy 6-pirimidinil-, továbbá előnyösen 1,2,3-triazol-1-, -4- vagy -5-il-, 1,2,4-triazol-1-, -3- vagy -5-il-, 1- vagy 5-tetrazolil-, 1,2,3-oxadiazol-4- vagy -5-il-, 1,2,4-oxadiazol-3- vagy -5-il-, 1,3,4-tiadiazol-2-il- vagy -5-il-, 1,2,4-triadiazol-3- vagy -5-il-, 1,2,3-tiadiazol-4- vagy -5-il- vagy 4-piridazinil- vagy pirazinil-csoport.



Y különösen előnyösen például 4-metoxi-karbonil-fenil-, 4-karboxi-fenil-, 4-metoxi-karbonil-ciklohexil-, 4-karboxi-ciklohexil-, 4-metil-szulfonamido-fenil-, 4-metil-szulfonamido-ciklohexil-, 4-amino-karbonil-fenil- vagy 4-amino-karbonil-ciklohexil-csoportot jelent.

X előnyös jelentése CO, továbbá CS vagy SO₂ is.

Az egész találmányra érvényes, hogy a többször szereplő csoportok jelentése azonos vagy különböző lehet, azaz a csoportok jelentése egymástól független.

A fentieknek megfelelően a találmány különösen előnyösen olyan (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, amelyekben az említett csoportok közül legalább egynek a fent megadott előnyös jelentése van. A találmány szerinti vegyületek néhány előnyös csoportja az alábbi részképletekkel jellemezhető, amelyek az (I) általános képletnek felelnek meg és amelyekben a közelebről nem említett csoportok jelentése az (I) általános képlet definiálásában megadott:

Ia Y jelentése szubsztituátlan vagy -COOH, -COOA, -CONH₂, -COAA', -CONHA, -CN, -NH₂SO₂A, -N(SO₂A)₂ vagy -SO₂A képletű csoportokkal egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituált fenil- vagy ciklohexilgyűrű;

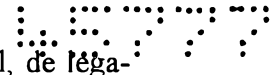
Ib R¹, R² jelentése egymástól függetlenül H, A, OA, NO₂, CF₃ vagy Hal, de legalább egynek a jelentése ≠ H;

R², R³ együtt -O-CH₂CH₂-, -O-CH₂-O- vagy -O-CH₂CH₂O- képletű csoportot alkot,

X jelentése CO,

Y jelentése szubsztituátlan vagy -COOH, -COOA, -CONH₂, -COAA', -CONHA, -CN, -NH₂SO₂A, -N(SO₂A)₂ vagy -SO₂A képletű csoportokkal egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituált fenil- vagy ciklohexilgyűrű;

n értéke 1;



Ic R^1, R^2 jelentése egymástól függetlenül H, A, OA, NO_2 , CF_3 vagy Hal, de lább egynek a jelentése \neq H;

R^3, R^4 jelentése egymástól függetlenül H, A, OA, Hal, NO_2 vagy NH_2 ,

X jelentése Cl

Y jelentése szubsztituálatlan vagy $-COOH$, $-COOA$, $-CONH_2$, $-COAA'$, $-CONHA$, $-CN$, $-NHSO_2A$, $-N(SO_2A)_2$ vagy $-SO_2A$ képletű csoportokkal egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituált fenil- vagy ciklohexilgyűrű;

n értéke 1;

Id R^1, R^2 együttes jelentése 3-5 szénatomos alkilénecsoport,

R^3, R^4 együtt $-O-CH_2CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ vagy $-O-CH_2CH_2O-$ képletű csoportot alkot,

X jelentése CO,

Y jelentése szubsztituálatlan vagy $-COOH$, $-COOA$, $-CONH_2$, $-COAA'$, $-CONHA$, $-CN$, $-NHSO_2A$, $-N(SO_2A)_2$ vagy $-SO_2A$ képletű csoportokkal egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituált fenil- vagy ciklohexilgyűrű;

n értéke 1;

Ie R^1, R^2 együttes jelentése 3-5 szénatomos alkilénecsoport,

R^3, R^4 jelentése egymástól függetlenül H, A, OA, Hal, NO_2 vagy NH_2 ,

X jelentése CO,

Y jelentése szubsztituálatlan vagy $-COOH$, $-COOA$, $-CONH_2$, $-COAA'$, $-CONHA$, $-CN$, $-NHSO_2A$, $-N(SO_2A)_2$ vagy $-SO_2A$ képletű csoportokkal egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituált fenil- vagy ciklohexilgyűrű;

n értéke 1;

Az (I) általános képletű vegyületek és a kiindulási anyagok egyébként önmagukban ismert módszerekkel állíthatók elő, a szakirodalomban (például a tudományág alapvető gyűjtőműveiben, így Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie,



Georg Thieme-Verlag, Stuttgart; leírtak szerint, mégpedig olyan reakciókörülmények között, amelyek a nevezett reakciókra nézve ismeretesek és használatosak. Emellett alkalmazhatunk ehelyett közelebből nem említett más önmagában ismert eljárásváltozatot is.

A (II), (III), (IV) és (V) általános képletekben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és n jelentése a fent megadott, főleg a fent előnyösnek megadott.

Amennyiben L reakcióképes észterezett OH-csoport, előnyösen az alábbiak jöhetnek számításba: 1-6 szénatomos alkil-szulfonil-oxi-csoport, előnyösen metil-szulfonil-oxi-csoport, vagy aril-szulfonil-oxi-csoport, előnyösen fenil- vagy -tolil-szulfonil-oxi-csoport, továbbá 2-naftalin-szulfonil-oxi-csoport is.

A kiindulási anyagokat kívánt esetben *in situ* is képezhetjük oly módon, hogy ezeket a reakciókeverékből nem izoláljuk, hanem azonnal továbbreagáltatjuk (I) általános képletű vegyületekké. A reagáltatást azonban lépésenként is végezhetjük.

Az (I) általános képletű vegyületeket előnyösen (II) és (III) általános képletű vegyületek reagáltatásával állítjuk elő.

A (II) általános képletű kiindulási anyagok részben ismertek. A még nem ismert vegyületeket ismert módszerekkel állíthatjuk elő. A (II) általános képletű amidok például Houben-Weyl, E6a, 320. old. szerint aldehidek, illetve ketonok és szubsztituált cianacetamidok kén jelenlétében végzett reagáltatásával állíthatók elő.

A (II) és (III) általános képletű vegyületek reagáltatása során adott esetben közömbös oldószert is alkalmazhatunk, a reakcióhőmérséklet mintegy $-20\text{ }^\circ\text{C}$ és $150\text{ }^\circ\text{C}$ közötti, előnyösen $20\text{ }^\circ\text{C}$ és $100\text{ }^\circ\text{C}$ közötti.

Aavmegkötőszer, például alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxid, -karbonát vagy -hidrogén-karbonát vagy más gyenge savval képzett alkálifém- vagy alkáliföldfém-só, előnyösen valamilyen kálium-, nátrium- vagy kalciumsó, vagy szerves bázis,



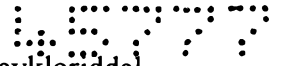
például trietil-amin, dimetil-amin, piridin vagy kinolin adagolása illetve az amin-komponens feleslegben való alkalmazása előnyös lehet.

