

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
30. Mai 2002 (30.05.2002)

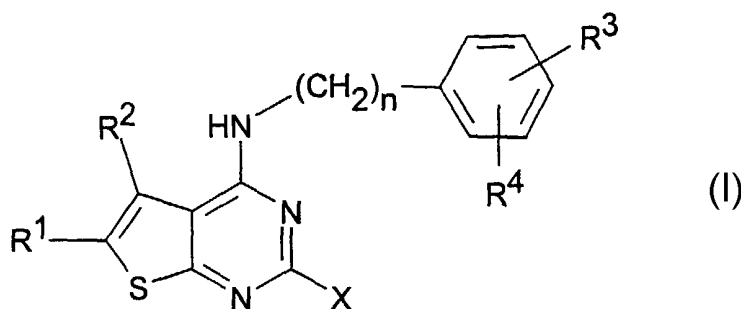
PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/41896 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/519, A61P 9/10, 9/12, 11/06, 15/10
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/12494
- (22) Internationales Anmeldedatum:
29. Oktober 2001 (29.10.2001)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
100 58 663.5 25. November 2000 (25.11.2000) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): EGGENWEILER, Hans-Michael [DE/DE]; Erbacher Strasse 49, 64287 Darmstadt (DE). EIERMANN, Volker [DE/DE]; Geranienstrasse 18, 63322 Rödermark (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF THIENOPYRIMIDINES

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON THIENOPYRIMIDINEN



(57) Abstract: The invention relates to the use of thienopyrimidines of formula (I) - wherein R¹, R², R³, R⁴ and X have the designations cited in claim 1 - and the physiologically acceptable salts thereof, for producing a medicament for the treatment of angina, hypertension, pulmonary hypertension, congestive heart failure, arteriosclerosis, conditions of reduced patency of the heart vessels, peripheral vascular diseases, apoplexy, bronchitis, allergic asthma, chronic asthma, allergic rhinitis, glaucoma, irritable bowel syndrome, tumours, kidney failure, and cirrhosis of the liver, and for the treatment of female sexual disorders.

(57) Zusammenfassung: Verwendung von Thienopyrimidinen der Formel (I) sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, worin R¹, R², R³, R⁴, X und n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und zur Behandlung weiblichen Sexualstörungen.

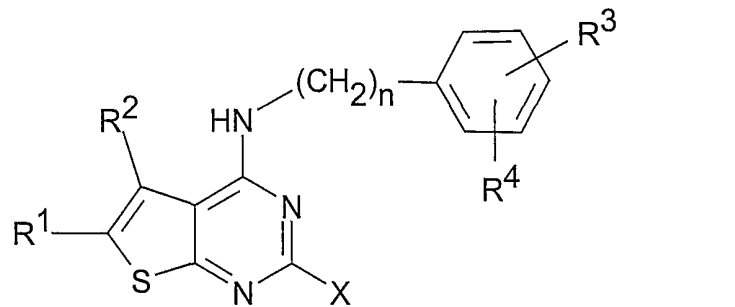
WO 02/41896 A2

Verwendung von Thienopyrimidinen

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel I

5

10



worin

- R¹, R² jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal,
wobei einer der Reste R¹ oder R² immer ≠ H ist,
- R¹ und R² zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
- R³, R⁴ jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, OH oder Hal,
- R³ und R⁴ zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
-O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- oder
-O-CH₂-CH₂-O-,
- X einfach durch R⁷ substituiertes R⁵ oder R⁶,
- R⁵ lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen, worin
eine oder zwei CH₂-Gruppen durch -CH=CH-Gruppen ersetzt
sein können, oder
-C₆H₄-(CH₂)_m-,
- R⁶ Cycloalkylalkylen mit 6-12 C-Atomen,
- R⁷ COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂ oder CN,
- A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

35

5 Hal F, Cl, Br oder I,
m 1 oder 2,
und
n 0, 1, 2 oder 3

10 bedeuten,

15 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und zur Behandlung weiblicher Sexualstörungen.

20

Pyrimidinderivate sind beispielsweise aus der EP 201 188 oder der WO 93/06104 bekannt.

Die Verwendung anderer PDE V-Hemmer ist beschrieben z.B. in der WO 94/28902.

25

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

30

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

35

Insbesondere zeigen sie eine spezifische Inhibierung der cGMP-Phosphodiesterase (PDE V).

