

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENTE



01 16924

Este formulario es para la solicitud de patente de invención o de modelo de utilidad.
Deposito en el Departamento de Patentes y Marcas Registradas.

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

1 ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad	SOLICITUD DE		
2 SOLICITANTE (71)	Nombre MERCK PATENT GmbH sociedad de Alemania Dirección Frankfurter Str. 250 64293 Darmstadt Alemania Teléfono 546 09 70 E-mail clientes@camyp.com Fax 249 40 70 Domicilio Frankfurter Str. 250 64293 Darmstadt Alemania	IDENTIFICACION CC ☐ NIT ☐ CE ☐ Otro ☐ Numero _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre Emilio FERRERO Dirección Carrera 4ª No 72-35 Teléfono 347 36 11 E-mail cavelier@cavelier.com Fax 217 92 11 Domicilio Bogotá Colombia	IDENTIFICACION CC ☒ NIT ☐ CE ☐ Otro ☐ Numero 438 019 TP 31 929	
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre 1. Dr. Marian Brändle 2. Dr. Thomas EHRING 3. Dr. Claudia WILM Dirección Frankfurter Str. 250 64293 Darmstadt Alemania Respectivamente	IDENTIFICACION CC ☐ NIT ☐ CE ☐ Otro ☐ Numero _____	
5 TITULO (54)	USO DE INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA V		
6 Clasificación Internacional (51) A61K 31/519, 31/381, 31/135			
7 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen DE	(32) Fecha 03 de Marzo de 2000	(31) Numero de Solicitud 100 10 612 9
8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses ☒ Otro ☐			
9 Comprobante de pago No 8328 por \$ 356 640 oo Fecha 12 de febrero de 2001 Comprobante de pago No 16 774 por \$ 100 000 oo Fecha 7 de febrero de 2001			

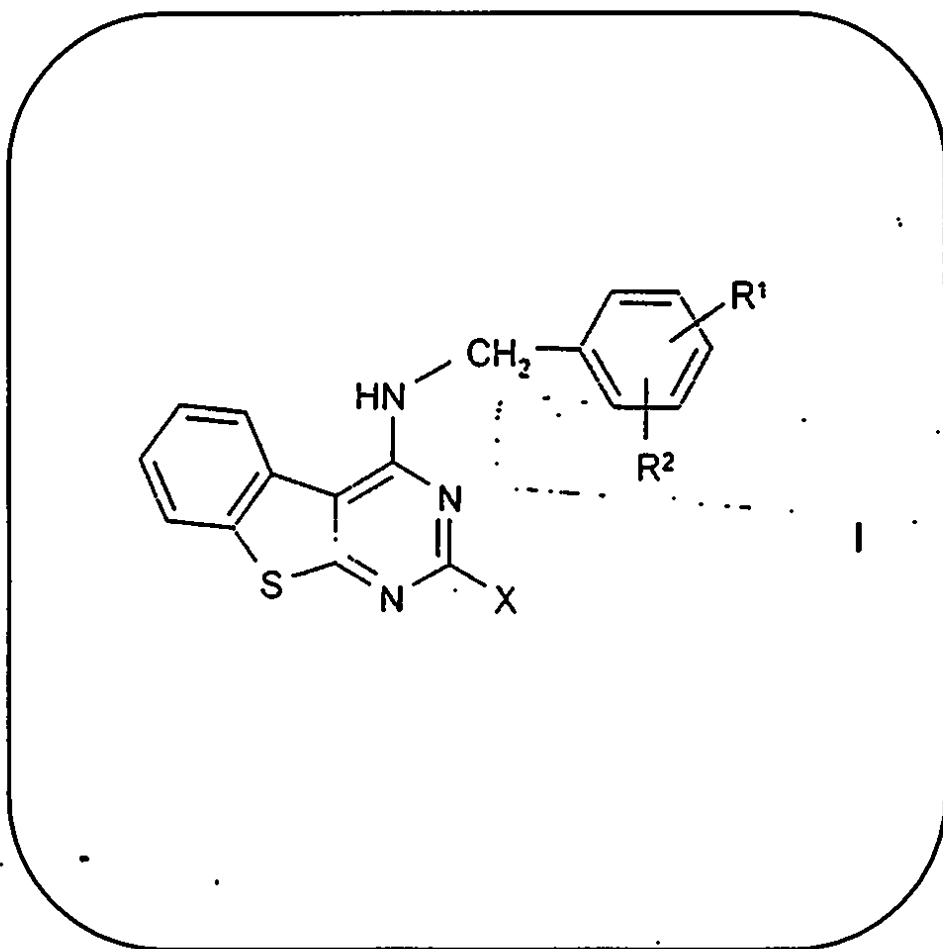
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12 x 12.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA: 

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

Uso de inhibidores de la Fosfodiesterasa V

La presente invención se relaciona con el uso de un inhibidor de PDE V de alta especificidad para el pene, o una
5 sal aceptable para uso fisiológico y/o un solvato del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción eréctil en hombres sin los efectos circulatorios colaterales causados por los inhibidores de la PDE V.

El uso de los inhibidores de la PDE V se describe, por
10 ejemplo, en WO 94/28902. Los derivados de la pirimidina son conocidos, por ejemplo, a partir de EP 201 188 y WO 93/06104.

El uso de los inhibidores de la PDE (fosfodiesterasa) V para el tratamiento de la disfunción eréctil se revela, por
15 ejemplo, en EP 702 555 y WO 99/55708.

El representante más conocido de los inhibidores de la PDE V es el sildenafil (Viagra®).

Los efectos colaterales observados en el tratamiento de la disfunción eréctil con inhibidores de PDE V incluyen
20 efectos secundarios cardiovasculares tales como una reducción en la presión sanguínea y un incremento reflejo en el ritmo cardíaco, particularmente en el caso de interacciones con nitratos.

Por lo tanto, el uso de sildenafil está contraindicado
25 durante la administración de nitrato.

La administración de nitrato aumenta los efectos colaterales hemodinámicos de los inhibidores de la PDE V no específicos del pene.

Entre los compuestos de nitrato conocidos se encuentran, por ejemplo, la nitroglicerina = Nitrolingual o Isoket®.

El objeto de la invención es encontrar nuevos compuestos que tengan propiedades valiosas, en particular, compuestos que puedan ser usados para la preparación de medicamentos.

En forma sorprendente, se encontró que los inhibidores de la PDE V con una especificidad elevada para el pene, o sales aceptables para uso fisiológico y/o solvatos de los mismos, se pueden usar para el tratamiento de la disfunción eréctil en hombres sin los efectos colaterales circulatorios que se producen en forma simultánea con los inhibidores de la PDE V.

En particular, no se producen los efectos colaterales circulatorios simultáneos de los inhibidores de la PDE V no específicos para el pene.