Közömbös oldószerként például az alábbiak alkalmazhatók: szénhidrogének, így hexán, petroléter, benzol, toluol vagy xilol; klórozott szénhidrogének, így triklór-etilén, 1,2-diklór-etán, széntetraklorid, kloroform vagy diklór-metán; alkoholok, így metanol, etanol, izopropanol, n-propanol, n-butanol, terc-butanol; éterek, például dietil-éter, diizopropil-éter, tetrahydrofuran (THF) vagy dioxán; glikoléterek, így etilén-glikol-monometil- vagy -monoetil-éter (metil-glikol vagy etil-glikol), etilén-glikol-dimetiléter (diglim); ketonok, így acetón vagy butanon; amidok, így acetamid, dimetil-acetamid vagy dimetil-formamid (DMF); nitrilek, így acetónitril; szulfoxidok, így dimetil-szulfoxid (DMSO); nitrovegyületek, például nitrometán vagy nitrobenzol; észterek, például etil-acetát, vagy a felsoroltak elegyei.

Az (I) általános képletű vegyületek úgy is állíthatók elő, hogy (IV) általános képletű vegyületet (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk. A (IV) és (V) általános képletű vegyületek ismertek, illetve ismert eljárások segítségével állíthatók elő.

Reakcióidő, hőmérséklet és oldószer vonatkozásában a (IV) és (V) általános képletű vegyületek reagáltatása hasonló körülmények között történik, mint a (II) és (III) általános képletű vegyületek reagáltatására fent már megadottak.

Lehetséges továbbá, hogy egy (I) általános képletű vegyületben az R^3 és/vagy R^4 csoportot más R^3 és/vagy R^4 csoporttá alakítjuk, például oly módon, hogy egy nitrocsoportot (például Raney-nikkel vagy csontszenes palládium katalizátor jelenlétében közömbös oldószerben, így metanolban vagy etanolban hidrogénezve) aminocsoporttá redukálunk, vagy ciancsoportot COOH-csoporttá hidrolizálunk. COOH csoportok például nátrium-hidroxiddal vagy kálium-hidroxiddal, vízben vagy vizes tetrahydrofuranban vagy vizes dioxánban $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten elszappanosíthatók.

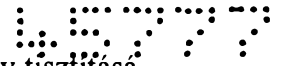


Szabad aminocsoportokat továbbá önmagában ismert módon savkloriddal vagy –anhidriddel acilezhetünk, vagy szubsztituálatlan vagy szubsztituált alkil-halogeniddel alkilezhetünk, célszerűen közömbös oldószerben, így diklór-metánban vagy tetrahidrofuránban és/vagy bázis, így trietil-amin vagy piridin jelenlétében, -60°C és $+30^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten.

Egy (I) általános képletű savat bázissal a megfelelő sóvá alakíthatunk, például úgy, hogy sav és bázis ekvivalens mennyiségét közömbös oldószerben, így etanolban reagáltatjuk, majd az oldatot bepároljuk. A sóképzéshez előnyösen fiziológiailag elfogadható só-t szolgáltató bázist alkalmazunk.

A fentiek szerint az (I) általános képletű savat bázissal (például nátrium- vagy kálium-hidroxiddal vagy –karbonáttal) a megfelelő fém-, előnyösen alkálifém- vagy alkáliföldfém-, vagy pedig a megfelelő ammóniumsóvá alakíthatjuk.

Másrészt egy (I) általános képletű bázist savval a megfelelő savaddíciós sóva alakíthatunk úgy, hogy sav és bázis ekvivalens mennyiségét közömbös oldószerben, így etanolban reagáltatjuk, majd az oldatot bepároljuk. A sóképzéshez előnyösen fiziológiailag elfogadható só-t szolgáltató savat alkalmazunk. Alkalmas savak például az alábbiak: szerves savak, például kénsav, salétromsav, hidrogén-halogenidek, így hidrogén-klorid vagy hidrogén-bromid, foszforsavak, például ortofoszforsav, szulfaminsav, továbbá szerves savak, különösen alifás, aliciklusos, aralifás, aromás és heterociklusos, egy- vagy többértékű karbon-, szulfon- vagy kénsavak, például hangyasav, ecetsav, propionsav, pivalinsav, dietil-acetsav, malonsav, borostánkősav, pimelinsav, fumársav, maleinsav, tejsav, almasav, citromsav, glukonsav, aszkorbinsav, nikotinsav, izonikotinsav, metán- és etán-szulfonsav, etán-diszulfonsav, 2-hidroxi-etán-szulfonsav, benzol-szulfonsav, p-toluol-szulfonsav, naftalinmono- és -diszulfonsav, laurilkénsav. Fiziológiailag nem aggálytalan savakkal képzett sók, pél-



dául a pikrátok, az (I) általános képletű vegyületek elkülönítéséhez és/vagy tisztításához alkalmazhatók.

A találmányhoz az (I) általános képletű vegyületek és/vagy fiziológiailag elviselhető sóik alkalmazása tartozik gyógyszerkészítmények előállítására, különösen nem-kémiai úton. A gyógyszerkészítmények előállítása során az (I) általános képletű vegyületet vagy sóját legalább egy szilárd halmazállapotú, folyékony és/vagy félig folyékony hordozó- vagy segédanyaggal, adott esetben egy vagy több további hatóanyaggal kombinálva, alkalmas készítménnyé készíthetjük.

A találmány további tárgya foszfor-diészteráz-gátló gyógyszerkészítmények, amely (I) általános képletű vegyületből vagy fiziológiailag elviselhető sójából áll.

A találmány további tárgya gyógyszerkészítmények, amelyek legalább egy (I) általános képletű vegyületet és/vagy egy fiziológiailag elviselhető sóját tartalmaznak.

A készítmények a humán és az állatgyógyászatban gyógyszerként alkalmazhatók. Hordozóanyagként szerves és szervetlen anyagok jöhetnek számításba, amelyek az enterális (például orális) vagy parenterális vagy helyi alkalmazásra megfelelőek és az új vegyületekkel nem lépnek reakcióba. Példáikként az alábbiakat soroljuk fel: víz, növényi eredetű olajok, benzilalkohol, alkilén-glikolok, polietilén-glikolok, glicerín-triacetát, zselatin, szénhidrátok, így laktóz vagy keményítő, magnézium-sztearát, talkum, vaselin. Orális alkalmazásra szánt készítmények például tabletták, draszték, kapszulák, porok, granulátumok, szörpök, kanalas orvosságok vagy cseppek; Rektális alkalmazásra szolgálnak végbélkúpok, parenterális alkalmazásra alkalmas készítmények például oldatok, előnyösen olajos vagy vizes oldatok, továbbá szuszpenziók, emulziók vagy implantátumok. Helyi alkalmazáshoz alkalmasak például kenőcs, krém vagy púder. Az új vegyületek liofilizálhatók is, és a kapott liofilizátumok például injekciós készítmények előállítására használhatók fel. A készítmények sterilizálhatók és/vagy segédanyagokat, így konzerváló, stabilizáló



és/vagy nedvesítő adalékot, az ozmótikus nyomás befolyásolására alkalmas sókat, pufferanyagokat, színező és/vagy aromaanyagokat tartalmazhatnak. A készítmények kivánt esetben egy vagy több további hatóanyagot, például egy vagy több vitamint is tartalmazhatnak.