Chinazoline mit cGMP-Phosphodiesterase hemmender Aktivität sind z.B. in J. Med. Chem. 36, 3765 (1993) und *ibid.* 37, 2106 (1994) beschrieben.

5 Die biologische Aktivität der Verbindungen der Formel I kann nach Methoden bestimmt werden, wie sie z.B. in der WO 93/06104 beschrieben sind. Die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen für cGMP- und cAMP-Phosphodiesterase wird durch die Ermittlung ihrer IC₅₀-Werte (Konzentration des Inhibitors, die benötigt wird, um eine 50 %ige Inhibierung der Enzymaktivität zu erreichen) bestimmt.

10 Zur Durchführung der Bestimmungen können nach bekannten Methoden isolierte Enzyme verwendet werden (z.B. W.J. Thompson et al., Biochem. 1971, 10, 311). Zur Durchführung der Versuche kann eine modifizierte "batch"-Methode von W.J. Thompson und M.M. Appleman (Biochem. 1979, 18, 5228) angewendet werden.

15 Die Verbindungen eignen sich daher zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, insbesondere der Herzinsuffizienz und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen (erektile Dysfunktion).

20 Die Verwendung von substituierten Pyrazolopyrimidinonen zur Behandlung weiblicher Sexualstörungen ist z.B. in der WO 94/28902 beschrieben.

Die Verbindungen sind wirksam als Inhibitoren der Phenylephrin-induzierten Kontraktionen in Corpus cavernosum-Präparationen von Hasen.

25 Diese biologische Wirkung kann z.B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von F. Holmquist et al. in J. Urol., 150, 1310-1315 (1993) beschrieben wird.

Die Inhibierung der Kontraktion, zeigt die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Therapie und/oder Behandlung von Potenzstörungen.

30

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen,

35

Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefä-
ße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergi-
schem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irri-
table Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und
5 zur Behandlung weiblicher Sexualstörungen.

Gegenstand der Erfindung ist insbesondere die Verwendung der Verbin-
dungen der Formel I sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze
und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
10 pulmonalem Hochdruck.

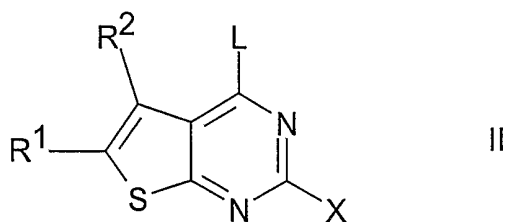
Gegenstand der Erfindung ist vorzugsweise die Verwendung von
5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure sowie dessen physiolo-
15 gisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arz-
neimittels zur Behandlung pulmonalem Hochdruck. Besonders bevorzugt
ist das Ethanolaminsalz oder das Natriumsalz.

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der
20 Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Ferner können sie als
Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe einge-
setzt werden.

Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend die Verbindungen der
25 Formel I sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der For-
mel I nach Anspruch 1 sowie deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß
man

a) eine Verbindung der Formel II

30

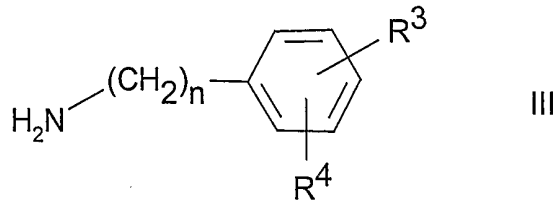


35

worin

R^1 , R^2 und X die angegebenen Bedeutungen haben,
und L Cl, Br, OH, SCH_3 oder eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet,

5 mit einer Verbindung der Formel III



10

worin

R^3 , R^4 und n die angegebenen Bedeutungen haben,

15

umsetzt,

oder

20

b) in einer Verbindung der Formel I einen Rest X in einen anderen Rest X umwandelt, indem man z.B. eine Estergruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert oder eine COOH-Gruppe in ein Amid oder in eine Cyangruppe umwandelt

25

und/oder daß man eine Verbindung der Formel I in eines ihrer Salze überführt.

30

Vor- und nachstehend haben die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X, L und n die bei den Formeln I, II und III angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

A bedeutet Alkyl mit 1-6 C-Atomen.

35

In den vorstehenden Formeln ist Alkyl vorzugsweise unverzweigt und hat 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, Neopentyl, Isopentyl oder Hexyl.

X bedeutet einen einfach durch R^7 substituierten R^5 oder R^6 -Rest.