Estos efectos se pueden producir, en particular, si se administran simultáneamente vasodilatadores que actúan a través del sistema NO-cGMP.

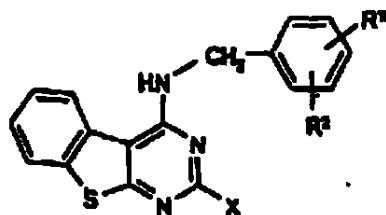
Por lo tanto, la invención se relaciona con el uso de un inhibidor de la PDE V con una especificidad elevada para

el pene, o una sal aceptable para uso fisiológico y/o solvato del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción eréctil en el hombre, sin los efectos colaterales circulatorios causados por los inhibidores de la PDE V en particular durante la administración simultánea de los vasodilatadores que actúan a través del sistema NO-cGMP.

Se da preferencia a los vasodilatadores seleccionados del grupo que consiste en los compuestos de nitrato.

10 La invención también se relaciona con el uso de un subtipo de inhibidor de la PDE V con especificidad elevada para el pene, o una sal aceptable para uso fisiológico y/o solvato del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos sexuales en las mujeres sin los
15 efectos colaterales circulatorios provocados por los inhibidores de la PDE V. Se proporciona preferencia al uso de un inhibidor con una especificidad elevada para el pene, o una sal aceptable para uso fisiológico y/o solvato del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de
20 trastornos sexuales en mujeres sin los efectos colaterales circulatorios provocados por los inhibidores de la PDE V.

La invención se relaciona preferentemente con el uso descrito precedentemente, donde el inhibidor de PDE V es un compuesto de la siguiente fórmula



donde

R^1 y R^2 son independientemente H, A, OA, OH o Hal.

R^1 y R^2 juntos son, como alternativa, alquileo de 3-5
 5 átomos de carbono, $-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-C-CH_2-O-$
 o $-O-CH_2-CH_2-O-$,

X es R^4 , R^5 o R^6 , cada uno monosustituido por R^7 .

R^4 es alquileo lineal o ramificado de 1-10 átomos de
 carbono, en el cual uno o dos grupos CH_2 pueden ser
 10 reemplazados por grupos $-CH=CH-$,

R^5 es cicloalquilo o cicloalquilalquileo de 5-12 átomos
 de carbono,

R^6 es fenilo o fenilmetilo,

R^7 es $COOH$, $COOA$, $CONH_2$, $CONHA$, $CON(A)_2$ o CN ,

15 A es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. y

Hal es F, Cl, Br o I,

y sales aceptables para uso fisiológico y/o solvatos de
 los mismos.

La invención se relaciona en particular al uso que se
 20 describió anteriormente, donde el inhibidor de PDE V se se-
 lecciona de el grupo que consiste en

(a) ácido 3-(4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)benzo[4,5]

tien[2,3-d]-pirimidin-2-il]propiónic ;

(b) ácido 4-[4-(3,4-metilendioxi-bencilamino)benzo[4,5]
tien[2,3-d]-pirimidin-2-il]butírico;

(c) ácido 7-[4-(3,4-metilendioxi-bencilamino)benzo[4,5]
5 tien[2,3-d]-pirimidin-2-il]heptanoico;

(d) ácido 7-[4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)benzo[4,5]
tien[2,3-d]-pirimidin-2-il]heptanoico;

(e) ácido 5-[4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)benzo[4,5]
tien[2,3-d]-pirimidin-2-il]valérico;

10 (f) ácido 2-[4-[4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)benzo
[4,5]tien[2,3-d]-pirimidin-2-il]ciclohexil-1-il]acético ;

(g) ácido 4-[4-(3,4-metilendioxi-bencilamino)benzo[4,5]
tien[2,3-d]-pirimidin-2-il]ciclohexancarboxílico;

(h) ácido 4-[4-(3,4-metilendioxi-bencilamino)benzo[4,5]
15 tien[2,3-d]-pirimidin-2-il]benzoico;

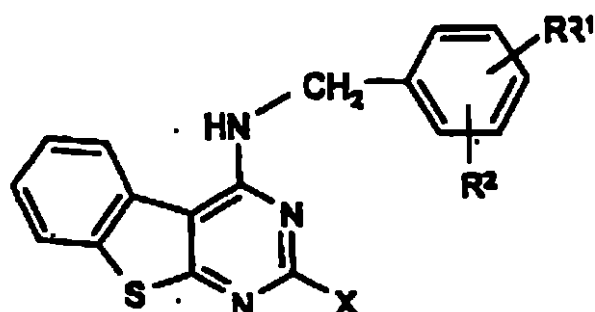
(i) ácido 4-[4-(3,4-metilenedioxi-bencilamino)benzo[4,5]
tien[2,3-d]-pirimidin-2-il]fenilacético;

(k) sal de etanolamina de ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxi-
bencilamino)benzo[4,5]tien[2,3-d]-pirimidin-2-il]ciclohexan-
20 carboxílico

y sales aceptables para uso fisiológico y/o solvatos de
los mismos.

La invención se relaciona además con los compuestos de
fórmula I

1



donde

R^1 y R^2 son independientemente H, A, OA, OH o Hal,

R^1 y R^2 juntos son como alternativa alquileo de 3-5 átomos
5 de carbono, $-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ o $-O-CH_2-CH_2-O-$,

X es R^4 , R^5 o R^6 , cada uno de los cuales es monosustituido por R^1 ,

R^4 es alquileo lineal o ramificado de 1-10 átomos de
10 carbono, donde uno o dos grupos CH_2 pueden ser reemplazados por grupos $-CH=CH-$,

R^5 es cicloalquilo o cicloalquilalquileo de 5-12 átomos de carbono,

R^6 es fenilo o fenílmétilo,

15 R^7 es $COOH$, $COOA$, $CONH_2$, $CONHA$, $CON(A)_2$ o CN ,

A es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y

Hal es F, Cl, Br o I.

y sales aceptables para uso fisiológico y/o solvatos de los mismos,

20 como inhibidores de la PDE V con gran especificidad para el pene.

En los compuestos de fórmula I descritos, la acción selectiva tiene lugar específicamente en el pene

a) mediante inhibición de un subtipo de fosfodiesterasa V específica del pene, y/o

5 b) como una consecuencia del transporte selectivo a la célula efectora del pene

o mediante rápida eliminación desde las células efectoras del sistema cardiovascular.

Los compuestos de fórmula I pueden ser utilizados como
10 ingredientes activos de medicamentos en medicina humana y veterinaria. Además pueden ser utilizados como intermediarios para la preparación de otros ingredientes activos de medicamentos.

Anteriormente y a continuación, los radicales R^1 , R^2 ,
15 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X y L tienen los valores definidos para las fórmulas I, II y III, salvo que se indique expresamente de otra manera.

A es alquilo de 1-6 átomos de carbono.