Az (I) általános képletű vegyületek és fiziológiailag elviselhető sóik olyan betegségek leküzdésére alkalmazhatók, amelyeknél a cGMP-szint (ciklo-guanozin-monofoszfát) emelkedése gyulladásgátláshoz vagy –megakadályozáshoz és izomernyedéshez vezet. Különösen alkalmazhatók az új vegyületek a szív-érrendszer megbetegedéseinek kezelésében, valamint potenciazavarok terápiájában.

A dózisegységek a hatóanyagokat általában előnyösen mintegy 1-500, különösen előnyösen 5-100 mg mennyiségben tartalmazzák. A napi dózis előnyösen mintegy 0,02 – 10 mg/kg testtömeg. Az egyes beteg esetén alkalmazandó dózis azonban különböző tényezőktől függ, például az adott vegyület hatékonyságától, a kezelt személy korától, testtömegétől, általános egészségi állapottól, nemétől, táplálkozásától, az adagolás időpontjától és módjától, a kiürülés sebességétől, egyéb szedett gyógyszerektől és a kezelni kívánt betegség súlyosságától. Az orális adagolást előnyben részesítjük.

A fentiekben és az alábbiakban a hőmérsékleteket °C-ban adjuk meg. A példákban a „szokásos feldolgozás” terminuszon azt értjük, hogy az elegyhez szükség esetén vizet adunk, beállítjuk a p_H -értéket a végtermék jellegétől függően 2 és 10 közötti értékre állítjuk, az elegyet etil-acetáttal vagy diklórmetánnal extraháljuk, a fázisokat szétválasztjuk, a szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, bepároljuk és a terméket kovasavgélen kromatografáljuk és/vagy átkristályosítással tisztítjuk.

Tömegspektrográfia (MS): EI (elektronlökés.ionizáció) M^+

FAB (Fast Atom Bombardement) $(M+H)^+$



1. példa

1,5 g 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-3-karbonsav-(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil)-amid (előállítható ciklohexanon és N-benzo[1,3]dioxol-5-il-metil-2-ciano-acetamid kén jelenlétében végzett reagáltatásával) 50 ml diklór-metán és 2 ml piridin elegyével készített oldatához 1,0 g metoxi-karbonil-benzoil-kloridot („A”) adunk és az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Az oldószert eltávolítjuk és az elegyet a szokásos módon feldolgozzuk. 1,3 g 4-[3-[(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofén-2-il-karbamoil]-benzooesav-metilésztert kapunk, op.: 165 °C.

Analóg módon állítjuk elő „A” és az alábbiakban feltüntetett amidok reagáltatásával az alábbi vegyületeket.

2-amino-5-metil-tiofén-3-karbonsav-(benzo[1,3]dioxol-5-il-metil)-amiddal:

4-[3-[(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil]-benzooesav-metilészter, op.: 138 °C;

2-amino-5,6-dimetil-tiofén-3-karbonsav-(benzo[1,3]dioxol-5-il-metil)-amiddal:

4-[3-[(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-5,6-dimetil-tiofén-2-il-karbamoil]-benzooesav-metilészter;

2-amino-5-klórl-tiofén-3-karbonsav-(benzo[1,3]dioxol-5-il-metil)-amiddal:

4-[3-[(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-5-klór -tiofén-2-il-karbamoil]-benzooesav-metilészter;

2-amino-4,5-ciklopenténo-tiofén-3-karbonsav-(benzo[1,3]dioxol-5-il-metil)-amiddal:

4-[3-[(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-4,5-ciklopenténo-tiofén-2-il-karbamoil]-benzooesav-metilészter;



2-amino-4,5-ciklohepténo-tiofén-3-karbonsav-(benzo[1,3]dioxol-5-il-

metil)-amiddal:

4-[3-[(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-4,5-ciklohepténo-tiofén-2-il-karbamoil]-benzoesav-metilészter;

2-amino-5-etil-tiofén-3-karbonsav-(benzo[1,3]dioxol-5-il-metil)-amiddal:

4-[3-[(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-5-etil-tiofén-2-il-karbamoil]-benzoesav-metilészter;

2-amino-5-propil-tiofén-3-karbonsav-(benzo[1,3]dioxol-5-il-metil)-amiddal:

4-[3-[(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-5-propil-tiofén-2-il-karbamoil]-benzoesav-metilészter;

2-amino-5-izopropil-tiofén-3-karbonsav-(benzo[1,3]dioxol-5-il-metil)-

amiddal:

4-[3-[(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-5-izopropil-tiofén-2-il-karbamoil]-benzoesav-metilészter;

2-amino-5-butil-tiofén-3-karbonsav-(benzo[1,3]dioxol-5-il-metil)-amiddal:

4-[3-[(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-5-butil-tiofén-2-il-karbamoil]-benzoesav-metilészter;

2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-3-karbonsav-N-benzil-amiddal:

4-[3-(benzil-karbamoil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-il-karbamoil]-benzoesav-metilészter;

2-amino-5-metil-tiofén-3-karbonsav-N-benzil-amiddal:

4-[3-(benzil-karbamoil)-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil]-benzoesav-metilészter,

op.: 170 °C;

2-amino-5-izopropil-tiofén-3-karbonsav-N-benzil-amiddal:

4-[3-(benzil-karbamoil)-5-izopropil-tiofén-2-il-karbamoil]-benzoesav-

metilészter, op.: 170 –172 °C;



2-amino-5-klór-tiofén-3-karbonsav-N-benzil-amiddal:

4-[3-(benzil-karbamoil)-5-klór-tiofén-2-il-karbamoil]-benzoesav-metilészter;

2-amino-4,5-ciklopenténó -tiofén-3-karbonsav-N-benzil-amiddal:

4-[3-(benzil-karbamoil)-4,5-ciklopenténo-tiofén-2-il-karbamoil]-benzoesav-metilészter;

2-amino-4,5-ciklopenténo-tiofén-3-karbonsav-N-benzil-amiddal:

4-[3-(benzil-karbamoil)-4,5-ciklohepténo-tiofén-2-il-karbamoil]-benzoesav-metilészter;

2-amino-5-etil -tiofén-3-karbonsav-N-benzil-amiddal:

4-[3-(benzil-karbamoil)-5-etil -tiofén-2-il-karbamoil]-benzoesav-metilészter;

2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-3-karbonsav-N-(3-klór-4-metoxi-benzil)-amiddal:

4-(3-[(3-klór-4-metoxi-benzil)-karbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-il-karbamoil)-benzoesav-metilészter;

2-amino-5-metil-tiofén-3-karbonsav- N-(3-klór-4-metoxi-benzil)-amiddal:

4-(3-[(3-klór-4-metoxi-benzil)-karbamoil]-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoesav-metilészter;

2-amino-5-klór-tiofén-3-karbonsav- N-(3-klór-4-metoxi-benzil)-amiddal:

4-(3-[(3-klór-4-metoxi-benzil)-karbamoil]-5-klór-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoesav-metilészter;

2-amino-4,5-ciklopenténo-tiofén-3-karbonsav-N-(3-klór-4-metoxi-benzil)-amiddal:

4-(3-[(3-klór-4-metoxi-benzil)-karbamoil]-4,5-ciklopenténo-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoesav-metilészter;

2-amino-4,5-ciklohepténo-tiofén-3-karbonsav-N-(3-klór-4-metoxi-benzil)-amiddal:



4-(3-[(3-klór-4-metoxi-benzil)-karbamoil]-4,5-ciklohepténo-tiofén-2-il-
-karbamoil)-benzoesav-metilészter;

