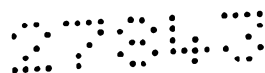


PO4 0813



^[2,3-d]
Tieno~~x~~pirimidinek alkalmazása és az
erőtel tartalmas gyógyszerkészítmények

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

K I V O N A T

A találmány tárgya ^{az} (I) általános képletű ^[2,3-d] tieno~~x~~pirimidinek és
fiziológiailag elfogadható sói – ahol

R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A vagy
Hal, ahol R¹ vagy R² közül az egyik csoport mindig hidro-
géntől eltérő;

R¹ és R² együtt 3-5 szénatomos alkilénecsoporthoz is képezhet;

R³ és R⁴ egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, A, OA,
hidroxilcsoport vagy Hal;

R³ és R⁴ együtt 3-5 szénatomos alkilén-, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O-
vagy O-CH₂-CH₂-O- csoportot is képezhet;

X jelentése R⁵ vagy R⁶, amely R⁷-tel mono-szubsztituált;

R⁵ jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-10 szénatomos
alkilénecsoporthoz, amelyben egy vagy két metilénecsoporthoz
-CH=CH- csoport helyettesíthet, vagy -C₆H₄-(CH₂)_m-;

R⁶ jelentése 6-12 szénatomos cikloalkil-alkilén-csoport;

R⁷ jelentése COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂ vagy
cianocsoport;

A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;

Hal jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom;

m értéke 1 vagy 2; és

n értéke 0, 1, 2 vagy 3 –

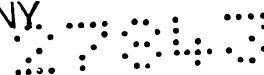
alkalmazása gyógyszer előállítására, ^{amely} angina, magas vérnyomás,
magas tüdőnyomás, todulásos szívelégtelenség, ateroszklerózis,

Aktaszám: 98693-903 KY/hzs

szíverek csökkent átjárhatóságú állapota, perifériás érbetegség, stroke, bronchitis, allergiás asztma, krónikus asztma, allergiás nátha, glaukóma, irritációs bélszindróma, tumor, veseelégtelenség, májzsugor és női szexuális rendellenességek kezelésére, *allakus*.

felismerő ábra (1)

Konc 121



^(C₃-d)
Tienopirimidinek alkalmazása

erőtel hatékony gyógyszerként kiderült

A találmány tárgya (I) általános képletű vegyületek és fiziológiailag elfogadható sói és/vagy szolvátjai alkalmazása - ahol R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A vagy

Hal, ahol R^1 vagy R^2 közül az egyik csoport mindig hidrogéntől eltérő;

R^1 és R^2 együtt 3-5 szénatomos alkiléncsoportot is képezhet;

R^3 és R^4 egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, A, OA, hidroxilcsoport vagy Hal;

R^3 és R^4 együtt 3-5 szénatomos alkilén-, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ vagy $O-CH_2-CH_2-O-$ csoportot is képezhet;

X jelentése R^5 vagy R^6 , amely R^7 -tel mono-szubsztituált;

R^5 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-10 szénatomos alkiléncsoport, amelyben egy vagy két metiléncsoportot $-CH=CH-$ csoport helyettesíthet, vagy $-C_6H_4-(CH_2)_m-$;

R^6 jelentése 6-12 szénatomos cikloalkil-alkilén-csoport;

R^7 jelentése $COOH$, $COOA$, $CONH_2$, $CONHA$, $CON(A)_2$ vagy cianocsoport;

A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;

Hal jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom;

m értéke 1 vagy 2; és

n értéke 0, 1, 2 vagy 3 -

gyógyszerek előállítására angina, magas vérnyomás, magas tüdőnyomás, tolulások szívelégtelenség, ateroszklerózis, szíverek csökkentett átjárhatósági állapota, perifériás érbetegségek, stroke, bronchitis, allergiás asztma, krónikus asztma, allergiás nátha, glaukóma, irritációs bélszindróma, tumorok, veseelégtelenség.

lenség, májzsugor és női szexuális rendellenességek kezelésére.

Pirimidinszármazékok szerepelnek például az EP 201 188 vagy WO 93/06104 sz. szabadalmi leírásban.

Egyéb PDE-V inhibitorok alkalmazása például a WO 94/28902 sz. közzétételi iratban szerepel.

A találmány célja értékes tulajdonságú új vegyületek feltalálása volt, különösen olyanoké, amelyeket gyógyszerek előállítására lehet használni.

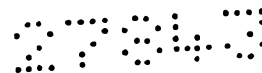
Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek és sói igen értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek és jól tolerálhatók.

Különösen a cGMP foszfodiészterázt gátolják specifikusan (PDE V).

cGMP foszfodiészteráz gátló hatású kinazolinokat leírtak például a következő irodalomban: J. Med. Chem. 36, 3765 (1993) és ugyanott 37, 2106 (1994).

Az (I) általános képletű vegyületek biológiai hatását meghatározhatjuk például a WO 93/06104 sz. közzétételi iratban leírt módszerekkel. A találmány szerinti vegyületek cGMP és cAMP foszfodiészterázzal szembeni affinitását az IC_{50} értékek mérésével határozzuk meg (az inhibitornak az a koncentrációja, amely az enzimhatás 50 %-os gátlásához szükséges).

A meghatározást ismert módszerekkel izolált enzimek alkalmazásával végezhetjük (pl. W.J. Thompson és tsai, Biochem. 1971, 10, 311). A kísérletet W.J. Thompson és M.M. Appleman (Biochem. 1979, 18, 5228) szerinti módosított sarzs módszerének alkalmazásával hajthatjuk végre.



A vegyületek ezért alkalmasak a szív-érrendszeri betegségek kezelésére, különösen szívelégtelenség kezelésére, és impotencia, azaz merevedési működési zavar kezelésére és/vagy gyógyítására.

Szubsztituált pirazolo-pirimidinonok alkalmazását női szexuális rendellenességek kezelésére leírták például a WO 94/27902 sz. közzétételi iratban.