En la siguiente fórmula el alquilo es preferentemente
20 no ramificado y tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y es preferentemente metilo, etilo o propilo, más preferentemente isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o ter-butilo, pero también n-pentilo, neopentilo, isopentilo o hexilo.

25 X es un radical R^1 , R^2 o R^3 que es monosustituido por

R⁷.

R⁴ es un radical alquileno lineal o ramificado de 1-10 átomos de carbono, donde el radical alquileno es preferentemente, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, isobutileno, sec-butileno, pentileno, 1-, 2- o 3-metilbutileno, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropileno, 1-etil-propileno, hexileno, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentileno, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutileno, 1- o 2-etilbutileno, 1-etil-1-metil-propileno, 1-etilo-2-metilpropileno, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropileno, heptileno lineal o ramificado, octileno, nonileno o decileno.

R⁴ es más aún, por ejemplo, but-2-enileno o hex-3-enileno.

Se les proporciona una muy particular preferencia a etileno, propileno y butileno.

R⁵ es cicloalquilalquileno de 5-12 átomos de carbono, preferentemente por ejemplo, ciclopentilmetileno, ciclohexilmetileno, ciclohexiletileno, ciclo-hexilpropileno o ciclohexilbutileno.

R⁵ es también cicloalquilo, preferentemente de 5-7 átomos de carbono. Cicloalquilo es, por ejemplo, ciclopentil, ciclohexilo o cicloheptilo.

Hal es preferentemente F, Cl o Br, pero también I.

Los radicales R¹ y R² pueden ser idénticos o diferentes y se encuentran preferentemente en la posición 3- o 4- del

anillo fenilo. Son cada uno, por ejemplo, independiente-
mente, H, alquilo, F, Cl, Br o I o juntos son alquileno, tal
como, por ejemplo, propileno, butileno o pentileno, más aún
etilenoxi, metilendioxi o etilendioxi. Son preferentemente
5 también cada uno un alcoxi, tal como, por ejemplo, metoxi,
etoxi o propoxi, y además hidroxilo.

El radical R' es preferentemente, por ejemplo, COOH ,
 COOCH_3 , COOC_2H_5 , CONH_2 , $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, CONHC_2H_5 o CN .

En todo el texto de la invención, todos los radicales
10 que aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferen-
tes, es decir, son independientes entre sí.

De acuerdo con ello, la invención se relaciona en par-
ticular con el uso de los compuestos de fórmula I en donde
al menos uno de dichos radicales tiene alguno de los signi-
15 ficados preferidos indicados anteriormente. Algunos grupos
de compuestos preferidos pueden ser expresados por las si-
guientes subfórmulas Ia a Id, las cuales se conforman a la
fórmula I y en donde los radicales no designados con mayor
detalle tienen los valores definidos para la fórmula I, pero
20 en donde

en Ia X es R^1 que es sustituido por COOH , COOA ,
 CONH_2 , CONA , CONHA o CN , o es fenilo o
fenilmetilo;

en Ib R^1 y R^2 juntos son alquileno de 3-5 átomos de car-
25 bono, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ o $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$,

- X es R⁴ que es sustituido por COOH, COOA, CONH₂, CONA₂, CONHA o CN, o es fenilo o fenilmetilo;
- en Ic R¹ y R² son independientemente, H, A, OA o Hal,
- 5 R¹ y R² juntos son alquileno de 3-5 átomos de carbono, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- o -O-CH₂-CH₂-O-,
- X es R⁴ que es sustituido por COOH, COOA, CONH₂, CONA₂, CONHA o CN, o es fenilo o fenilmetilo;
- 10 en Id R¹ y R² son independientemente, H, A, OA o Hal,
- R¹ y R² juntos son, como alternativa, alquileno de 3-5 átomos de carbono, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- o -O-CH₂-CH₂-O-,
- X es alquileno de 2-5 átomos de carbono que es monosustituido por R¹, o es ciclohexil,
- 15 fenilo o fenil-metilo;
- R¹ es COOH o COOA,
- A es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono,
- Hal es F, Cl, Br o I.
- 20 Los compuestos de fórmula I y también los materiales iniciales para su preparación pueden ser además preparados mediante métodos conocidos per se, como se describe en la literatura (por ejemplo en las obras básicas, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of
- 25 Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para

ser preciso bajo condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También se pueden usar variantes que son conocidas per se, pero que no se mencionan aquí con mayor detalle.

5 En los compuestos de fórmula II o III, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X y n tienen los valores indicados, en particular los valores preferidos indicados.

10 Si L es un grupo OH esterificado reactivo, éste es preferentemente alquilsulfoniloxi de 1-6 átomos de carbono (preferentemente metilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi de 6-10 átomos de carbono (preferentemente fenil- o p-tolilsulfoniloxi, también 2-naftalensulfoniloxi).

15 Los compuestos de fórmula I preferentemente se pueden obtener haciendo reaccionar compuestos de fórmula II con compuestos de fórmula III.

 Si se lo desea, los materiales iniciales pueden también ser formados in situ no aislándolos de la mezcla de reacción, sino, por el contrario, convirtiéndolos inmediatamente en los compuestos de fórmula I.

20 Como alternativa, se puede llevar a cabo la reacción por pasos.

 Los compuestos iniciales de fórmulas II y III son conocidos en general. Si no son conocidos, pueden ser preparados mediante métodos conocidos per se. Los compuestos de fórmula
25 II' pueden ser obtenidos, por ejemplo, a partir de las hidro-

xipirimidinas correspondientes, la cuales se construyen a partir de derivados de tiofeno y ésteres de ácido alquilen-carboxílico sustituido con CN (Eur. J. Med. Chem. 23, 453 (1988)), mediante reacción con POCl_3 .

5 Las hidroxipirimidinas se preparan tanto mediante deshidrogenación de los compuestos tetrahidrobenzotienpirimidina correspondientes como mediante la ciclización de derivados de ácido 2-aminobenzotiofen-3-carboxílico usando aldehídos o nitrilos que son la manera convencional de preparar derivados de pirimidina (por ejemplo Houben-Weil B9b/2).

10 En detalle, la reacción de los compuestos de fórmula II con los compuestos de fórmula III se lleva a cabo en presencia o ausencia de un solvente inerte a temperaturas de entre aproximadamente -20 y aproximadamente 150° , preferentemente entre 20 y 100° .

La adición de un agente que es un ácido, por ejemplo un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalino térreo, u otra sal de un ácido débil de metal alcalino o alcalino terreo, preferentemente de potasio, sodio 20 o calcio, o la adición de una base orgánica, tal como trietilamina, dietilamina, piridina o quinolina o de un exceso del componente amina, puede ser favorable.

Algunos ejemplos de solventes inertes adecuados son los hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, 25 tolueno o xileno, hidrocarburos clorados, tales como tricloro-

✓

roetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter-butanol; éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicol éteres, tales como etilénglicol monometil- o moncetiléter o etilénglicol dimetiléter (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo (DMSO); compuestos nitrogenados, tales como nitrometano o nitribenceno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes.