2-amino-5-etil-tiofén-3-karbonsav- N-(3-klór-4-metoxi-benzil)-amiddal:

4-(3-[(3-klór-4-metoxi-benzil)-karbamoil]-5-etil-tiofén-2-il-karbamoil)-
-benzoesav-metilészter;

2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-3-karbonsav-N-(3,4-dimetoxi-
-benzil)-amiddal:

4-(3-[(3,4-dimetoxi-benzil)-karbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-il-
karbamoil)-benzoesav-metilészter;

2-amino-5-metil-tiofén-3-karbonsav- N-(3,4-dimetoxi-benzil)-amiddal:

4-(3-[(3,4-dimetoxi-benzil)-karbamoil]-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil)-
-benzoesav-metilészter, op. 175 °C;

2-amino-5-klór- tiofén-3-karbonsav- N-(3,4-dimetoxi-benzil)-amiddal:

4-(3-[(3,4-dimetoxi-benzil)-karbamoil]-5-klór-tiofén-2-il-karbamoil)-
-benzoesav-metilészter;

2-amino-4,5-ciklopenténo-tiofén-3-karbonsav-N-(3,4-dimetoxi-benzil)-
amiddal:

4-(3-[(3,4-dimetoxi-benzil)-karbamoil]-4,5-ciklopenténo-tiofén-2-il-
karbamoil)-benzoesav-metilészter;

2-amino-4,5-ciklohepténo-tiofén-3-karbonsav-N-(3,4-dimetoxi-benzil)-
amiddal:

4-(3-[(3,4-dimetoxi-benzil)-karbamoil]-4,5-ciklohepténo-tiofén-2-il-
karbamoil)-benzoesav-metilészter;

2-amino-5-etil-tiofén-3-karbonsav- N-(3,4-dimetoxi-benzil)-amiddal:

4-(3-[(3,4-dimetoxi-benzil)-karbamoil]-5-etil-tiofén-2-il-karbamoil)-
-benzoesav-metilészter;



2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-3-karbonsav-N-(4-fluor-benzil)-

amiddal:

4-(3-[(4-fluor-benzil)-karbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-il-karbamoil)-benzoesav-metilészter;

2-amino-5-metil-tiofén-3-karbonsav-N-(4-fluor-benzil)-amiddal:

4-(3-[(4-fluor-benzil)-karbamoil]-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoesav-metilészter;

2-amino-5-klórl-tiofén-3-karbonsav-N-(4-fluor-benzil)-amiddal:

4-(3-[(4-fluor-benzil)-karbamoil]-5-klór-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoesav-metilészter;

2-amino-4,5-ciklopenténo -tiofén-3-karbonsav-N-(4-fluor-benzil)-amiddal:

4-(3-[(4-fluor-benzil)-karbamoil]-4,5-ciklopenténo-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoesav--metilészter;

2-amino-4,5-ciklohepténo -tiofén-3-karbonsav-N-(4-fluor-benzil)-amiddal:

4-(3-[(4-fluor-benzil)-karbamoil]-4,5-ciklohepténo-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoesav--metilészter;

2-amino-5-etil-tiofén-3-karbonsav-N-(4-fluor-benzil)-amiddal:

4-(3-[(4-fluor-benzil)-karbamoil]-5-etil-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoesav-metilészter;

2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-3-karbonsav-N-(3-nitro-benzil)-

amiddal:

4-(3-[(3-nitro-benzil)-karbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-il-karbamoil)-benzoesav-metilészter;

2-amino-5-metil-tiofén-3-karbonsav-N-(3-nitro-benzil)-amiddal:

4-(3-[(3-nitro-benzil)-karbamoil]-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoesav-metilészter;



2-amino-5-klór-tiofén-3-karbonsav-N-(3-nitro-benzil)-amiddal:

4-(3-[(3-nitro-benzil)-karbamoil]-5-klór-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoesav-
-metilészter;

2-amino-4,5-ciklopenténo-tiofén-3-karbonsav-N-(3-nitro-benzil)-amiddal:

4-(3-[(3-nitro-benzil)-karbamoil]-4,5-ciklopenténo-tiofén-2-il-karbamoil)-
benzoesav--metilészter;

2-amino-4,5-ciklohepténo-tiofén-3-karbonsav-N-(3-nitro-benzil)-amiddal:

4-(3-[(3-nitro-benzil)-karbamoil]-4,5-ciklohepténo-tiofén-2-il-karbamoil)-
benzoesav--metilészter;

2-amino-5-etil-tiofén-3-karbonsav-N-(3-nitro-benzil)-amiddal:

4-(3-[(3-nitro-benzil)-karbamoil]-5-etil-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoesav-
-metilészter;

2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-3-karbonsav-N-fenetil-amiddal:

4-(3-(fenetil-karbamoil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-il-karbamoil)-
benzoesav-metilészter;

2-amino-5-metil-tiofén-3-karbonsav-N-fenetil-amiddal:

4-(3-[(fenetil-karbamoil)-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil]-benzoesav-
-metilészter;

2-amino-5-klór-tiofén-3-karbonsav-N-fenetil-amiddal:

4-(3-[(fenetil-karbamoil)-5-klór-tiofén-2-il-karbamoil]-benzoesav-
-metilészter;

2-amino-4,5-ciklopenténo -tiofén-3-karbonsav-N-fenetil-amiddal:

4-(3-[(fenetil-karbamoil)-4,5-ciklopenténo-tiofén-2-il-karbamoil]-benzoesav-
-metilészter;

2-amino-4,5-ciklohepténo-tiofén-3-karbonsav-N-fenetil-amiddal:



4-(3-[(fenetil-karbamoil)-4,5-ciklohepténo-tiofén-2-il-karbamoil]-benzoészav-
-metilészter;

2-amino-5-etil-tiofén-3-karbonsav-N-fenetil-amiddal:

4-[3-(fenetil-karbamoil)-5-etil-tiofén-2-il-karbamoil]-benzoészav—metilészter.

2. példa

Az 1. példa szerint eljárva 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-3-karbonsav-(benzo[1,3]dioxol-5-il-metil)-amid és 4-metoxi-karbonil-ciklohexán-karbonsav-klóríd („B”) reagáltatásával 4-(3-[(benzo[1,3]dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-il-karbamoil)-ciklohexánkarbonsav-metilésztert lapunk, op.: 173 °C.

Analóg módon állítjuk elő „B” és az alábbiakban feltüntetett amidok reagáltatásával az alábbi vegyületeket.