A vegyületek hatékony fenilefrin által előidézett összehúzódnás inhibitorok a nyulak barlangos test készítményeiben. Ezt a biológiai hatást kimutathatjuk például a következő irodalomban szereplő módszerrel: F. Holmquist és tsai: J. Urol., 150, 1310-1315, 1993).

Az összehúzódnás gátlása mutatja a találmány szerinti vegyületek hatékonyságát impotencia gyógyítására és/vagy kezelésére.

A találmány kiterjed továbbá az (I) általános képletű vegyületek és fiziológiailag elfogadható sói és/vagy szolvátjai alkalmazására gyógyszer előállítására angina, magas vérnyomás, magas tüdőnyomás, tolulások szívelégtelenség, atheroszklerózis, a szíverek csökkent nyitottsági állapota, perifériás érbetegségek, stroke, hörgőgyulladás, allergiás asztma, krónikus asztma, allergiás nátha, glaukóma, irritációs bélszindróma, tumorok, veselégtelenség, májzsugor kezelésére, valamint női szexuális rendellenességek kezelésére.

A találmány tárgya különösen az (I) általános képletű vegyületek és fiziológiailag elfogadható sói és/vagy szolvátjai alkalmazása gyógyszer előállítására magas tüdőnyomás kezelésére.

A találmány tárgya előnyösen 5-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valeriánsav és fiziológiailag elfogadható sói és/vagy szolvátjai alkalmazása gyógyszer előállítására magas tudőnyomás kezelésére. Különösen előnyös az etanol-aminsó vagy a nátriumsó.

A találmány szerinti vegyőleteket gyógyszer hatóanyagként alkalmazhatjuk a humán és állatgyógyászatban. Alkalmazhatjuk továbbá a vegyőleteket intermediereként további gyógyászati hatóanyagok előállítására.

A találmány ennek megfelelően kiterjed az (I) általános képletű vegyőletekre és az (I) általános képletű vegyőletek és sói előállítási eljárására oly módon, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyőletet, ahol R^1 , R^2 és X jelentése a fenti, és L jelentése klór-, brómatom, hidroxil-, metil-tio-csoport vagy reakcióképesen észterezett hidroxilcsoport, egy (III) általános képletű vegyőlettel reagáltatunk, ahol R^3 , R^4 és n jelentése a fenti, vagy

b) az (I) általános képletű vegyőletben egy X csoportot egy másik X csoporttá alakítunk pl. úgy, hogy egy észtercsoportot karboxilcsoporttá hidrolizálunk, vagy egy karboxilcsoportot egy amiddá vagy cianocsoporttá alakítunk,

és/vagy az (I) általános képletű vegyőletet sójává alakítjuk.

A fentiekben és az alábbiakban R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X, L és n jelentése az (I), (II) és (III) általános képletű vegyőleteknél megadott, kivéve, ha külön mást adunk meg.

A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport.

A fenti képletekben az alkil- előnyösen nem elágazó, és 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomos, és előnyösen metil-, etil- vagy

propilcsoport, továbbá előnyösen izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil- vagy terc-butil-csoport, de lehet n-pentil-, neopentil-, izopentil- vagy hexilcsoport is.

X jelentése R^5 vagy R^6 , és mono-szubsztituált R^7 -tel.

R^5 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-10 szénatomos alkilén-, előnyösen 1-8 szénatomos csoport, ahol az alkilén-csoport előnyösen a következő lehet, metilén-, etilén-, propilén-, izopropilén-, butilén-, izobutilén-, szek-butilén-, pentilén-, 1-, 2- vagy 3-metil-butilén-, 1,1-, 1,2- vagy 2,2-dimetil-propilén-, 1-etil-propilén-, hexilén-, 1-, 2-, 3- vagy 4-metil-pentilén-, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- vagy 3,3-dimetil-butilén-, 1- vagy 2-etil-butilén-, 1-etil-1-metil-propilén-, 1-etil-2-metil-propilén-, 1,1,2- vagy 1,2,2-trimetil-propilén-csoport, egyenes vagy elágazó láncú heptilén-, oktilén-, nonilén- vagy decilén-csoport.

R^5 jelentése továbbá pl. but-2-enilén- vagy hex-3-enilén-csoport.

R^6 jelentése 6-12 szénatomos cikloalkil-alkilén-, előnyösen pl. a következő csoport: ciklopentil-metilén-, ciklohexil-metilén-, ciklohexil-etilén-, ciklohexil-propilén- vagy ciklohexil-butilén-csoport.

R^1 és R^2 közül az egyik előnyösen hidrogénatom, míg a másik előnyösen propil- vagy butilcsoport, különösen előnyösen etil- vagy metilcsoport. Továbbá R^1 és R^2 együtt előnyösen propilén-, butilén- vagy pentilén-csoportot is képezhet.

Hal jelentése előnyösen fluor-, klór- vagy brómatom, de lehet jódatom is.



R^3 és R^4 lehet azonos vagy különböző, és előnyösen a fenilgyűrű 3-as vagy 4-es helyzetében helyezkedik el. Minden esetben egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, alkilcsoport, fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, vagy együtt alkiléncsoport, pl. propilén-, butilén- vagy pentiléncsoport, továbbá etilén-oxi-, metilén-dioxi- vagy etilén-dioxi-csoport. Előnyösen minden esetben alkoxics csoport is lehet, pl. metoxi-, etoxi- vagy propoxi-, valamint lehet hidroxilcsoport is.

R^7 jelentése előnyösen COOH , COOCH_3 , COOC_2H_5 , CONH_2 , $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, CONHCH_3 vagy cianocsoport.

Az egész találmány során az összes csoport, amely egynél többször fordul elő, azonos vagy különböző lehet, azaz egymástól függetlenek.