Es posible además convertir un radical X en un compuesto de fórmula I en otro radical X, por ejemplo mediante hidrólisis de un éster o un grupo ciano para dar un grupo COOH.

Los grupos éster pueden ser saponificados, por ejemplo usando NaOH o KOH en agua, agua/THF o agua/dioxano a temperaturas de entre 0 y 100°.

Los ácidos carboxílicos pueden ser convertidos en los correspondientes cloruros de ácido carboxílico, por ejemplo usando cloruro de tionilo, y éstos pueden ser convertidos en carboxamidas. La eliminación de agua del mismo de una manera conocida proporciona carbonitrilos.

Un ácido de fórmula I puede ser convertido en la sal de

adición ácida asociada usando una base, por ejemplo mediante la reacción de cantidades equivalentes del ácido y la base en un solvente inerte, tal como etanol, seguida de evaporación. Las bases adecuadas para esta reacción son, en particular, aquellas que dan sales aceptables para uso fisiológico. Entonces, el ácido de fórmula I puede ser convertido en la sal metálica correspondiente, en particular sales de metales alcalinos o alcalino-térreos, o en la sal de amonio correspondiente usando una base (por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio o carbonato de potasio). Son también adecuadas para esta reacción, en particular, bases orgánicas que dan sales aceptables para uso fisiológico, tales como, por ejemplo, etanolamina. Por otra parte, una base de la fórmula I puede ser convertida en la sal de adición ácida asociada usando un ácido, por ejemplo mediante reacción de cantidades equivalentes de la base y el ácido en un solvente inerte, tal como etanol, seguida por evaporación. Son ácidos adecuados para esta reacción, en particular, aquéllos que dan ácidos aceptables para uso fisiológico. Entonces, es posible usar ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos halohídricos, tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos, tales como ácido ortofosfórico, o ácido sulfámico, además ácidos orgánicos, en particular ácidos carboxílicos, sulfónicos o sulfúricos alifáticos, alíciclicos, aro-

16

máticos o heterocíclicos monobásicos o polibásicos, por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, 5 ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metan o etansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido 2-hidroxi-etandisulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácidos naftalenmono- y -di- 10 sulfónico, y ácido laurilsulfúrico. Las sales de ácido inaceptables para uso fisiológico, por ejemplo los picratos, se pueden utilizar para aislar o purificar los compuestos de fórmula I.

La presente invención se relaciona además con las preparaciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un 15 inhibidor de PDE V de alta especificidad para el pene, o una sal aceptable para uso fisiológico y/o un solvato del mismo, para el tratamiento de la disfunción eréctil en hombres con efectos circulatorios colaterales causados por los inhibidores de la PDE V. 20

En las preparaciones farmacéuticas se proporciona preferencia a los compuestos de fórmula I.

Estas preparaciones se pueden utilizar en medicamentos en medicina humana o veterinaria. Los excipientes adecuados 25 son sustancias orgánicas o inorgánicas para administración

enteral (por ejemplo oral), parenteral o tópica, y que no reaccionan con los productos novedosos, por ejemplo agua, aceites vegetales, alcohol bencílico, alquilenglicoles, polietilenglicoles, triacetato de glicerol, gelatina, carbohidratos, tales como lactosa o almidón, estearatos de magnesio, talco o vaselina. Son particularmente adecuados para la administración oral las tabletas, píldoras, tabletas recubiertas, cápsulas, polvos, gránulos, jarabes, jugos o gotas; para la administración rectal son adecuados los supositorios, para la administración parenteral son adecuadas las soluciones, preferentemente basadas en aceite o acuosas, y además las suspensiones, emulsiones o implantes, mientras que para la aplicación tópica son adecuados los ungüentos, cremas y polvos. Los compuestos novedosos pueden también liofilizarse, y los liofilizados resultantes se pueden utilizar, por ejemplo, para la preparación de inyecciones. Las preparaciones indicadas se pueden esterilizar y/o comprenden auxiliares tales como lubricantes, conservantes, estabilizadores y/o agentes humectantes, emulsificantes, sales para modificar la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes y aromas y/o una pluralidad de ingredientes activos adicionales, por ejemplo una o más vitaminas.

Los compuestos de fórmula I y sus sales aceptables para uso fisiológico se pueden utilizar para combatir enfermedades donde un aumento en el nivel de cGMP (monofosfato de ci-

P

cloguanosina) da como resultado una inhibición o reducción de la inflamación y la relajación muscular. Los compuestos de acuerdo con la presente invención se utilizan en particular en el tratamiento de angina, alta presión sanguínea, alta presión pulmonar, deficiencia cardíaca congestiva, estados de aterosclerosis que involucran el pasaje reducido a través de los vasos cardíacos, enfermedades vasculares periféricas, infartos, bronquitis, asma alérgica, asma crónica, rinitis alérgica, glaucoma, síndrome de colon irritable, tumores, insuficiencia renal, cirrosis hepática y para el tratamiento de la impotencia femenina.

En general, las sustancias se administran preferentemente en dosis de entre aproximadamente 1 a 500 mg, en particular entre 5 y 100 mg, por unidad de dosificación. La dosis diaria es preferentemente de entre aproximadamente 0,02 a 10 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, la dosis específica para cada paciente depende de una amplia variedad de factores, por ejemplo la eficacia del compuesto específico utilizado, la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, de la dieta, del tiempo y del método de administración, de la tasa de excreción, de la combinación de medicamentos y de la severidad de la enfermedad específica a la que se aplica el tratamiento terapéutico. Se prefiere la administración oral.

Informe de los ensayos farmacológicos

Ensayos de ácido trans-4-[4-(3-cloro-4-metoxibencilamino) benzo {4,5}-tien(2,3-d)pirimidin-2-il]ciclohexancarboxílico, sal de etanolamina (EMD 221829) para la hemodinamia y para la función eréctil en diversas especies animales, en
5 algunos casos con administración simultánea de nitrato, comparando con citrato de sildenafil.

Todas las cantidades de las dosis son i.d. (intraduodenales), salvo que se establezca de otra manera.

A

10 Medidas de la función eréctil en perros anestesiados con el tórax cerrado

Se iniciaron erecciones de grado variable mediante variación de la estimulación del nervio pélvico. Se midió la presión en el cuerpo cavernoso (CCR).

15 **Resultado:**

EMD 221829 estimula la erección submáxima con solamente 1 mg de sustancia/1 kg de peso corporal.

Se midieron los resultados correspondientes para sildenafil.

20 **Al mismo tiempo, se midieron la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca.**

En contraste con el sildenafil, no hay efectos evidentes sobre estos parámetros hemodinámicos a 1 mg/kg en el caso de EMD 221829.