2-amino-5-metil-tiofén-3-karbonsav-(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil-amiddal:

4-(3-[(benzo[1,3]dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil)-ciklohexánkarbonsav-metilészter, olaj;

2-amino-5,6-dimetil-tiofén-3-karbonsav-(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil-amiddal:

4-(3-[(benzo[1,3]dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-5,6-dimetil-tiofén-2-il-karbamoil)-ciklohexánkarbonsav-metilészter;

2-amino-5-klór -tiofén-3-karbonsav-(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil-amiddal:

4-(3-[(benzo[1,3]dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-5-klór-tiofén-2-il-karbamoil)-ciklohexánkarbonsav-metilészter;

2-amino-4,5-ciklopenténo-tiofén-3-karbonsav-(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil-amiddal:

4-(3-[(benzo[1,3]dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-4,5-ciklopenténo-tiofén-2-il-karbamoil)-ciklohexánkarbonsav-metilészter;



2-amino-4,5-ciklohepténo-tiofén-3-karbonsav-(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil-

amiddal:

4-(3-[(benzo[1,3]dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-4,5-ciklohepténo-tiofén-2-il-karbamoil)-ciklo-hexánkarbonsav-metilészter;

2-amino-5-etil-tiofén-3-karbonsav-(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil-amiddal:

4-(3-[(benzo[1,3]dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-5-etil-tiofén-2-il-karbamoil)-ciklo-hexánkarbonsav-metilészter, olaj;

2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-3-karbonsav-N-benzil-amiddal:

4-[3-(benzil-karbamoil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-il-karbamoil]-ciklo-hexánkarbonsav-metilészter,

2-amino-5-metil-tiofén-3-karbonsav-N-benzil-amiddal:

4-[3-(benzil-karbamoil)-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil]-ciklohexánkarbonsav-metilészter,

2-amino-5-klór -tiofén-3-karbonsav-N-benzil-amiddal:

4-[3-(benzil-karbamoil)-5-klór-tiofén-2-il-karbamoil]-ciklohexánkarbonsav-metilészter;

2-amino-4,5-ciklopenténo -tiofén-3-karbonsav-N-benzil-amiddal:

4-[3-(benzil-karbamoil)-4,5-ciklopenténo-tiofén-2-il-karbamoil]-ciklohexánkarbonsav-metilészter,

2-amino-4,5-ciklohepténo-tiofén-3-karbonsav-N-benzil-amiddal:

4-[3-(benzil-karbamoil)-4,5-ciklohepténo-tiofén-2-il-karbamoil]-ciklohexánkarbonsav-metilészter;

2-amino-5-etil-tiofén-3-karbonsav-N-benzil-amiddal:

4-[3-(benzil-karbamoil)-etil-tiofén-2-il-karbamoil]-ciklohexánkarbonsav-metilészter,

2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-3-karbonsav-N-(3-klór-4-metoxi-benzil)-amiddal:

4-{3-[(3-klór-4-metoxi-benzil)-karbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav-metilészter;

2-amino-5-metil-tiofén-3-karbonsav-N-(3-klór-4-metoxi-benzil)-amiddal:
4-{3-[(3-klór-4-metoxi-benzil)-karbamoil]-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav-metilészter;

2-amino-5-klór-tiofén-3-karbonsav-N-(3-klór-4-metoxi-benzil)-amiddal:
4-{3-[(3-klór-4-metoxi-benzil)-karbamoil]-5-klór-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav-metilészter;

2-amino-4,5-ciklopenténo-tiofén-3-karbonsav-N-(3-klór-4-metoxi-benzil)-amiddal:
4-{3-[(3-klór-4-metoxi-benzil)-karbamoil]-4,5-ciklopenténo-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav-metilészter;

2-amino-4,5-ciklohepténo-tiofén-3-karbonsav-N-(3-klór-4-metoxi-benzil)-amiddal:
4-{3-[(3-klór-4-metoxi-benzil)-karbamoil]-4,5-ciklohepténo-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav-metilészter;

2-amino-5-etil-tiofén-3-karbonsav-N-(3-klór-4-metoxi-benzil)-amiddal:
4-{3-[(3-klór-4-metoxi-benzil)-karbamoil]-5-etil-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav-metilészter;

2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-3-karbonsav-N-(3,4-dimetoxi-benzil)-amiddal:
4-{3-[(3,4-dimetoxi-benzil)-karbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav-metilészter;

2-amino-5-metil-tiofén-3-karbonsav-N-(3,4-dimetoxi-benzil)-amiddal:



4-{3-[(3,4-dimetoxi-benzil)-karbamoil]-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav-metilészter;

2-amino-5-klór-tiofén-3-karbonsav-N-(3,4-dimetoxi-benzil)-amiddal:

4-{3-[(3,4-dimetoxi-benzil)-karbamoil]-5-klór-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav-metilészter;

2-amino-4,5-ciklopenténo-tiofén-3-karbonsav-N-(3,4-dimetoxi-benzil)-amiddal:

4-{3-[(3,4-dimetoxi-benzil)-karbamoil]-4,5-ciklopenténo-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav-metilészter;

2-amino-4,5-ciklohepténo-tiofén-3-karbonsav-N-(3,4-dimetoxi-benzil)-amiddal:

4-{3-[(3,4-dimetoxi-benzil)-karbamoil]-4,5-ciklohepténo-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav-metilészter;

2-amino-5-etil-tiofén-3-karbonsav-N-(3,4-dimetoxi-benzil)-amiddal:

4-{3-[(3,4-dimetoxi-benzil)-karbamoil]-5-etil-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav-metilészter;

2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-3-karbonsav-N-(4-fluor-benzil)-amiddal:

4-{3-[(4-fluor-benzil)-karbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav-metilészter;

2-amino-5-metil-tiofén-3-karbonsav-N-(4-fluor-benzil)-amiddal:

4-{3-[(4-fluor-benzil)-karbamoil]-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav-metilészter;

2-amino-5-klór-tiofén-3-karbonsav-N-(4-fluor-benzil)-amiddal:

4-{3-[(4-fluor-benzil)-karbamoil]-5-klór-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav-metilészter;



2-amino-4,5-ciklopenténo-tiofén-3-karbonsav-N-(4-fluor-benzil)-amiddal:

4-{3-[(4-fluor-benzil)-karbamoil]-4,5-ciklopenténo-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexán-karbonsavmetilészter;

2-amino-4,5-ciklohepténo-tiofén-3-karbonsav-N-(4-fluor-benzil)-amiddal:

4-{3-[(4-fluor-benzil)-karbamoil]-4,5-ciklohepténo-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexán-karbonsavmetilészter;

2-amino-5-etil-tiofén-3-karbonsav-N-(4-fluor-benzil)-amiddal:

4-{3-[(4-fluor-benzil)-karbamoil]-5-etil-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexán-karbonsav-metilészter;

2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-3-karbonsav-N-(3-nitro-benzil)-

amiddal:

4-{3-[(3-nitro-benzil)-karbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav-metilészter;

2-amino-5-metil-tiofén-3-karbonsav-N-(3-nitro-benzil)-amiddal:

4-{3-[(3-nitro-benzil)-karbamoil]-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexán-karbonsav-metilészter;

2-amino-5-klór-tiofén-3-karbonsav-N-(3-nitro-benzil)-amiddal:

4-{3-[(3-nitro-benzil)-karbamoil]-5-klór-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexán-karbonsav-metilészter;

2-amino-4,5-ciklopenténo-tiofén-3-karbonsav-N-(3-nitro-benzil)-amiddal:

4-{3-[(3-nitro-benzil)-karbamoil]-4,5-ciklopenténo-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexán-karbonsavmetilészter;

2-amino-4,5-ciklohepténo-tiofén-3-karbonsav-N-(3-nitro-benzil)-amiddal:

4-{3-[(3-nitro-benzil)-karbamoil]-4,5-ciklohepténo-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexán-karbonsavmetilészter;

2-amino-5-etil-tiofén-3-karbonsav-N-(3-nitro-benzil)-amiddal:



4-{3-[(3-nitro-benzil)-karbamoil]-5-etil-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexán-
karbonsav-metilészter;

2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-3-karbonsav-N-fenetil-amiddal:

4-[3-(fenetil-karbamoil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-il-karbamoil]-ciklo-
hexánkarbonsav-metilészter;

2-amino-5-metil-tiofén-3-karbonsav-N-fenetil-amiddal:

4-[3-(fenetil-karbamoil)-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil]-ciklohexánkarbonsav-
metilészter;

2-amino-5-klór-tiofén-3-karbonsav-N-fenetil-amiddal:

4-[3-(fenetil-karbamoil)-5-klór-tiofén-2-il-karbamoil]-ciklohexánkarbonsav-
metilészter;

2-amino-4,5-ciklopenténo -tiofén-3-karbonsav-N-fenetil-amiddal:

4-[3-(fenetil-karbamoil)-4,5-ciklopenténo-tiofén-2-il-karbamoil]-ciklohexán-
karbonsav-metilészter;

2-amino-4,5-ciklohepténo -tiofén-3-karbonsav-N-fenetil-amiddal:

4-[3-(fenetil-karbamoil)-4,5-ciklohepténo-tiofén-2-il-karbamoil]-ciklohexán-
karbonsav-metilészter;

2-amino-5-etil-tiofén-3-karbonsav-N-fenetil-amiddal:

4-[3-(fenetil-karbamoil)-5-etil-tiofén-2-il-karbamoil]-ciklohexánkarbonsav-
metilészter.

3. példa

(Benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil)-amin diklórmétános oldatához 1,1 ekvivalens
piridint és 4-(3-klór-karbonil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-il-karbamoil)-
benzoesav-metilésztert adunk, és az elegyet keverjük. Az oldószert eltávolítjuk és a
reakcióelegyet a szokásos módon feldolgozzuk. 1,3 g 4-{3-[(benzo[1,3]-dioxol-5-il-



metil)-karbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-il-karbamoil}-benzoesav-

metilésztert kapunk, amely 165 °C-on olvad.

4. példa

1,3 g 4-{3-[(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-il-karbamoil}-benzoesav-metilészter 100 ml metanollal és 30 ml 1N nátrium-hidroxid-oldattal készített oldatát 50 °C-on 4 órán át keverjük. A szokásos feldolgozás után 4-{3-[(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-il-karbamoil}-benzoesavat kapunk, op.: 259-261 °C.

Analóg módon az 1. és 2. példa szerint előállított észterekből az alábbi karbonsavakat kapjuk:

4-{3-[(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil}-benzoesav, hidrát, op. > 270 °C;

4-[3-[(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-5,6-dimetil-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoesav, nátriumsó, amorf;

4-[3-[(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-5-klór -tiofén-2-il-karbamoil)-benzoesav;

4-[3-[(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-4,5-ciklopenténo-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoesav;

4-[3-[(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-4,5-ciklohepténo-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoesav;

4-{3-[(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-5-etil-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoesav, op.: > 270 fo;

4-[3-[(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-5-propil-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoesav;



- 4-[3-[(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-5-izopropil-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoeszav, op.: > 270 °C;
- 4-[3-[(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-5-butil-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoeszav, op.: 245 °C;
- 4-[3-(benzil-karbamoil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-il-karbamoil)-benzoeszav;
- 4-[3-(benzil-karbamoil)-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoeszav;
- 4-[3-(benzil-karbamoil)-5-izopropil-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoeszav, op.: 275-277 °C;
- 4-[3-(benzil-karbamoil)-5-klór-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoeszav;
- 4-[3-(benzil-karbamoil)-4,5-ciklopenténo-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoeszav;
- 4-[3-(benzil-karbamoil)-4,5-ciklohepténo-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoeszav;
- 4-[3-(benzil-karbamoil)-5-etil -tiofén-2-il-karbamoil)-benzoeszav;
- 4-{3-[(3-klór-4-metoxi-benzil)-karbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-il-karbamoil)-benzoeszav;
- 4-(3-{(3-klór-4-metoxi-benzil)-karbamoil}-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoeszav;
- 4-(3-[(3-klór-4-metoxi-benzil)-karbamoil]-5-klór-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoeszav;
- 4-(3-[(3-klór-4-metoxi-benzil)-karbamoil]-4,5-ciklopenténo-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoeszav;
- 4-(3-[(3-klór-4-metoxi-benzil)-karbamoil]-4,5-ciklohepténo-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoeszav;
- 4-(3-[(3-klór-4-metoxi-benzil)-karbamoil]-5-etil-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoeszav;



- 4-(3-[(3,4-dimetoxi-benzil)-karbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-il-karbamoil)-benzoésav;
- 4-(3-[(3,4-dimetoxi-benzil)-karbamoil]-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil)—benzoésav, hidrát, op. >270 °C;
- 4-(3-[(3,4-dimetoxi-benzil)-karbamoil]-5-klór-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoésav;
- 4-(3-[(3,4-dimetoxi-benzil)-karbamoil]-4,5-ciklopenténo-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoésav;
- 4-(3-[(3,4-dimetoxi-benzil)-karbamoil]-4,5-ciklohepténo-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoésav;
- 4-(3-[(3,4-dimetoxi-benzil)-karbamoil]-5-etil-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoésav;
- 4-(3-[(4-fluor-benzil)-karbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-il-karbamoil)-benzoésav;
- 4-(3-[(4-fluor-benzil)-karbamoil]-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoésav;
- 4-(3-[(4-fluor-benzil)-karbamoil]-5-klór-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoésav;
- 4-(3-[(4-fluor-benzil)-karbamoil]-4,5-ciklopenténo-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoésav;
- 4-(3-[(4-fluor-benzil)-karbamoil]-4,5-ciklohepténo-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoésav;
- 4-(3-[(4-fluor-benzil)-karbamoil]-5-etil-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoésav;
- 4-(3-[(3-nitro-benzil)-karbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-il-karbamoil)-benzoésav;
- 4-(3-[(3-nitro-benzil)-karbamoil]-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoésav;
- 4-(3-[(3-nitro-benzil)-karbamoil]-5-klór-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoésav;

- 4-(3-[(3-nitro-benzil)-karbamoil]-4,5-ciklopenténo-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoésav;
- 4-(3-[(3-nitro-benzil)-karbamoil]-4,5-ciklohepténo-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoésav;
- 4-(3-[(3-nitro-benzil)-karbamoil]-5-etil-tiofén-2-il-karbamoil)-benzoésav;
- 4-(3-(fenetil-karbamoil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-il-karbamoil)-benzoésav;
- 4-(3-[(fenetil-karbamoil)-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil]-benzoésav;
- 4-(3-[(fenetil-karbamoil)-5-klór-tiofén-2-il-karbamoil]-benzoésav;
- 4-(3-[(fenetil-karbamoil)-4,5-ciklopenténo-tiofén-2-il-karbamoil]-benzoésav;
- 4-(3-[(fenetil-karbamoil)-4,5-ciklohepténo-tiofén-2-il-karbamoil]-benzoésav;
- 4-[3-(fenetil-karbamoil)-5-etil-tiofén-2-il-karbamoil]-benzoésav;.
- 4-{3-[(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav, op.: 265 °C;
- 4-(3-[(benzo[1,3]dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil)-ciklohexánkarbonsav-metilészter, nátriumsó, dihidrát, op.: 130 °C;
- 4-(3-{(benzo[1,3]dioxol-5-il-metil)-karbamoil}-5,6-dimetil-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav;
- 4-{3-[(benzo[1,3]dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-5-klór-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav;
- 4-(3-[(benzo[1,3]dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-4,5-ciklopenténo-tiofén-2-il-karbamoil)-ciklohexánkarbonsav;
- 4-{3-[(benzo[1,3]dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-4,5-ciklohepténo-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav;
- 4-{3-[(benzo[1,3]dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-5-etil-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav, nátriumsó, trihidrát, op.: 133 °C;