Ennek megfelelően a találmány különösen olyan (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, ahol a csoportok legalább egyike a fenti előnyös jelentésű. Néhány előnyös vegyületcsoportot a következő (Ia)-tól (Id)-ig terjedő alképlettel fejezünk ki, amelyek az (I) általános képletnek felelnek, és amelyekben néhány csoportot nem részletezünk külön, ezek az (I) általános képletnél megadottak, de ahol

az (Ia) képletben

X jelentés R^5 vagy R^6 , amely COOH vagy COOA csoporttal szubsztituált;

az (Ib) képletben

R^1 és R^2 egymástól függetlenül H, A vagy Hal, ahol R^1 vagy R^2 közül legalább az egyik mindig eltér hidrogénatomtól;

R^3 és R^4 együtt 3-5 szénatomos alkilén- vagy $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ vagy $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ csoport;



- X jelentése R^5 vagy R^6 , amely COOH vagy COOA csoporttal szubsztituált;
 az (Ic) képletben
- R^1 és R^2 egymástól függetlenül H, A vagy Hal, ahol R^1 vagy R^2 közül legalább az egyik hidrogéntől eltérő;
- R^3 és R^4 egymástól függetlenül H, A, OA vagy Hal;
- R^3 és R^4 együtt 3-5 szénatomos alkiléncsoportot vagy $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ vagy $-O-CH_2-CH_2-O-$ csoportot is képezhet;
- X jelentése R^5 vagy R^6 , amely COOH vagy COOA csoporttal szubsztituált;
- n értéke 1 vagy 2;
 az (Id) képletben
- R^1 és R^2 egymástól függetlenül H, A vagy Hal, ahol R^1 és R^2 közül legalább az egyik mindig hidrogéntől eltérő;
- R^1 és R^2 együtt lehet 3-5 szénatomos alkiléncsoport is;
- R^3 és R^4 egymástól függetlenül H, A, OA, OH vagy Hal;
- R^3 és R^4 együtt lehet $-O-CH_2-O-$ is;
- X jelentése R^7 -tel mono-szubsztituált R^5 ;
- R^5 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-10 szénatomos alkilén- vagy $-C_6H_4-CH_2-$ csoport;
- R^7 jelentése COOH vagy COOA;
- A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- Hal jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom;
- m értéke 1, és
- n értéke 1 vagy 2.

Az (I) általános képletű vegyületek és az előállításukhoz szükséges kiindulási anyagok is önmagukban ismert módon állíthatók elő, ahogy az például az irodalomban szerepel olyan

standard művekben, mint a Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, olyan reakciókörülmények között, amelyek ilyen reakciókra ismertek és alkalmasak. Alkalmazhatók továbbá különböző eljárásváltozatok is, amelyek önmagukban ismertek, de itt részletesebben nem említjük ezeket.

A (II) vagy (III) általános képletű vegyületekben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X és n jelentése a fenti különösen előnyös jelentésű.

Ha L reakcióképesen észterezett hidroxilcsoport, akkor ez előnyösen 1-6 szénatomos alkil-szulfonil-oxi-, előnyösen metil-szulfonil-oxi-, vagy aril-szulfonil-oxi-, amely 6-10 szénatomos, előnyösen fenil- vagy para-tolil-szulfonil-oxi-csoport, de lehet 2-naftalin-szulfonil-oxi-csoport is.

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

Kívánt esetben a kiindulási anyagokat in situ is képezhetjük úgy, hogy a reakcióelegyből nem izoláljuk, hanem azonnal átalakítjuk (I) általános képletű vegyületekké. A reakciót azonban lépésenként is elvégezhetjük.

A (II) és (III) általános képletű kiindulási anyagok általában ismertek, Ha nem ismertek, akkor önmagában ismert módon előállíthatók. A (II) általános képletű vegyületek például előállíthatók tiofénszármazékokból és ciano-szubsztituált alkilén-karbonsav-észterekből felépített vegyületekből (Eur. J. Med. Chem. 23, 453 (1988)), foszforoxi-kloridos reakcióval.

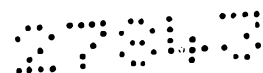
Részletesen, a (II) általános képletű vegyületek és (III) általános képletű vegyületek reakcióját adott esetben inert

oldószerben kb. $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és kb. $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ között, előnyösen $20\text{-}100\text{ }^{\circ}\text{C}$ között hajtjuk végre.

A savmegkötőszer, pl. az alkáli- vagy alkáliföldfém-hidroxid-, -karbonát vagy -hidrogén-karbonát vagy egy másik gyenge savas alkáli- vagy alkáliföldfémsó, előnyösen kálium-, nátrium- vagy kalciumsó vagy szerves bázis, pl. trietil-amin, dimetil-amin, piridin vagy kinolin vagy az aminvegyület feleslegének hozzáadása előnyös lehet.

Inert oldószerként említhetjük a szénhidrogéneket, pl. hexánt, petrolétert, benzolt, toluolt vagy xilolt; klórozott szénhidrogéneket, pl. triklór-etilént, 1,2-diklór-etánt, tetraklór-metánt, kloroformot vagy diklór-metánt; alkoholokat, pl. metanolt, etanolt, izopropanolt, n-propanolt, n-butanolt vagy terc-butanolt; étereket, pl. dietil-étert, diizopropil-étert, tetrahidrofuránt vagy dioxánt; glikol-étereket, pl. etilén-glikol-monometil- vagy monoetil-étert vagy etilén-glikol-dimetil-étert (diglimet); ketonokat, pl. acetont vagy butanont; amidokat, pl. acetamidot, dimetil-acetamidot, N-metil-pirrolidont vagy dimetil-formamidot; nitrileket, pl. acetonitrilt; szulfoxidokat, pl. dimetil-szulfoxidot; nitrovegyületeket, pl. nitrometánt vagy nitrobenzolt; észtereket, pl. etil-acetátot, vagy ezen oldószerek elegyét.

X csoportot továbbá átalakíthatjuk egy másik (I) általános képletű vegyület X csoportjává, pl. úgy, hogy egy észtert vagy cianocsoportot hidrolizálva karboxilcsoportot kapunk. Az észtercsoportot elszappanosíthatjuk, pl. nátrium-hidroxiddal vagy kálium-hidroxiddal vízben, víz és tetrahidrofurán vagy víz és dioxán elegyében $0\text{-}100\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on. A karbonsavat átalakíthatjuk a megfelelő karbonsav-kloriddá, pl. tionil-kloriddal, és ezeket



karboxamiddá alakíthatjuk. Víz eliminálásával ismert módon karbonitrileket kapunk.