25 **B**

Estudios extensivos sobre la hemodinamia de EMD 221829 en perros anetesiados con el tórax abierto no mostrar n efectos colaterales cardiovasculares tales como, por ejemplo, una reducción en la presión sanguínea con un aumento
5 reflejo en la frecuencia cardíaca.

A 1 mg de sustancia/1 kg de peso corporal puede medirse una diferencia clara en los parámetros hemodinámicos en c mparación con el sildenafil.

En el caso de EMD 221829, pueden medirse efectos s bre
10 la presión sanguínea y sobre la frecuencia cardíaca solamente a partir de 100 mg de sustancia/1 kg de peso corporal. En esta dosificación, el citrato de sildenafil causa una reducción en la presión sanguínea y un aumento en la frecuencia cardíaca.

15 c

Ensayos de interacción entre el nitrato y EMD 221829 o sildenafil

El modelo y la administración son como en B, pero ambas sustancias se administran con una estimulación simultánea
20 permanente mediante una infusión endovenosa de dinitrato de isosorbitol (50 µg/kg de peso corporal/hora).

Resultado:

Los cambios inducidos por el sildenafil en los parámetros antes mencionados aumentan significativamente en virtud
25 de la administración simultánea de nitrato. Por el contra-

ri , no hay cambios evidentes en los parámetros iniciales para EMD 221829 bajo las mismas condiciones.

D

5 Mediciones telemétricas de la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca por 24 horas

Mediciones de 3, 10 y 30 mg de sustancia/1 kg de peso corporal/p.o.

Después de la administración de sildenafil, se verifica una reducción significativa dependiente de la dosis en la 10 presión sanguínea. En el caso de EMD 221829, no hay cambios evidentes en la presión sanguínea en el mismo rango de dosificación.

E

como en D en ratas Wistar normotensas

15 Mediciones de 30, 100 y 300 mg de sustancia/kg de peso corporal/p.o.

Resultado:

Después de la administración de sildenafil, se observa una reducción significativa dependiente de la dosis en la 20 presión sanguínea y un aumento en la frecuencia cardíaca.

Al administrar EMD 221829, no hubo cambios evidentes.

F

Interacción con nitrato en ratas espontáneamente hipertensas

Método: instrumentación quirúrgica y medición de la 25 presión sanguínea y de la frecuencia cardíaca después de la

administración intravenosa acumulativa de EMD 221829 o sildenafil (0,1, 0,3, 1, 3 ó 10 mg/kg de peso corporal) con una infusión simultánea de dinitrato de isosorbítol (100 µg/kg de peso corporal/hora).

- 3 Resultado: se observan una caída en la presión sanguínea y un aumento en la frecuencia cardíaca dependiente de la dosis en el caso del sildenafil, mientras que no se observan cambios en el caso de EMD 221829.

10 Los estudios farmacológicos confirman la eficacia de los inhibidores de la PDE V altamente específicos para el pene, que permiten el tratamiento de la disfunción eréctil en los hombres y las afecciones sexuales en las mujeres sin afectar en forma adversa el sistema cardiovascular, en particular con un tratamiento simultáneo con nitrato.

15 Preparación de los compuestos

Anteriormente y a continuación, todas las temperaturas se dan en °C. En los siguientes ejemplos, "procesamiento convencional" significa que se agrega agua si es necesario, se fija si es necesario un pH de entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separan las fases, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora, y el producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y/o mediante cristalización.

- 25 Espectrometría de masa (MS): EI (ionización por impacto de

electrones) M^+

FAB (bombardeo rápido de átomos) $(M+H)^+$

Ejemplo 1

5 Se agitaron 3-(4-clorobenzotien[2,3-d]pirimidin-2-il)-propionato de metilo [obtenible mediante ciclización de 2-amino-5,6,7,8-tetrahidrobenzotiofen-3-carboxilato de metilo usando 3-cianopropionato de metilo, deshidrogenación usando azufre y luego cloración usando oxícloreuro de fósforo /dime-

10 tilamina] y 3-cloro-4-metoxibencilamina ("A") en N-metilpirrolidona a 110° durante 5 horas. El solvente se retira, y el producto se sujeta a procesamiento convencional, dando 3-[4-(3-cloro-4-metoxi-bencilamino)benzotien[2,3-d]pirimidin-2-il]acetato de metilo en forma de un aceite incoloro.

15 Reacción análoga de "A"

Con 2-(4-clorobenzotien[2,3-d]pirimidin-2-ilo)acetato de metilo se obtiene

2-(4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)benzotien[2,3-d]-pirimidin-2-il)acetato de metilo.

20 Reacción análoga de 3,4-metilendioxi-bencilamina

Con 3-(4-clorobenzotien[2,3-d]pirimidin-2-ilo)propionato de metilo se obtiene

3-[4-(3,4-metilendioxi-bencilamino)benzotien[2,3-d]-pirimidin-2-il]propionato de metilo.

25 Reacción análoga de "A"

Con 4-(4-clorobenzotien[2,3-d]pirimidin-2-ilo)butirato de metilo se obtiene

4-[4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)benzotien[2,3-d]-pirimidin-2-il]butirato de metilo.

5 Reacción análoga de 3,4-metilendioxi-bencilamina

Con 4-(4-clorobenzotien[2,3-d]pirimidin-2-ilo)butirato de metilo se obtiene

4-[4-(3,4-metilendioxi-bencilamino)benzotien[2,3-d]-pirimidin-2-il]butirato de metilo.

10 Reacción análoga de "A"

Con 5-(4-clorobenzotien[2,3-d]pirimidin-2-il)butirato de metilo se obtiene

5-[4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)benzotien[2,3-d]-pirimidin-2-il]valerato de metilo.

15 Reacción análoga de 3,4-metilendioxi-bencilamina

Con 5-(4-clorobenzotien[2,3-d]pirimidin-2-il)heptanoato de metilo se obtiene

5-[4-(3,4-metilendioxi-bencilamino)benzotien[2,3-d]-pirimidin-2-il]valerato de metilo.

20 Reacción análoga de "A"

Con 7-(4-clorobenzotien[2,3-d]pirimidin-2-il)heptanoato de metilo se obtiene

7-[4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)benzotien[2,3-d]-pirimidin-2-il]heptanoato de metilo

25 Reacción análoga de 3,4-metilendioxi-bencilamina

Con 7-(4-clorobenzotien[2,3-d]pirimidin-2-il)heptanoato de metilo se obtiene

7-(4-(3,4-metilendioxibencilamino)benzotien[2,3-d]-pirimidin-2-il)heptanoato de metilo.

5 Reacción análoga de "A"

Con 2-[4-(4-clorobenzotien[2,3-d]pirimidin-2-il)acetato se obtiene

2-[4-[4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)benzotien[2,3-d]-pirimidin-2-il)ciclohexil-1-il]acetato de metilo.