5 R^5 bedeutet einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit 1-10, vorzugsweise 1-8 C-Atomen, wobei der Alkylrest vorzugsweise z.B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 10 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Tri-methylpropyl, lineares oder verzweigtes Heptyl, Octyl, Nonyl oder Decyl bedeutet.

R^5 bedeutet ferner z.B. But-2-en-yl oder Hex-3-en-yl.

15 R^6 bedeutet Cycloalkylalkyl mit 6-12 C-Atomen, vorzugsweise z.B. Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cyclohexylethyl, Cyclohexylpropyl oder Cyclohexylbutyl.

20 Von den Resten R^1 und R^2 steht einer vorzugsweise für H, während der andere bevorzugt Propyl oder Butyl, besonders bevorzugt aber Ethyl oder Methyl bedeutet. Ferner bedeuten R^1 und R^2 auch zusammen bevorzugt Propyl, Butyl oder Pentyl.

25 Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

Die Reste R^3 und R^4 können gleich oder verschieden sein und stehen vorzugsweise in der 3- oder 4-Position des Phenylrings. Sie bedeuten beispielsweise jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl, F, Cl, Br oder I oder zusammen Alkyl, wie z.B. Propyl, Butyl oder Pentyl, ferner 30 Ethylenoxy, Methylendioxy oder Ethylendioxy. Bevorzugt stehen sie auch jeweils für Alkoxy, wie z.B. für Methoxy, Ethoxy oder Propoxy, ferner auch für Hydroxy.

35 Der Rest R^7 bedeutet vorzugsweise z.B. COOH , COOCH_3 , COOC_2H_5 , CONH_2 , $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, CONHCH_3 oder CN .

Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

5 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden
10 Teilformeln Ia bis Id ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

15	in Ia	X	durch COOH oder COOA substituiertes R ⁵ oder R ⁶ bedeuten;
20	in Ib	R ¹ , R ² R ³ und R ⁴ X	jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei mindestens einer der Reste R ¹ oder R ² immer ≠ H ist, zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH ₂ -CH ₂ -, -O-CH ₂ -O- oder -O-CH ₂ -CH ₂ -O, durch COOH oder COOA, substituiertes R ⁵ oder R ⁶ bedeuten;
25	in Ic	R ¹ , R ² R ³ , R ⁴ R ³ und R ⁴	jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei mindestens einer der Reste R ¹ oder R ² immer ≠ H ist, jeweils unabhängig voneinander H, A, OA oder Hal, zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen, -O-CH ₂ -CH ₂ -, -O-CH ₂ -O- oder -O-CH ₂ -CH ₂ -O,
30		X n	durch COOH oder COOA substituiertes R ⁵ oder R ⁶ , 1 oder 2 bedeuten;
35	in Id	R ¹ , R ² R ¹ und R ²	jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal, wobei einer der Reste R ¹ oder R ² immer ≠ H ist, zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

	R^3, R^4	jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, OH oder Hal,
	R^3 und R^4	zusammen auch $-O-CH_2-O-$,
	X	einfach durch R^7 substituiertes R^5 ,
5	R^5	lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, oder $-C_6H_4-CH_2-$,
	R^7	COOH oder COOA,
10	A	Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
	Hal	F, Cl, Br oder I,
	m	1 und
	n	1 oder 2 bedeuten.

15 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die ge-

20 nannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

25 In den Verbindungen der Formeln II oder III haben R^1, R^2, R^3, R^4, X und n die angegebenen Bedeutungen, insbesondere die angegebenen bevorzugten Bedeutungen.

30 Falls L eine reaktionsfähige veresterte OH-Gruppe bedeutet, so ist diese vorzugsweise Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy, ferner auch 2-Naphthalinsulfonyloxy).

35 Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

5

Die Ausgangsverbindungen der Formel II und III sind in der Regel bekannt. Sind sie nicht bekannt, so können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

10

Verbindungen der Formel II können z.B. durch Umsetzung mit POCl_3 aus Verbindungen erhalten werden, die aus Thiophenderivaten und CN-substituierten Alkylencarbonsäureestern aufgebaut werden (Eur. J. Med. Chem. 23, 453 (1988)).

15

Im einzelnen erfolgt die Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III in Gegenwart oder Abwesenheit eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa -20 und etwa 150° , vorzugsweise zwischen 20 und 100° .

20

Der Zusatz eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums oder Calciums, oder der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylamin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Aminkomponente kann günstig sein.