Egy (I) általános képletű savat a megfelelő savaddíciós sóvá alakíthatunk bázis alkalmazásával, pl. ekvivalens mennyiségű savat és bázist reagáltathatunk inert oldószerben, pl. etanolban, majd bepároljuk. A reakció során előnyös bázis különösen az, amelyik fiziológiailag elfogadható sókat ad.

Így az (I) általános képletű savat a megfelelő fémsóvá alakíthatjuk, különösen alkálifém- vagy alkáliföldfémsóvá, vagy a megfelelő ammóniumsóvá bázis, pl. nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, nátrium-karbonát vagy kálium-karbonát alkalmazásával. A reakcióhoz különösen szerves bázist is használhatunk, amely fiziológiailag elfogadható sót szolgáltat, pl. etanol-amint.

Ugyanakkor egy (I) általános képletű bázist is átalakíthatunk a megfelelő savaddíciós sóvá sav alkalmazásával, pl. ekvivalens mennyiségű bázist és savat reagáltathatunk inert oldószerben, pl. etanolban, majd bepároljuk. A reakcióhoz savként különösen a fiziológiailag elfogadható savakat használhatjuk. Így alkalmazhatunk szervetlen savat, pl. kénsavat, salétromsavat, hidrogén-halogenidet, pl. sósavat vagy hidrogén-bromidot, vagy foszforsavat, pl. orto-foszforsavat, vagy szulfaminsavat, továbbá szerves savat, különösen alifás, aliciklusos, aralifás, aromás vagy heterociklusos, egyértékű vagy többértékű karbonsavat, szulfonsavat vagy kénsavat, pl. hangyasavat, ecetsavat, propionsavat, pivalinsavat, dietil-ecetsavat, malonsavat, borostyánkősavat, pimelinsavat, fumársavat,



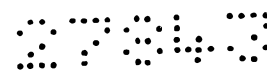
maleinsavat, tejsavat, borkősavat, almasavat, citromsavat, glükonsavat, aszkorbinsavat, nikotinsavat, izonikotinsavat, metán- vagy etánszulfonsavat, etán-diszulfonsavat, 2-hidroxi-etánszulfonsavat, benzolszulfonsavat, para-toluolszulfonsavat, naftalin-mono- és diszulfonsavat vagy lauril-kénsavat. Fiziológiailag nem elfogadható savak sóit, pl. pikrátjait használhatjuk az (I) általános képletű vegyületek izolálására és/vagy tisztítására.

A találmány kiterjed továbbá az (I) általános képletű vegyületek és/vagy fiziológiailag elfogadható sói alkalmazására gyógyszerkészítmények előállítására, különösen nem kémiai módon. Átalakíthatók megfelelő dózisformává legalább egy szilárd, folyékony és/vagy félig folyékony segédanyaggal vagy oldószerrel, és adott esetben egy vagy több további hatóanyaggal kombinálva.

A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületeket és gyógyászatilag elfogadható sóit tartalmazó gyógyszerekre foszfodiészteráz V inhibitorként.

A találmány tárgya továbbá gyógyszerkészítmény, amely legalább egy (I) általános képletű vegyületet és/vagy fiziológiailag elfogadható sóját tartalmazza.

Ezeket a készítményeket a humán vagy állatgyógyászatban használhatjuk. Segédanyagként alkalmazhatunk szerves vagy szervetlen anyagot, amelyek alkalmasak enterális, pl. orális, parenterális vagy topikális adagolásra, és nem reagálnak az új vegyületekkel, ilyen pl. a víz, növényi olajok, benzil-alkoholok, alkilén-glikolok, polietilén-glikolok, glicerín-triacetát, zselatin, szénhidrátok, pl. laktóz vagy keményítő, magnézium-sztearátok,



talkum vagy vazelin. Orális adagolásra alkalmasak különösen a tabletták, pirulák, bevont tabletták, kapszulák, porok, granulátumok, szirupok, dzsúszok vagy cseppek, rektális adagolásra alkalmasak a kúpok, parenterális adagolásra megfelelőek az oldatok, előnyösen olaj-alapú vagy vizes oldatok, továbbá szuszpenziók, emulziók vagy implantátumok, és topikális adagolásra alkalmasak a kenőcsök, krémek vagy porok. Az új vegyületek liofilizálva is lehetnek, és a kapott liofilizátumokat pl. injekciós készítmények előállítására használhatjuk. A megadott készítmények sterilizálhatók és/vagy tartalmazhatnak segédanyagként pl. csúszást elősegítő szert, konzerváló szert, stabilizáló és/vagy nedvesítő szert, emulgeáló szert, az ozmózisnyomást módosító sókat, puffereket, színezékeket és ízesítőket és/vagy további hatóanyagokat, pl. egy vagy több vitamint.

Az (I) általános képletű vegyületeket és fiziológiailag elfogadható sóit olyan betegségek ellen alkalmazhatjuk, amelyekben egy megnövekedett cGMP, azaz cikloguanozin-monofoszfát szint gyulladásgátlást vagy –megelőzést és izomrelaxációt idéz elő. A találmány szerinti vegyületeket különösen a szív-érrendszer betegségei és impotencia kezelésére és/vagy gyógyítására lehet használni.

Általában az anyagokat előnyösen kb. 1 – 500 mg dózisban adagoljuk, különösen 5 –100 mg/dózisegységenként. A napi dózis előnyösen kb. 0,02 – 10 mg/testsúly kg. Azonban az egyes páciensek speciális dózisa különböző tényezőktől függ, ilyen pl. az alkalmazott vegyület hatékonysága, a beteg kora, testsúlya, általános egészségi állapota, neme, étrendje, az adagolás ideje



és módja, a kiválasztás sebessége, a gyógyszer kombináció és a kezelendő betegség súlyossága. Előnyös az orális adagolás.