4-{3-(benzil-karbamoil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-il-karbamoil}-

ciklohexánkarbonsav;

4-[3-(benzil-karbamoil)-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil]-ciklohexánkarbonsav.

op.: 266 °C;

4-[3-(benzil-karbamoil)-5-klór-tiofén-2-il-karbamoil]-ciklohexánkarbonsav;

4-[3-(benzil-karbamoil)-4,5-ciklopenténo-tiofén-2-il-karbamoil]-ciklohexánkarbonsav;

4-[3-(benzil-karbamoil)-4,5-ciklohepténo-tiofén-2-il-karbamoil]-ciklohexánkarbonsav;

4-[3-(benzil-karbamoil)-5-etil-tiofén-2-il-karbamoil]-ciklohexánkarbonsav;

4-{3-[(3-klór-4-metoxi-benzil)-karbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav;

4-{3-[(3-klór-4-metoxi-benzil)-karbamoil]-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav;

4-{3-[(3-klór-4-metoxi-benzil)-karbamoil]-5-klór-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav;

4-{3-[(3-klór-4-metoxi-benzil)-karbamoil]-4,5-ciklopenténo-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav;

4-{3-[(3-klór-4-metoxi-benzil)-karbamoil]-4,5-ciklohepténo-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav;

4-{3-[(3-klór-4-metoxi-benzil)-karbamoil]-5-etil-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav;

4-{3-[(3,4-dimetoxi-benzil)-karbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav;

4-{3-[(3,4-dimetoxi-benzil)-karbamoil]-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav;



4-{3-[(3,4-dimetoxi-benzil)-karbamoil]-5-klór-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav;

4-{3-[(3,4-dimetoxi-benzil)-karbamoil]-4,5-ciklopenténo-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav;

4-{3-[(3,4-dimetoxi-benzil)-karbamoil]-4,5-ciklohepténo-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav;

4-{3-[(3,4-dimetoxi-benzil)-karbamoil]-5-etil-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav;

4-{3-[(4-fluor-benzil)-karbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav;

4-{3-[(4-fluor-benzil)-karbamoil]-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav;

4-{3-[(4-fluor-benzil)-karbamoil]-5-klór-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav;

4-{3-[(4-fluor-benzil)-karbamoil]-4,5-ciklopenténo-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav;

4-{3-[(4-fluor-benzil)-karbamoil]-4,5-ciklohepténo-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav;

4-{3-[(4-fluor-benzil)-karbamoil]-5-etil-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav;

4-{3-[(3-nitro-benzil)-karbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav;

4-{3-[(3-nitro-benzil)-karbamoil]-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav;

4-{3-[(3-nitro-benzil)-karbamoil]-5-klór-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav;

4-{3-[(3-nitro-benzil)-karbamoil]-4,5-ciklopenténo-tiofén-2-il-karbamoil}-
ciklohexánkarbonsav;

4-{3-[(3-nitro-benzil)-karbamoil]-4,5-ciklohepténo-tiofén-2-il-karbamoil}-
ciklohexánkarbonsav;

4-{3-[(3-nitro-benzil)-karbamoil]-5-etil-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexán-
karbonsav;

4-[3-(fenetil-karbamoil)-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-il-karbamoil]-
ciklohexánkarbonsav;

4-[3-(fenetil-karbamoil)-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil]-ciklohexánkarbonsav;

4-[3-(fenetil-karbamoil)-5-klór-tiofén-2-il-karbamoil]-ciklohexánkarbonsav;

4-[3-(fenetil-karbamoil)-4,5-ciklopenténo-tiofén-2-il-karbamoil]-ciklohexán-
karbonsav;

4-[3-(fenetil-karbamoil)-4,5-ciklohepténo-tiofén-2-il-karbamoil]-ciklohexán-
karbonsav;

4-[3-(fenetil-karbamoil)-5-etil-tiofén-2-il-karbamoil]-ciklohexánkarbonsav

Analóg módon az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

4-[3-(benzil-karbamoil)-5-izopropil-tiofén-2-il-karbamoil]-ciklohexán-kar-
bonsav, op.: 198 °C;

4-[3-(benzil-karbamoil)-5-propil-tiofén-2-il-karbamoil]-benzoesav,
op.: 268 °C;

4-{3-[(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-5-izopropil-tiofén-2-il-
karbamoil}-ciklohexánkarbonsav, nátriumsó, op.: 240 °C.

4. példa

4-{3-[(3-nitro-benzil)-karbamoil]-5-etil-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkar-
bonsav metanolos oldatát Raney-nikkel jelenlétében hidrogénezzük. A katalizátort



kiszűrjük és az oldatot betöményítjük. Átkristályosítás után 4-{3-[(3-amino-benzil)-karbamoil]-5-etil-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsavat kapunk.

6. példa

Az 1. példára analóg módon 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-3-karbonsav-(benzo[1,3]dioxol-5-il-metil)-amid és 3-nitro-benzoil-klorid reagáltatásával 4-{3-[(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofén-2-il-karbamoil}-3-nitro-benzolt kapunk.

Analóg módon 4-{3-[(3,4-dimetoxi-benzil)-karbamoil]-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil}-3-nitro-benzolt kapunk.

A 3-nitro-származékokat az 5. példa szerint katalitikusan redukálva az alábbi vegyületeket kapjuk:

4-{3-[(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofén-2-il-karbamoil}-3-amino-benzol és

4-{3-[(3,4-dimetoxi-benzil)-karbamoil]-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil}-3-amino-benzol.

Ezeket ekvivalens mennyiségű metilszulfonil-kloriddal és piridinnel diklórmetánban reagáltatva

4-{3-[(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]-tiofén-2-il-karbamoil}-3-metil-szulfonamido-benzolt, illetve 4-{3-[(3,4-dimetoxi-benzil)-karbamoil]-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil}-3-metil-sulfamido-benzolt kapunk.

Az alábbi példák farmakológiai készítményekre vonatkoznak.

A) példa: Injekciós oldat

100 g (I) általános képletű ciklopeptid és 5 g dinátriumhidrogénfoszfát 3 liter kétszer desztillált vízzel készített oldatának pH-értékét 2n sósavval 6,5-re állítjuk. Az oldatot sterilre szűrjük, ampullákba töltjük, steril körülmények között liofilizáljuk és az ampullákat lezárjuk. Minden ampulla 5 mg hatóanyagot tartalmaz.

**B) példa: végbélkúp**

20 g (I) általános képletű hatóanyag, 100 g szójalecitin és 1400 g kakaovaj elegyét olvasztjuk, formákba öntjük, majd hagyjuk kihűlni. Mindegyik kúp 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

C) példa: oldat

1 g (I) általános képletű hatóanyag, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$ és 0,1 g benzalkóniumklorid 940 ml kétszer desztillált vízzel készített oldatának pH-értékét 6,8-ra állítjuk, az oldatot 1 liter térfogatra feltöltjük és besugárzással sterilizáljuk. Az oldat szemcsepp formájában használható fel.

D) példa: Kenőcs

Aszeptikus körülmények között 500 mg (I) általános képletű hatóanyagot összekeverünk 99,5 g vazelinnel.