10 Reacción análoga de 3,4-metilendioxibencilamina

Con 2-[4-(4-clorobenzotien[2,3-d]pirimidin-2-il)acetato se obtiene

2-[4-[4-(3,4-metilendioxibencilamino)benzotien[2,3-d]-pirimidin-2-il)ciclohexil-1-il]acetato de metilo.

15 Reacción análoga de bencilamina

Con 3-(4-clorobenzotien[2,3-d]pirimidin-2-il)propionato de metilo se obtiene

3-(4-bencilaminobenzotien[2,3-d]pirimidin-2-il)-propionato de metilo;

20 con 4-(4-clorobenzotien[2,3-d]pirimidin-2-il)butirato de metilo se obtiene

4-(4-bencilaminobenzotien[2,3-d]pirimidin-2-il)butirato de metilo

25 con 5-(4-clorobenzotien[2,3-d]pirimidin-2-il)valerato de metilo se obtiene

5-(4-bencilaminobenzotien[2,3-d]pirimidin-2-il)valerat
de metilo

Reacción análoga de "A"

con 4-(4-clorobenzotien[2,3-d]pirimidin-2-il)carboxila-
5 to de metilo se obtiene

4-[4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)benzotien[2,3-d]piri-
midin-2-il]ciclohexancarboxilato de metilo

y con la reacción de 3,4-metilendioxibencilamina se ob-
tiene

10 4-[4-(3,4-metilendioxibencilamino)benzotien[2,3-d]-pi-
rimidin-2-il]ciclohexancarboxilato de metilo.

Ejemplo 2

Se disuelve 3-[4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)benzo-
tien[2,3-d]pirimidin-2-il]propianato de metilo en etilén-
15 col monometiléter, se agrega NaOH al 32%, y la mezcla se
agita a 110° durante 5 horas. Se agrega HCl al 20%, y la
mezcla se extrae con diclorometano. La adición de éter de
petróleo proporciona ácido 3-[4-(3-cloro-4-metoxibencil-
amino)benzotien[2,3-d]pirimidin-2-il]propiónico, p.f. 212°.

20 Los cristales precipitados se disuelven en isopropanol,
y se agrega etanolamina. La cristalización proporciona sal
de etanolamina de ácido 3-[4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-
benzotien[2,3-d]pirimidin-2-il]propiónico.

Los siguientes compuestos se obtienen en forma análoga:

25 ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)benzotien[2,3-

d)pirimidin-2-il]butírico, p.f. 225°; sal de etanolamina p.f. 150°;

ácido 5-[4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)benzotien[2,3-d]pirimidin-2-il]valérico, p.f. 210°; sal de etanolamina
5 p.f. 141°;

ácido 4-[4-(3,4-metilendioxibencilamino)benzotien[2,3-d]pirimidin-2-il]butírico, clorhidrato, p.f. 245°.

Los siguientes ácidos carboxílicos se obtienen de la misma manera que los ésteres mencionados en el ejemplo 1:

10 ácido 2-[4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)benzotien[2,3-d]pirimidin-2-il]acético,

ácido 3-[4-(3,4-metilendioxibencilamino)benzotien[2,3-d]pirimidin-2-il]propiónico,

ácido 5-[4-(3,4-metilendioxibencilamino)benzotien[2,3-d]pirimidin-2-il]valérico,
15

ácido 7-[4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)benzotien[2,3-d]pirimidin-2-il]heptanoico,

ácido 7-[4-(3,4-metilendioxibencilamino)benzotien[2,3-d]pirimidin-2-il]heptanoico,

20 ácido 2-[4-[4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)benzotien[2,3-d]-pirimidin-2-il]ciclohexil-1-il]acético,

ácido 2-[4-[3,4-metilendioxibencilamino)benzotien [2,3-d]-pirimidin-2-il]ciclohexil-1-il]acético,

ácido 3-(4-bencilaminobenzotien[2,3-d]pirimidin-2-il)-
25 propiónico,

ácido 4-(4-bencilaminobenzotien[2,3-d]pirimidin-2-il)-
butírico,

ácido 5-(4-bencilaminobenzotien[2,3-d]pirimidin-2-il)-
valérico,

5 ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)benzotien[2,3-
d]pirimidin-2-il]ciclohexancarboxílico, sal de etanolamina,
p.f. 167°;

ácido 4-[4-(3,4-metilendioxibencilamino)benzotien[2,3-
d]pirimidin-2-il]ciclohexancarboxílico, sal de etanolamina
10 p.f. 143°.

Ejemplo 3

Una mezcla de 1,5 g de 4-(4-clorobenzotien[2,3-d]piri-
midin-2-il)fenilcarboxilato de metilo ("B"), preparado por
deshidrogenación del correspondiente compuesto de 5,6,7,8-
15 tetrahidrobenzotien[2,3-d]pirimidina usando azufre seguido
de cloración usando oxicloruro de fósforo /dietilamina, y
1,5 g de 3-cloro-4-metoxibencilamina en 20 ml de N-metil-
pirrolidona se calienta a 110°C durante 4 horas. Luego de
enfriar, la mezcla se somete a procesamiento convencional,
20 para proporcionar 2.5 g de metil 4-[4-(3-cloro-4-metoxi-
bencilamino)-(1)benzotien[2,3-d]pirimidina p.f. 203-204°.

En forma análoga al Ejemplo 3. 1,2 g del éster propor-
cionan 1,0 g de

Ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-(1)benzotien-
25 [2,3-d]pirimidin-2-il]benzoico, sal de etanolamina, p.f.

189-190°.

En forma análoga al Ejemplo 1, "B" y 3,4-metilendioxi-bencilamina proporcionan metil 4-[4-(3,4-metilendioxi-bencil-amino)-(1)benzotien(2,3-d)-pirimidin-2-il]benzoato, y la hi-
5 drólisis del éster del mismo proporciona ácido 4-[4-(3,4-metilendioxi-bencilamino)-(1)benzotien(2,3-d)-pirimidin-2-il]benzoico, sal de sodio, p.f. > 260°.

Los compuestos

ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-(1)benzotien-
10 (2,3-d)-pirimidin-2-il]benzoatopirimidin-2-il]fenilacético,
sal de etanolamina, p.f. 150°;

y

ácido 4-[4-(3,4-metilendioxi-bencilamino)-(1)benzotien-
(2,3-d)-pirimidin-2-il]fenilacético, sal de etanolamina,
15 p.f. 202°

se obtienen del mismo modo.

Ejemplo 4

1 equivalente de 3-[4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)ben-
zotien(2,3)-d-pirimidin-2-il]propiónico y 1,2 equivalentes
20 de cloruro de tionilo se agitan en diclorometano durante 2
horas. El solvente se separa, proporcionando cloruro de 3-
[4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)benzotien(2,3-d)pirimidin-2-
il-propionilo.