A fentiekben és az alábbiakban az összes hőmérsékletet °C-ban adjuk meg. Az alábbi példákban a szokásos feldolgozás azt jelenti, hogy szükség esetén vizet adunk hozzá, szükség esetén a pH-t 2-10-re állítjuk a végtermék szerkezetének függvényében, az elegyet etil-acetáttal vagy diklór-metánnal extraháljuk, a fázisokat szétválasztjuk és a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk, a terméket szilikagélen kromatográfiásan és/vagy kristályosítással tisztítjuk.

Tömegspektrometria (MS):

EI (elektronbecsapódás ionizáció) M^+

FAB (fast atom bombardment) $(M+H)^+$.

1. példa

Metil-2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenotiofén-3-karboxilát metil-3-ciano-propionáttal történő ciklizációjával, majd foszforoxi-kloriddal történő klórozással előállított 1,9 g metil-3-(4-klór-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-propionátot és 2,3 g 3-klór-4-metoxi-benzil-amint („A”) 20 ml N-metil-pirrolidonban 110 °C-on 5 órát keverünk. Az oldószert eltávolítjuk, az elegyet a szokásos feldolgozásnak vetjük alá, és így 2,6 g metil-3-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]-propionátot kapunk színtelen olaj formájában.

Az „A” vegyületet analóg reagáltatjuk metil-3-(4-klór-5,6-ciklopenteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-propionáttal, és metil-3-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6-ciklopenteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propionátot kapunk;



metil-3-(4-klór-5,6-ciklohepteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-propionáttal reagáltatva metil-3-[4-(3-klór-metoxi-benzil-amino)-5,6-ciklohepteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propionátot kapunk;

metil-3-(4-klór-6-metil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-propionáttal reagáltatva metil-3-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-6-metil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propionátot kapunk;

metil-3-(4-klór-5,6-dimetil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-propionáttal reagáltatva metil-3-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6-dimetil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propionátot kapunk;

metil-3-(4-klór-6-etil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-propionáttal reagáltatva metil-3-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-6-etil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propionátot kapunk;

metil-3-(4,6-diklór-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-propionáttal reagáltatva metil-3-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-6-klór-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propionátot kapunk;

metil-2-(4-klór-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-acetáttal reagáltatva metil-2-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-acetátot kapunk.

3,4-Metilén-dioxi-benzil-amint analóg reagáltatunk metil-3-(4-klór-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-propionáttal, és

metil-3-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propionátot kapunk;

metil-3-(4-klór-5,6-ciklopenteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-propionáttal reagáltatva 3-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6-ciklopenteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propionátot kapunk;

metil-3-(4-klór-5,6-ciklohepteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-propionáttal reagáltatva metil-3-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6-ciklohepteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propionátot kapunk;

metil-3-(4-klór-6-metil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-propionáttal reagáltatva metil-3-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-6-metil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propionátot kapunk;

metil-3-(4-klór-5,6-dimetil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-propionáttal reagáltatva metil-3-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6-dimetil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propionátot kapunk;

metil-3-(4-klór-6-etil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-propionáttal reagáltatva metil-3-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-6-etil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propionátot kapunk;

metil-3-(4,6-diklór-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-propionáttal reagáltatva metil-3-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-6-klór-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propionátot kapunk.

Analóg reagáltatunk „A” vegyületet

metil-4-(4-klór-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-butiráttal, és így metil-4-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-butirátot kapunk;

metil-4-(4-klór-5,6-ciklopenteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-butiráttal reagáltatva metil-4-[4-(3-klór-4-metoxi-



benzil-amino)-5,6-ciklopenteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-butirátot kapunk;

metil-4-(4-klór-5,6-ciklohepteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-butiráttal reagáltatva metil-4-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6-ciklohepteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-butirátot kapunk;

metil-4-(4-klór-6-metil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-butiráttal reagáltatva metil-4-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-6-metil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-butirátot kapunk;

metil-4-(4-klór-5,6-dimetil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-butiráttal reagáltatva metil-4-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6-dimetil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-butirátot kapunk;

metil-4-(4-klór-6-etil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-butiráttal reagáltatva metil-4-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-6-etil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-butirátot kapunk;

metil-4-(4,6-klór-6-klór-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-butiráttal reagáltatva metil-4-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-6-klór-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-butirátot kapunk.

Analóg reagáltatunk 3,4-metilén-dioxi-benzil-amint

metil-4-(4-klór-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-butiráttal, és metil-4-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-butirátot kapunk;

metil-4-(4-klór-5,6-ciklopenteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-butiráttal reagáltatva 4-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6-ciklopenteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-butirátot kapunk;

metil-4-(4-klór-5,6-ciklohepteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-butiráttal reagáltatva metil-4-[4-(3,4-metiléndioxi-benzil-amino)-5,6-ciklohepteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-butirátot kapunk;

metil-4-(4-klór-6-metil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-butiráttal reagáltatva metil-4-[4-(3,4-metiléndioxi-benzil-amino)-6-metil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-butirátot kapunk;

metil-4-(4-klór-5,6-dimetil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-butiráttal reagáltatva metil-4-[4-(3,4-metiléndioxi-benzil-amino)-5,6-dimetil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-butirátot kapunk;

metil-4-(4-klór-6-etil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-butiráttal reagáltatva metil-4-[4-(3,4-metiléndioxi-benzil-amino)-6-etil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-butirátot kapunk;

metil-4-(4,6-diklór-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-butiráttal reagáltatva metil-4-[4-(3,4-metiléndioxi-benzil-amino)-6-klór-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-butirátot kapunk.

Analóg reagáltatunk „A”-t

metil-5-(4-klór-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-valeráttal, és így metil-5-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valerátot kapunk;

5-(4-klór-5,6-ciklopenteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-valeriánsavval, és így metil-5-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6-ciklopenteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valerátot kapunk;

metil-5-(4-klór-5,6-ciklohepteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-valeriánsavval, és így metil-5-[4-(3-klór-4-metoxi-

benzil-amino)-5,6-ciklohepteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valerátot kapunk;

metil-5-(4-klór-6-metil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-valeráttal, és így metil-5-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-6-metil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valerátot kapunk;

metil-5-(4-klór-5,6-dimetil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-valeráttal, és így metil-5-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6-dimetil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valerátot kapunk;

metil-5-(4-klór-6-etil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-valeráttal, és így metil-5-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-6-etil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valerátot kapunk;

metil-5-(4,6-diklór-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-valeráttal, és így metil-5-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-6-klór-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valerátot kapunk.