25

30

35

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO);

Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

5 Es ist ferner möglich, in einer Verbindung der Formel I einen Rest X in einen anderen Rest X umzuwandeln, z.B. indem man einen Ester oder eine Cyangruppe zu einer COOH-Gruppe hydrolysiert.

Estergruppen können z.B. mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

10 Carbonsäuren können z.B. mit Thionylchlorid in die entsprechenden Carbonsäurechloride und diese in Carbonsäureamide umgewandelt werden. Durch Wasserabspaltung in bekannter Weise erhält man aus diesen Carbonitrile.

15 Eine Säure der Formel I kann mit einer Base in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Säure und der Base in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern.

20 So kann die Säure der Formel I mit einer Base (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in das entsprechende Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in das entsprechende Ammoniumsalz umgewandelt werden.

25 Für diese Umsetzung kommen insbesondere auch organische Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern, wie z.B. Ethanolamin.

30 Andererseits kann eine Base der Formel I mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie
35 Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie

Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind auch Arzneimittel der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als Phosphodiesterase V-Hemmer.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees,

Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung von Krankheiten, bei denen eine Erhöhung des cGMP(cyclo-Guanosin-monophosphat)-Spiegels zu Entzündungshemmung oder -verhinderung und Muskelentspannung führt, eingesetzt werden. Besondere Verwendung können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Behandlung von Krankheiten des Herzkreislaufsystems und zur Behandlung und/oder Therapie von Potenzstörungen finden.

Dabei werden die Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethyla-

cetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation.

- 5 Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+
FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$

Beispiel 1

10 1,9 g 3-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
propionsäuremethylester [erhältlich durch Cyclisierung von 2-Amino-
4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophen-3-carbonsäuremethylester mit 3-
Cyanpropionsäuremethylester und nachfolgender Chlorierung mit Phos-
phoroxichlorid/Dimethylamin] und 2,3 g 3-Chlor-4-methoxybenzylamin ("A")
15 in 20 ml N-Methylpyrrolidon werden 5 Stunden bei 110° gerührt. Das Lö-
sungsmittel wird entfernt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 2,6 g 3-
[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-
[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester als farbloses Öl.

20 Analog erhält man durch Umsetzung von "A"
mit 3-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
propionsäuremethylester
3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;
25 mit 3-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
propionsäuremethylester
3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;
30 mit 3-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäure-
methylester
3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;

35

- mit 3-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester
3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;
- 5
- mit 3-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester
3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;
- 10
- mit 3-(4,6-Dichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester
3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;
- 15
- mit 2-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-essigsäuremethylester
2-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-essigsäuremethylester.
- 20
- Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin
- mit 3-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester
3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;
- 25
- mit 3-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester
3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;
- 30
- mit 3-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester
3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;
- 35

- mit 3-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäure-
methylester
3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;
- 5
- mit 3-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäure-
methylester
3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;
- 10
- mit 3-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäure-
methylester
3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester;
- 15
- mit 3-(4,6-Dichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester
3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester.
- 20
- Analog erhält man durch Umsetzung von "A"
- mit 4-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
buttersäuremethylester
4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;
- 25
- mit 4-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
buttersäuremethylester
4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;
- 30
- mit 4-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
buttersäuremethylester
4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;
- 35

- mit 4-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester
4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;
- 5
- mit 4-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester
4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;
- 10
- mit 4-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester
4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;
- 15
- mit 4-(4,6-Chlor-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester
4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester.
- 20
- Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylenedioxybenzylamin
- mit 4-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester
4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;
- 25
- mit 4-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester
4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;
- 30
- mit 4-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester
4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;
- 35

mit 4-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäure-
methylester

4-[4-(3,4-Methyldioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;

5

mit 4-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäure-
methylester

4-[4-(3,4-Methyldioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;

10

mit 4-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester

4-[4-(3,4-Methyldioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester;

15

mit 4-(4,6-Dichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester

4-[4-(3,4-Methyldioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

20

mit 5-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
valeriansäuremethylester

5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;

25

mit 5-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
valeriansäuremethylester

5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;

30

mit 5-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
valeriansäuremethylester

5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;

35

- mit 5-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester
5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;
- 5
- mit 5-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester
5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;
- 10
- mit 5-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester
5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;
- 15
- mit 5-(4,6-Dichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester
5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester.
- 20
- Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin
- mit 5-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;
- 25
- mit 5-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;
- 30
- mit 5-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;
- 35