El producto se transfiere a amoníaco acuoso, y se agita
25 la mezcla durante una hora y se somete a procesamiento con-

vencional, proporcionando 3-[4-(3-cloro-4-metoxibencil-amino)benzotien[2,3-d]pirimidin-2-il]propionamida

Ejemplo 5

1 equivalente de DMF y 1 equivalente de cloruro de oxa-
 5 lilo se disolvieron en acetonitrilo a 0°. Luego se agrega 1
 equivalente de 3-[4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)-benzotien-
 (2,3-d]pirimidin-2-il]propionamida. La mezcla se agita
 durante una hora más. El procesamiento convencional propor-
 ciona 3-[4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)benzotien[2,3-d]pi-
 10 rimidin-2-il]propionitrilo.

Ejemplo 6

Los siguientes ácidos carboxílicos se obtienen en forma
 análoga que los Ejemplos 1, 2 y 3 por la reacción de los
 correspondientes derivados de cloropirimidina con 3,4-etil-
 15 lendioxibencilamina:

Ácido 4-[4-(3,4-etilendioxibencilamino)benzotien[2,3-
 d]pirimidin-2-il]butírico,

ácido 3-[4-(3,4-etilendioxibencilamino)benzotien[2,3-
 d]pirimidin-2-il]propiónico,

20 ácido 5-[4-(3,4-etilendioxibencilamino)benzotien[2,3-
 d]pirimidin-2-il]valérico,

ácido 7-[4-(3,4-etilendioxibencilamino)benzotien[2,3-
 d]pirimidin-2-il]heptanoico,

25 ácido 2-[4-[4-(3,4-etilendioxibencilamino)benzotien-
 (2,3-d]pirimidin-2-il]ciclohexil-1-il]acético,

ácido 4-[4-(3,4-etilendioxibencilamino)benzotien(2,3-d)pirimidin-2-il]ciclohexancarboxílico,

ácido 4-[4-(3,4-etilendioxibencilamino)(1)benzotien(2,3-d)pirimidin-2-il]benzoico, descomp. 220-230°;

5 ácido 4-[4-(3,4-etilendioxibencilamino)(1)benzotien(2,3-d)pirimidin-2-il]benzoico, sal de etanolamina, m.p. 252°;

ácido 4-[4-(3,4-etilendioxibencilamino)(1)benzotien(2,3-d)pirimidin-2-il]fenilacético.

10 Los siguientes compuestos se obtiene en forma análoga por reacción con 3,4-diclorobencilamina:

Ácido 4-[4-(3,4-diclorobencilamino)benzotien(2,3-d)pirimidin-2-il]butírico,

15 ácido 3-[4-(3,4-diclorobencilamino)benzotien(2,3-d)pirimidin-2-il]propiónico,

ácido 5-[4-(3,4-diclorobencilamino)benzotien(2,3-d)pirimidin-2-il]valérico, sal de etanolamina, m.p. 160°;

ácido 7-[4-(3,4-diclorobencilamino)benzotien(2,3-d)pirimidin-2-il]heptanoico,

20 ácido 2-[4-[4-(3,4-diclorobencilamino)benzotien(2,3-d)pirimidin-2-il]ciclohexil-1-il]acético,

ácido 4-[4-(3,4-diclorobencilamino)benzotien(2,3-d)pirimidin-2-il]ciclohexancarboxílico,

25 ácido 4-[4-(3,4-diclorobencilamino)(1)benzotien(2,3-d)pirimidin-2-il]benzoico,

Ácido 4-[4-(3,4-diclorobencilamino)[1]benzotien[2,3-d]-pirimidin-2-il]fenilacético.

Los siguientes compuestos se obtienen en forma análoga por reacción con 3-cloro-4-etoxibencilamina:

5 Ácido 4-[4-(3-cloro-4-etoxibencilamino)benzotien[2,3-d]pirimidin-2-il]butírico,

Ácido 3-[4-(3-cloro-4-etoxibencilamino)benzotien[2,3-d]pirimidin-2-il]propiónico,

10 Ácido 5-[4-(3-cloro-4-etoxibencilamino)benzotien[2,3-d]pirimidin-2-il]valérico,

Ácido 7-[4-(3-cloro-4-etoxibencilamino)benzotien[2,3-d]pirimidin-2-il]heptanoico,

Ácido 2-[4-[4-(3-cloro-4-etoxibencilamino)benzotien[2,3-d]pirimidin-2-il]ciclohexil-1-il]acético,

15 Ácido 4-[4-(3-cloro-4-etoxibencilamino)benzotien[2,3-d]pirimidin-2-il]2-il]ciclohexancarboxílico,

Ácido 4-[4-(3-cloro-4-etoxibencilamino)benzotien[2,3-d]pirimidin-2-il]benzoico, m.p. 185-187°;

20 Ácido 4-[4-(3-cloro-4-etoxibencilamino)benzotien[2,3-d]pirimidin-2-il]fenilacético.

Los siguientes compuestos se obtienen en forma análoga por reacción con 3-cloro-4-isopropoxibencilamina:

Ácido 4-[4-(3-cloro-4-isopropoxibencilamino)benzotien[2,3-d]pirimidin-2-il]butírico,

25 Ácido 3-[4-(3-cloro-4-isopropoxibencilamino)benzotien-

[2,3-d]pirimidin-2-il]propiónico,

ácido 5-[4-(3-cloro-4-isopropoxibencilamino)benzotien-
[2,3-d]pirimidin-2-il]valérico, sal de etanolamina, m.p.
130°;

5 ácido 7-[4-(3-cloro-4-isopropoxibencilamino) benzotien-
[2,3-d]-pirimidin-2-il]heptanoico,

ácido 2-{4-[4-(3-cloro-4-isopropoxibencilamino)benzo-
tien[2,3-d]-pirimidin-2-il]ciclohexil-1-il}acético,

10 ácido 4-[4-(3-cloro-4-isopropoxibencilamino)benzotien
[2,3-d]-pirimidin-2-il]ciclohexancarboxílico,

ácido 4-[4-(3-cloro-4-isopropoxibencilamino)benzotien-
[2,3-d]-pirimidin-2-il]benzoico, m.p. 240-241°;

ácido 4-[4-(3-cloro-4-isopropoxibencilaminopirimidin-2-
il]fenilacético.

15 Los ejemplos que se presentan a continuación se refie-
ren a preparaciones farmacéuticas:

Ejemplo A: Frascos de Inyección

Una solución de 100 g de un ingrediente activo de fór-
mula I y 5 g de hidrogenfosfato de disodio en 3 g de agua
20 bidestilada se ajusta a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2N,
se filtra en condiciones estériles, se transfiere a frascos
para inyección, liofilizados bajo condiciones de esterilidad
y sellados bajo condiciones de esterilidad. Cada frasco de
inyección contiene 5 mg de ingrediente activo.

25 Ejemplo B: Supositorios

Una mezcla de 20 g de ingrediente activo de fórmula I se funde con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de ingrediente activo.