Analóg reagáltatunk 3,4-metilén-dioxi-benzil-amint

metil-5-(4-klór-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-valeráttal, és így metil-5-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valerátot kapunk;

5-(4-klór-5,6-ciklopenteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-valeráttal, és így 5-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6-ciklopenteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valerátot kapunk;

metil-5-(4-klór-5,6-ciklohepteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-valeráttal, és így metil-5-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6-ciklohepteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valerátot kapunk;

metil-5-(4-klór-6-metil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-
valeráttal, és így 5-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-6-metil-
tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valerátot kapunk;

metil-5-(4-klór-5,6-dimetil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-
valeráttal, és így metil-5-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-
5,6-dimetil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valerátot kapunk;

metil-5-(4-klór-6-etil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-valeráttal,
és így 5-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-6-etil-tieno-[2,3-d]-
pirimidin-2-il]-valerátot kapunk;

metil-5-(4,6-diklór-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-valeráttal, és
így metil-5-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-6-klór-tieno-[2,3-
d]-pirimidin-2-il]-valerátot kapunk.

Analóg reagáltatunk „A” vegyületet

metil-7-(4-klór-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-
pirimidin-2-il)-heptanoáttal, és így metil-7-[4-(3-klór-4-metoxi-
benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-
pirimidin-2-il]-heptanoátot kapunk;

metil-7-(4-klór-5,6-ciklopenteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-
pirimidin-2-il)-heptanoáttal, és így metil-7-[4-(3-klór-4-metoxi-
benzil-amino)-5,6-ciklopenteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-
2-il]-heptanoátot kapunk;

metil-7-(4-klór-5,6-ciklohepteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-
pirimidin-2-il)-heptanoáttal, és így metil-7-[4-(3-klór-4-metoxi-
benzil-amino)-5,6-ciklohepteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-
2-il]-heptanoátot kapunk;

metil-7-(4-klór-6-metil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-
heptanoáttal, és így metil-7-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-6-
metil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-heptanoátot kapunk;



metil-7-(4-klór-5,6-dimetil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-heptanoáttal, és így metil-7-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6-dimetil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-heptanoátot kapunk;

metil-7-(4-klór-6-etil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-heptanoáttal, és így metil-7-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-6-etil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-heptanoátot kapunk;

metil-7-(4-klór-6-klór-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-heptanoáttal, és így metil-7-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-6-klór-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-heptanoátot kapunk.

Analóg reagáltatunk 3,4-metilén-dioxi-benzil-amint

metil-7-(4-klór-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-heptanoáttal, és így metil-7-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-heptanoátot kapunk;

metil-7-(4-klór-5,6-ciklopenteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-heptanoáttal, és így metil-7-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6-ciklopenteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-heptanoátot kapunk;

metil-7-(4-klór-5,6-ciklohepteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-heptanoáttal, és így metil-7-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6-ciklohepteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-heptanoátot kapunk;

metil-7-(4-klór-6-metil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-heptanoáttal, és így metil-7-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-6-metil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valerátot kapunk;

metil-7-(4-klór-5,6-dimetil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-heptanoáttal, és így metil-7-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6-dimetil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-heptanoátot kapunk;

metil-7-(4-klór-6-etil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-heptanoáttal, és így metil-7-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-6-etil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-heptanoátot kapunk;

metil-7-(4,6-diklór-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-heptanoáttal, és így metil-7-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-6-klór-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-heptanoátot kapunk.

Analóg reagáltatunk „A” vegyületet

metil-2-[4-(4-klór-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-ciklohexil-1-il]-acetáttal, és így metil-2-{4-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-ciklohexil-1-il}-acetátot kapunk;

metil-2-[4-(4-klór-6-etil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-ciklohexil-1-il]-acetáttal, és így metil-2-{4-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-6-etil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-ciklohexil-1-il}-acetátot kapunk.

Analóg reagáltatunk 3,4-metilén-dioxi-benzil-amint

metil-2-[4-(4-klór-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-ciklohexil-1-il]-acetáttal, és így metil-2-{4-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-ciklohexil-1-il}-acetátot kapunk.

Analóg reagáltatunk benzil-amint

metil-3-(4-klór-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-propionáttal, és így metil-3-(4-benzil-amino-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-propionátot kapunk;

metil-4-(4-klór-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-butiráttal, és így metil-4-(4-benzil-amino-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-butirátot kapunk;



metil-5-(4-klór-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-valeráttal, és így metil-5-(4-benzil-amino-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-valerátot kapunk;

metil-4-(4-klór-6-metil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-butiráttal, és így metil-4-[4-benzil-amino-6-metil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-butirátot kapunk;

metil-5-(4-klór-6-etil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-valeráttal, és így metil-5-[4-benzil-amino-6-etil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valerátot kapunk.

2. példa

2,2 g metil-3-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propionátot feloldunk 20 ml etilén-glikol-monometil-éterben, hozzáadunk 10 ml 32 %-os nátrium-hidroxidot, és az elegyet 100 °C-on 5 óra hosszat keverjük. Hozzáadunk 20 % sósavat, és az elegyet diklór-metánnal extraháljuk. Petroléter hozzáadásával 2,0 g 3-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propionsavat kapunk, amely 229 °C-on olvad. A leülepedett kristályokat feloldjuk 30 ml izopropanolban, és hozzáadunk 0,5 g etanol-amint. Kristályosítással 1,35 g 3-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propionsav-etanol-aminsót kapunk, amely 135 °C-on olvad.