- mit 5-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
valeriansäuremethylester
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;
- 5
- mit 5-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
valeriansäuremethylester
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;
- 10
- mit 5-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
valeriansäuremethylester
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;
- 15
- mit 5-(4,6-Dichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester
5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester.
- 20
- Analog erhält man durch Umsetzung von "A"
- mit 7-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
heptansäuremethylester
7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;
- 25
- mit 7-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
heptansäuremethylester
7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;
- 30
- mit 7-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
heptansäuremethylester
7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;
- 35

mit 7-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäure-
methylester

7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

5

mit 7-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäure-
methylester

7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

10

mit 7-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäure-
methylester

7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

15

mit 7-(4-Chlor-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäure-
methylester

7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester.

20

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin

mit 7-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
heptansäuremethylester

25

7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

mit 7-(4-Chlor-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
heptansäuremethylester

30

7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

mit 7-(4-Chlor-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
heptansäuremethylester

35

7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;

- mit 7-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
heptansäuremethylester
5 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester;
- mit 7-(4-Chlor-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
heptansäuremethylester
10 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;
- mit 7-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
heptansäuremethylester
15 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester;
- mit 7-(4,6-Dichlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester
20 7-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester.
- Analog erhält man durch Umsetzung von "A"
- mit 2-[4-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
cyclohexyl-1-yl]-essigsäuremethylester
25 2-{4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-
essigsäuremethylester;
- mit 2-[4-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohexyl-1-yl]-es-
sigsäuremethylester
30 2-{4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl}-essigsäuremethylester;
- Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylendioxybenzylamin
35

mit 2-[4-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
cyclohexyl-1-yl]-essigsäuremethylester
2-[4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-
5 essigsäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von Benzylamin

mit 3-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
10 propionsäuremethylester
3-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
15 buttersäuremethylester
4-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester;

mit 5-(4-Chlor-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-
20 valeriansäuremethylester
5-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester;

mit 4-(4-Chlor-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäure-
25 methylester
4-[4-Benzylamino-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-
buttersäuremethylester;

mit 5-(4-Chlor-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäure-
30 methylester
5-[4-Benzylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-
valeriansäuremethylester.

35

Beispiel 2

5 2,2 g 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester wird in 20 ml
Ethylenglycolmonomethylether gelöst und nach Zugabe von 10 ml 32
%iger NaOH 5 Stunden bei 110° gerührt. Nach Zugabe von 20 %iger HCl
wird mit Dichlormethan extrahiert. Durch Zugabe von Petrolether erhält
10 man 2,0 g 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure, F. 229°.

Die ausgefallenen Kristalle werden in 30 ml Isopropanol gelöst und mit 0,5
g Ethanolamin versetzt. Nach Kristallisation erhält man 1,35 g 3-[4-(3-
Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-propionsäure, Ethanolaminsalz, F. 135°.

15

Analog erhält man aus den unter Beispiel 1 aufgeführten Estern die nach-
stehenden Carbonsäuren:

20 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;

3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;

25 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-propionsäure;

3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-methyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-propionsäure;

30

3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-propionsäure;

35 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-propionsäure;

- 2-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-essigsäure, Ethanolaminsalz, F. 126°;
- 5 3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
- 3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
- 10 3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
- 3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
- 15 3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
- 3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
- 20 3-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
- 25 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- 30 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 142°;
- 35

- 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- 5 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 170°;
- 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- 10 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 114°;
- 15 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- 20 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 170°;
- 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- 25 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- 30 4-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, F. 165°; Ethanolaminsalz, F. 112°;
- 35

- 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
- 5 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
- 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F. 156°;
- 10 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
- 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F. 156°;
- 15 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
- 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
- 20 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
- 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
- 25 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F. 167°;
- 30 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
- 5-[4-(3,4-Methylendioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
- 35

- 5-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
- 5 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure, Ethanolaminsalz, F. 130°;
- 10 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
- 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
- 15 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
- 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
- 20 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
- 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
- 25 7-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure, Ethanolaminsalz, F. 137°;
- 30 7-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6-cyclopenteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
- 7-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6-cyclohepteno-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
- 35

- 7-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
- 5 7-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6-dimethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
- 7-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
- 10 7-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-6-chlor-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
- 15 2-[4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl]-essigsäure;
- 2-[4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl]-essigsäure;
- 20 2-[4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl]-essigsäure;
- 3-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäure, Ethanolaminsalz, F. 126°;
- 25 4-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 133°;
- 5-(4-Benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F. 135°;
- 30 4-[4-Benzylamino-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 165°;
- 5-[4-Benzylamino-6-ethyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F. 162°.
- 35

Beispiel 3

1 Äquivalent 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure und 1,2 Äquivalente
5 Thionylchlorid werden 2 Stunden in Dichlormethan gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und man erhält 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäurechlorid.