E) példa: tabletták

1 kg (I) általános képletű hatóanyag, 4 kg laktóz, 1,2 kg burgonyakeményítő, 0,2 kg talkum és 0,1 kg magnézium-sztearát keverékét a szokásos módon tablettává préseljük úgy, hogy mindegyik tablettá 10 mg hatóanyagot tartalmazzon.

F) példa: draszték

Az E. példában leírtak szerint tablettákat préselünk, majd a tablettákat a szokásos módon, szacharóz, kukoricakeményítő, talkum, tragant és színezék felhasználásával bevonattal látjuk el.

G) példa: kapszulák

Kemény zselatinkapszulákat (I) általános képletű hatóanyaggal töltünk úgy, hogy mindegyik kapszulába 20 mg hatóanyag jusson.

H) példa: ampullák



1 kg (I) általános képletű hatóanyagot 60 liter kétszer desztillált vízben oldunk és az oldatot sterilre szűrjük, majd ampullákba töltjük és steril körülmények között liofilizáljuk, majd lezárjuk. Minden ampulla 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

I) példa: inhalációs spray

14 g (I) általános képletű hatóanyagot 10 liter izotoniás NaCl-oldatban oldunk és az oldatot a kereskedelmi forgalomban kapható, pumpás permetező flakonokba töltjük. Az oldat szájba vagy orrba permetezhető. Egy permetlőket (kb. 0,1 ml) mintegy 0,14 mg hatóanyagnak felel meg.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

- R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül H, A, OA, alkenil-, alkinil-, trifluor-
metilcsoport vagy halogénatom lehet, de a kettő közül egy mindig hid-
rogénatomtól eltérő jelentésű, de
- R^1 és R^2 együttesen 3-5 szénatomos alkiléncsoport is alkothat,
- R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül H, A, OA, NO_2 , NH_2 vagy Hal,
- R^3 és R^4 együttesen $-O-CH_2CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ vagy $-O-CH_2CH_2O-$ képletű
csoportot is alkothat,
- A és A' egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkil-
csoportot jelent,
- R^5 jelentése $-X-Y$,
- X jelentése CO, CS vagy SO_2 ,
- Y szubsztituálatlan vagy COOH, COOA, $CONH_2$, $CONAA'$, $CONHA$,
CN, $NHSO_2A$, $N(SO_2A)_2$ vagy SO_2A képletű csoporttal egyszeresen
vagy kétszeresen szubsztituált, telített vagy telítetlen, 5-7 tagú izo-
ciklusos vagy heterociklusos gyűrűt jelent,
- Hal jelentése F, Cl, Br vagy I és
- n értéke 0, 1, 2 vagy 3,

és e vegyületek fiziológiailag elviselhető sói.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek

- (a) 4-{3-[(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-
benzo[b]tiofén-2-il-karbamoil}-benzoesav;
- (b) 4-[3-(benzil-karbamoil)-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil]-benzoesav;
- (c) 4-{3-[(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil-
-benzoesav;

- (d) 4-{3-[(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav;
- (e) 4-{3-[(benzo[1,3]-dioxol-5-il-metil)-karbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-il-karbamoil}-benzoészav;
- (f) 4-{3-[(3-klór-4-metoxi-benzil)-karbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-benzoészav};
- (g) 4-{3-[(3-klór-4-metoxi-benzil)-karbamoil]-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil}-benzoészav};
- (h) 4-{3-[(3-klór-4-metoxi-benzil)-karbamoil]-5-etil-tiofén-2-il-karbamoil}-benzoészav};
- (i) 4-{3-[(3-klór-4-metoxi-benzil)-karbamoil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav};
- (k) 4-{3-[(3-klór-4-metoxi-benzil)-karbamoil]-5-metil-tiofén-2-il-karbamoil}-ciklohexánkarbonsav

és e vegyületek fiziológiailag elviselhető sói.

3. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és n jelentése a fenti, egy (III) általános képletű vegyülettel, ahol R^5 jelentése a fenti és L jelentése Cl-, Br-, I-atom, OH-csoport vagy reakcióképes észterezett csoport, reagáltatunk, vagy

b) egy (IV) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R^1 , R^2 , R^5 és A jelentése a fenti, míg L jelentése Cl-, Br-, I-atom, OH-csoport vagy reakcióképes észterezett csoport, egy (V) általános képletű vegyülettel, amelynek képletében R^3 , R^4 és n jelentése a fenti, reagáltatunk, vagy



c) egy (I) általános képletű vegyületben egy R^3 , R^4 és/vagy R^5 csoportot más R^3 , R^4 és/vagy R^5 csoporttá alakítunk észter elszappanosítása vagy nitrocsoport redukálása útján, és/vagy

egy (I) általános képletű savat bázissal sóvá alakítunk.

4. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet és/vagy fiziológiailag elviselhető sóját legalább egy szilárd halmazállapotú, folyékony vagy félig folyékony hordozó- vagy segédanyaggal együtt gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

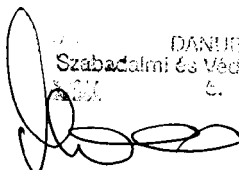
5. Gyógyszerkészítmény, amely legalább egy 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet és/vagy fiziológiailag elviselhető sóját tartalmazza.

6. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és fiziológiailag elviselhető sóik a szív- és keringési rendszer betegségeinek leküzdésére és potenciazavarok terápiára.

7. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű gyógyszerek és fiziológiailag elviselhető sóik foszfodiészteráz-V-gátlóként.

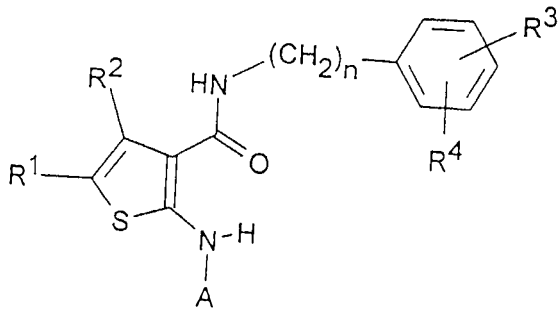
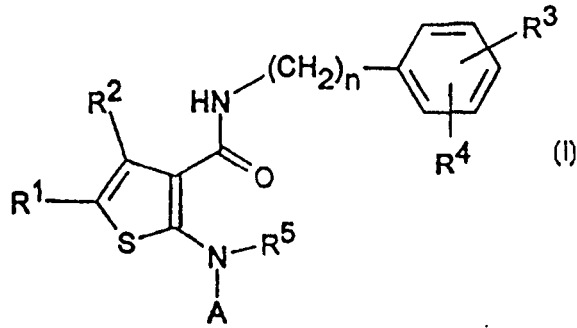
8. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és/vagy fiziológiailag elviselhető sóik alkalmazása gyógyszerkészítmények előállítására.

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
1133 Budapest, Váci út 112. sz. 1. emelet.


1. igénypont
Dr. Miklós Kőrösi

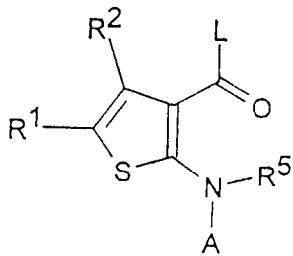
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



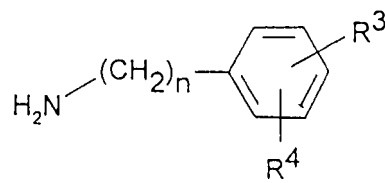
II

L-R⁵

III



IV



V