Az 1. példában felsorolt észtereket analóg reagáltatva az alábbi karbonsavakat kapjuk:

3-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6-ciklopenteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propionsav;



3-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6-ciklohepteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propionsav;

3-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-6-metil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propionsav;

3-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6-metil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propionsav;

3-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-6-etil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propionsav;

3-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-6-klór-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propionsav;

2-[4-(3-klór-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-ecetsav-etanol-aminsó, op. 126 °C;

3-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propionsav;

3-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6-ciklopenteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propionsav;

3-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6-ciklohepteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propionsav;

3-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-6-metil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propionsav;

3-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6-dimetil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propionsav;

3-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-6-etil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propionsav;

3-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-6-klór-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propionsav;

4-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-vajsav;

4-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6-ciklopenteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-vajsav;

4-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6-ciklohepteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-vajsav;

4-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-6-metil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-vajsav-etanol-aminsó, op. 142 °C;

4-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6-metil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-vajsav;

4-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-6-etil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-vajsav-etanol-aminsó, op. 170 °C;

4-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-6-klór-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-vajsav;

4-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-vajsav-etanol-aminsó, op. 114 °C;

4-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6-ciklopenteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-vajsav;

4-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6-ciklohepteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-vajsav;

4-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-6-metil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-vajsav-etanol-aminsó, op. 170 °C;

4-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6-dimetil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-vajsav;

4-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-6-etil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-vajsav;

4-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-6-klór-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-vajsav;

5-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valeriánsav, op. 165 °C, etanol-aminsó, op. 112 °C;

5-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6-ciklopenteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valeriánsav;

5-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6-ciklohepteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valeriánsav;

5-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-6-metil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valeriánsav-etanol-aminsó, op. 156 °C;

5-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6-dimetil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valeriánsav;

5-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-6-etil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valeriánsav-etanol-aminsó, op. 156 °C;

5-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-6-klór-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valeriánsav;

5-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valeriánsav;

5-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6-ciklopenteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valeriánsav;

5-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6-ciklohepteno-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valeriánsav;

5-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-6-metil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valeriánsav-etanol-aminsó, op. 167 °C;

5-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6-dimetil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valeriánsav;

5-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-6-etil-tieno-[2,3-d]-
pirimidin-2-il]-valeriánsav;

5-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-6-klór-tieno-[2,3-d]-
pirimidin-2-il]-valeriánsav;

7-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-
benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-heptánsav-etanol-aminsó, op.
130 °C;

7-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6-ciklopenteno-[1]-
benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-heptánsav;

7-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6-ciklohepteno-[1]-
benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-heptánsav;

7-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-6-metil-tieno-[2,3-d]-
pirimidin-2-il]-heptánsav;

7-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6-dimetil-tieno-[2,3-
d]-pirimidin-2-il]-heptánsav;

7-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-6-etil-tieno-[2,3-d]-
pirimidin-2-il]-heptánsav;

7-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-6-klór-tieno-[2,3-d]-
pirimidin-2-il]-heptánsav;

7-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-
benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-heptánsav-etanol-aminsó, op.
137 °C;

7-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6-ciklopenteno-[1]-
benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-heptánsav;

7-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6-ciklohepteno-[1]-
benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-heptánsav;

7-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-6-metil-tieno-[2,3-d]-
pirimidin-2-il]-valeriánsav;

7-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6-dimetil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-heptánsav;

7-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-6-etil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-heptánsav;

7-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-6-klór-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-heptánsav;

2-{4-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-ciklohexil}-ecetsav;

2-{4-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-6-etil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-ciklohexil}-ecetsav;

2-{4-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-ciklohexil}-ecetsav;

3-(4-benzil-amino-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-propionsav-etanol-aminsó, op. 126 °C;

4-(4-benzil-amino-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-vajsav-etanol-aminsó, op. 133 °C;

5-(4-benzil-amino-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-valeriánsav-etanol-aminsó, op. 135 °C;

4-[4-benzil-amino-6-metil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-vajsav-etanol-aminsó, op. 165 °C;

5-[4-benzil-amino-6-etil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valeriánsav-etanol-aminsó, op. 162 °C.

3. példa

1 ekvivalens 3-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propionsavat és 1,2 ekvivalens tionil-kloridot diklór-metánban 2 óra hosszat keverünk. Az oldószert eltávolítjuk, 3-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-

propionil-kloridot kapunk. A terméket vizes ammóniába vezetjük, az elegyet 1 órát keverjük és a szokásos feldolgozással 3-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propion-amidot kapunk.

4. példa

1 ekvivalens DMF-et és 1 ekvivalens oxalil-kloridot acetonitrilben oldunk 0 °C-on. Hozzáadunk 1 ekvivalens 3-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propion-amidot. Az elegyet további 1 órát keverjük. Feldolgozva 3-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propionitrilt kapunk.

5. példa

A következő vegyületeket az 1. és 2. példa analógiájára kapjuk:

6-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-hexánsav, op. 165 °C;

2-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propionsav-etanol-aminsó, op. 150 °C;

4-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-2,2-dimetil-vajsav-etanol-aminsó, op. 130 °C;

4-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-2,2-dimetil-vajsav-etanol-aminsó, op. 126 °C;

5-[4-(3-klór-4-hidroxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valeriánsav, op. 179 °C;

5-[4-(3,4-diklór-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valeriánsav-etanol-aminsó, op. 136 °C;

5-[4-(3-klór-4-izopropoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valeriánsav-etanol-aminsó, op. 118 °C;

2-[4-(4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-fenil]-ecetsav-etanol-aminsó, op. 119 °C;

2-[4-(4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il)-fenil]-ecetsav, op. 214 °C.

Az alábbi példák a gyógyszerkészítményekre vonatkoznak.

A példa: injekciós fiolák

100 g (I) képletű hatóanyag és 5 g dinátrium-hidrogén-foszfát 3 liter kétszer desztillált vízzel képezett oldatát 2N só-savval pH = 6,5-re állítjuk, sterilen leszűrjük, injekciós fiolákba tesszük, steril körülmények között liofilizáljuk és steril körülmények között lezárjuk. Minden injekciós fiola 5 mg hatóanyagot tartalmaz.