10 Man überführt in wässriges Ammoniak, rührt eine Stunde und erhält nach üblicher Aufarbeitung 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäureamid.

Beispiel 4

15 1 Äquivalent DMF und 1 Äquivalent Oxalylchlorid werden bei 0° in Acetonitril gelöst. Danach wird 1 Äquivalent 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäureamid zugegeben. Es wird eine Stunde nachgerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-
20 5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionitril.

Beispiel 5

25 Analog zu den Beispielen 1 und 2 werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

6-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-hexansäure, F. 165°;

30 2-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure, Ethanolaminsalz, F. 150°;

35 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-2,2-dimethyl-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 130°;

- 4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-
[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-2,2-dimethyl-buttersäure, Ethanolaminsalz, F. 126°;
- 5 5-[4-(3-Chlor-4-hydroxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-
[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, F. 179°;
- 5-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz F. 136°;
- 10 5-[4-(3-Chlor-4-isopropoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F.
118°;
- 15 2-[4-(4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-phenyl]-essigsäure, Ethanolaminsalz,
F. 119°;
- 20 2-[4-(4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-phenyl]-essigsäure, F. 214.

20

25

30

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

5

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10

Beispiel B: Suppositorien

15

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

20

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

25

Beispiel D: Salbe

30

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

35

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

5 Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

10 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

15 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Beispiel I: Inhalations-Spray

20 Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

25

30

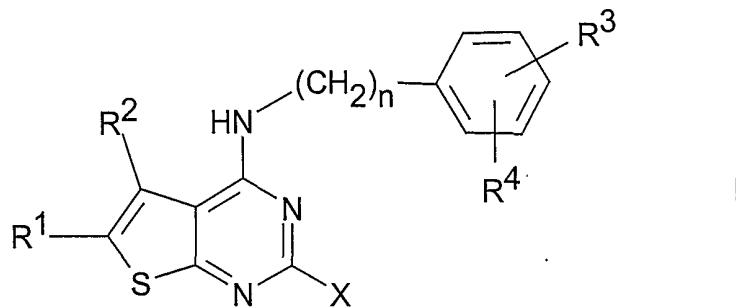
35

Patentansprüche

1. Verwendung von Verbindungen der Formel I

5

10



worin

15

R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander H, A oder Hal,
wobei einer der Reste R^1 oder R^2 immer \neq H ist,

R^1 und R^2 zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,

20

R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, OH oder Hal,

R^3 und R^4 zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
-O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- oder
-O-CH₂-CH₂-O-,

25

X einfach durch R^7 substituiertes R^5 oder R^6 ,

30

R^5 lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen,
worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch -CH=CH-
Gruppen ersetzt sein können, oder
-C₆H₄-(CH₂)_m-,

R^6 Cycloalkylalkylen mit 6-12 C-Atomen,

R^7 COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂ oder CN,

35

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,

- Hal F, Cl, Br oder I,
m 1 oder 2
5 und
n 0, 1, 2 oder 3
bedeuten,
10
sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und zur Behandlung weiblicher Sexualstörungen.
- 15
20 2. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1
- (a) 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
25
(b) 4-[4-(3,4-Methyldioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
(c) 7-[4-(3,4-Methyldioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
30
(d) 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
(e) 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
35

- 5 (f) 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
- (g) 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- (h) 4-[4-(3,4-Methyldioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- 10 (i) 2-{4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl}-essigsäure;
- (k) 5-[4-(3,4-Methyldioxy-benzylamino)-6-methyl-thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;

15

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Angina, Bluthochdruck, pulmonalem Hochdruck, congestivem Herzversagen, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome, Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und zur Behandlung weiblicher Sexualstörungen.

20

25 3. Verwendung von

5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure

30

sowie dessen physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von pulmonalem Hochdruck.

35

4. Verwendung von

5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]

benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von pulmonalem
Hochdruck.

5

5. Verwendung von

5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]
benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Natriumsalz

10

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von pulmonalem
Hochdruck.

15

20

25

30

35