B példa: kúp

20 g (I) képletű hatóanyag elegyet megolvasztunk 100 g szójalecitinnel és 1400 g kakaóvajjal, formákba öntjük és hagyjuk lehűlni. Minden kúp 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

C példa: oldat

1 g (I) képletű hatóanyagból, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ -ból, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ -ból és 0,1 g benzalkónium-kloridból 940 ml kétszer desztillált vízben oldatot készítünk. A pH-t 6,8-

ra állítjuk, az oldatot feltöltjük 1 literre és sugárzással sterilizáljuk. Ezt az oldatot szemcseppek formájában használhatjuk.

D példa: kenőcs

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

E példa: tablettá

1 kg (I) képletű hatóanyag, 4 kg laktóz, 1,2 kg burgonyakeményítő, 0,2 kg talkum és 0,1 kg magnézium-sztearát elegyét tablettákká préseljük a szokott módon úgy, hogy minden tablettá 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

C példa: bevont tablettá

Az E példa analógiájára tablettákat préselünk, és ezt követően a szokott módon bevonjuk szacharóz, burgonyakeményítő, talkum, tragantmézga és festék összetételű bevonattal.

G példa: kapszula

2 kg (I) képletű hatóanyagot a szokott módon keményszelatin kapszulákba töltünk úgy, hogy minden kapszula 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

H példa: ampulla

1 kg (I) képletű hatóanyag 60 liter kétszer desztillált vízzel képezett oldatát sterilen leszűrjük, ampullákba töltjük, steril körülmények között liofilizáljuk és steril körülmények között lezárjuk. Minden ampulla 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

I példa: inhaláló spray

14 g (I) képletű hatóanyagot 10 liter izotóniás nátrium-klorid oldatban feloldunk, és az oldatot kereskedelembe forgalomban levő, pumpa mechanizmussal ellátott spray konténe-

rekbe helyezzük. Az oldatot szájba vagy orrba fecskendezhetjük. Egy spray löket (kb. 0,1 ml) felel meg kb. 0,14 mg dózishoz.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek - ahol

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A vagy Hal, ahol R^1 vagy R^2 közül az egyik csoport mindig hidrogéntől eltérő;

R^1 és R^2 együtt 3-5 szénatomos alkilén-csoportot is képezhet;

R^3 és R^4 egymástól függetlenül lehet hidrogénatom, A, OA, hidroxilcsoport vagy Hal;

R^3 és R^4 együtt 3-5 szénatomos alkilén-, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ vagy $O-CH_2-CH_2-O-$ csoportot is képezhet;

X jelentése R^5 vagy R^6 , amely R^7 -tel mono-szubsztituált;

R^5 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-10 szénatomos alkilén-csoport, amelyben egy vagy két metilén-csoportot $-CH=CH-$ csoport helyettesíthet, vagy $-C_6H_4-(CH_2)_m-$;

R^6 jelentése 6-12 szénatomos cikloalkil-alkilén-csoport;

R^7 jelentése $COOH$, $COOA$, $CONH_2$, $CONHA$, $CON(A)_2$ vagy cianocsoport;

A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;

Hal jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom;

m értéke 1 vagy 2; és

n értéke 0, 1, 2 vagy 3 –

és fiziológiailag elfogadható sói és/vagy szolvátjai alkalmazása gyógyszer előállítására angina, magas vérnyomás, magas tüdőnyomás, tolulósos szívelégtelenség, atherosclerosis, a szívek

csökkent átjárhatóságú állapota, perifériás érbetegség, stroke, bronchitis, allergiás asztma, krónikus asztma, allergiás nátha, glaukóma, irritációs bélszindróma, tumor, veseelégtelenség, májzsugor és női szexuális rendellenességek kezelésére.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és fiziológiailag elfogadható sói és/vagy szolvátjai:

(a) 3-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-propionsav;

(b) 4-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-vajsav;

(c) 7-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-heptánsav;

(d) 7-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-heptánsav;

(e) 5-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valeriánsav;

(f) 5-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-6-metil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valeriánsav;

(g) 4-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-6-metil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-vajsav;

(h) 4-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-6-metil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-vajsav;

(i) 2-{4-[4-(3-klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-ciklohexil-1-il}-ecetsav;

(k) 5-[4-(3,4-metilén-dioxi-benzil-amino)-6-metil-tieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valeriánsav -

alkalmazása gyógyszer előállítására angina, magas vérnyomás, magas tüdőnyomás, tolulások szívelégtelenség, ateroszklerózis,

a szíverek csökkent átjárhatóságú állapota, perifériás érbetegség, stroke, bronchitis, allergiás asztma, krónikus asztma, allergiás nátha, glaukóma, irritációs bélszindróma, tumor, veseelégtelenség, májzsugor vagy női szexuális rendellenességek kezelésére.

3. 5-[4-(3-Klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valeriánsav és fiziológiailag elfogadható sói és/vagy szolvátjai alkalmazása gyógyszer előállítására, magas vérnyomás kezelésére.

4. 5-[4-(3-Klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valeriánsav-etanol-aminsó alkalmazása gyógyszer előállítására, magas vérnyomás kezelésére.

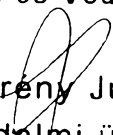
5. 5-[4-(3-Klór-4-metoxi-benzil-amino)-5,6,7,8-tetrahidro-[1]-benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]-valeriánsav-nátriumsó alkalmazása gyógyszer előállítására, magas vérnyomás kezelésére.

Merck Patent GmbH

helyett a meghatalmazott:

DANUBIA

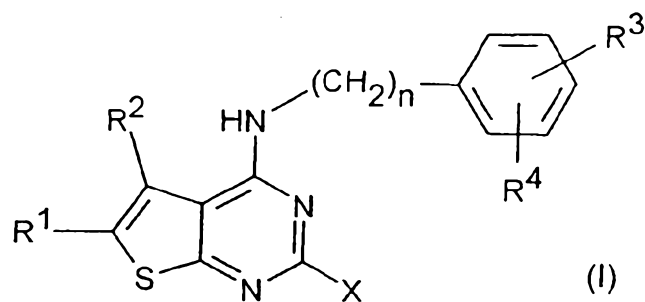
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.


Kerény Judit

szabadalmi ügyvivő

Handwritten note: 1. lépés máj

Handwritten signature: Kovács



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