5 Ejemplo C: Solución

Se prepara una solución a partir de 1 g de ingrediente activo de fórmula I, 9,38 g of $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6,8, y la solución se
10 lleva a un volumen de 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución puede usarse en la forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Ungüento

Se mezclan 500 mg de ingrediente activo de fórmula I con 99,5 g de Vaselina bajo condiciones de asepsia.

15 Ejemplo E: Tabletas

Una mezcla de 1 kg de ingrediente activo de fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de papa, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensa para proporcionar tabletas en una manera convencional, de tal modo que
20 cada tableta contiene 10 mg de ingrediente activo.

Ejemplo F: Tabletas recubiertas

Se prensan tabletas en forma análoga que en el Ejemplo E y se recubren a continuación en una forma convencional con una cubierta de sacarosa, almidón de papa, talco, goma de
25 tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

Se introducen 2 kg de un ingrediente activo de fórmula I en cápsulas de gelatina dura en una forma convencional de tal modo que cada cápsula contenga 20 mg del ingrediente activo.

Ejemplo H: Ampollas

Una solución de 1 kg de un ingrediente activo de fórmula I en 60 l de agua bidestilada se filtra en condiciones estériles, se transfiere a ampollas, se liofiliza bajo condiciones de esterilidad y se sella bajo condiciones de esterilidad. Cada ampolla contiene 10 mg de ingrediente activo.

Ejemplo I: Atomizador para inhalaciones

Se disuelven 14 g de un ingrediente activo de fórmula I en 10 l de solución isotónica de NaCl, y la solución se transfiere a recipientes para atomización disponibles comercialmente con un mecanismo de bomba. La solución puede aplicarse por inhalación por la boca o la nariz. Una pulsación del atomizador (aproximadamente 0,1 ml) corresponde a una dosis de aproximadamente 0,14 mg.

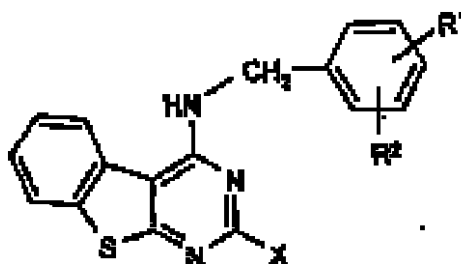
REIVINDICACIONES

1. Uso de un inhibidor de la PDE V con gran especificidad para el pene, o una sal aceptable para uso fisiológico y/o solvato del mismo, para la preparación de un medicamento
5 para el tratamiento de trastornos eréctiles en el hombre sin los efectos colaterales circulatorios provocados por los inhibidores de la PDE V.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de disfunciones eréctiles en el hombre sin los efectos colaterales circulatorios provocados por los inhibidores de la PDE V, en
10 particular durante la administración simultánea de vasodilatadores que actúan a través del sistema NO-cGMP.

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que
15 los vasodilatadores se seleccionan del grupo que consiste en compuestos de nitrato.

4. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el inhibidor de la PDE (V) es un compuesto de la fórmula I



20

donde

- R^2 y R^3 son independientemente, H, A, OA, OH o Hal,
- R^1 y R^2 juntos son, como alternativa, alquileno que contiene de 3 a 5 átomos de carbono, $-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ o $-O-CH_2-CH_2-O-$.
- 5 X es R^4 , R^5 o R^6 , cada uno de los cuales es monosustituído por R^7 ,
- R^4 es alquileno lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, en donde uno o dos grupos CH_2 puede ser reemplazado por grupos $-CH=CH-$,
- 10 R^5 es cicloalquilo o cicloalquilalquileno que contiene de 5 a 12 átomos de carbono,
- R^6 es fenilo o fenilmetilo,
- R^7 es COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂ o CN,
- A es alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y
- 15 Hal es F, Cl, Br o I.

5. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el inhibidor PDE V se selecciona del grupo que consiste en

- (a) ácido 3-[4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)benzo[4,5]-
 20 tien-(2,3-d)pirimidin-2-il]propiónico;
- (b) ácido 4-[4-(3,4-metilendioxi-bencilamino)benzo[4,5]tien-(2,3-d)pirimidin-2-il]butírico;
- (c) ácido 7-[4-(3,4-metilendioxi-bencilamino)benzo[4,5]-
 tien-(2,3-d)pirimidin-2-il]heptanoicoico;
- 25 (d) ácido 7-[4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)benzo[4,5]-

tien-[2,3-d]pirimidin-2-il]heptanoico;

(e) ácido 5-[4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)benzo[4,5]-
tien-[2,3-d]pirimidin-2-il]valérico;

(f) ácido 2-[4-[4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)benzo-
5 [4,5]tien-[2,3-d]pirimidin-2-il]acético;

(g) ácido 4-[4-(3,4-metilendioxiobencilamino)benzo[4,5]-
tien-[2,3-d]pirimidin-2-il]ciclohexancarboxílico;

(h) ácido 4-[4-(3,4-metilendioxiobencilamino)benzo[4,5]-
rien-[2,3-d]pirimidin-2-il]benzoico;

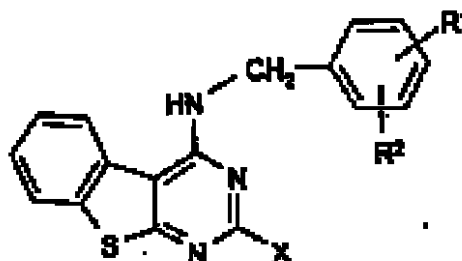
10 (i) ácido 4-[4-(3,4-metilendioxiobencilamino)benzo[4,5]-
rien-[2,3-d]pirimidin-2-il]fenilacético;

(k) ácido 4-[4-(3-cloro-4-metoxibencilamino)benzo[4,5]-
tien-[2,3-d]pirimidin-2-il]ciclohexancarboxílico,

sal de etanolamina;

15 y sales aceptables para uso fisiológico y/o solvatos de
los mismos.

6. Compuestos de fórmula I



en los cuales

20 R^1 y R^2 son independientemente H, A, OA, OH o Hal,

R^1 y R^2 juntos son, como alternativa, alquileno que contiene

de 3 a 5 átomos de carbono, $-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$,
 $-O-CH_2-O-$ o $-O-CH_2-CH_2-O-$.

X es R^1 , R^2 o R^3 , cada uno de los cuales es monosustituido por R^7 .

5 R^4 es alquileno lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono, donde uno o dos grupos CH_2 puede ser reemplazado por grupos $-CH=CH-$.

R^5 es cicloalquilo o cicloalquilalquileno que tiene de 5 a 12 átomos de carbono.

10 R^6 es fenilo o fenilmetilo.

R^7 es $COOH$, $COOA$, $CONH_2$, $CONRA$, $CON(A)_2$ o CN .

A es alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y

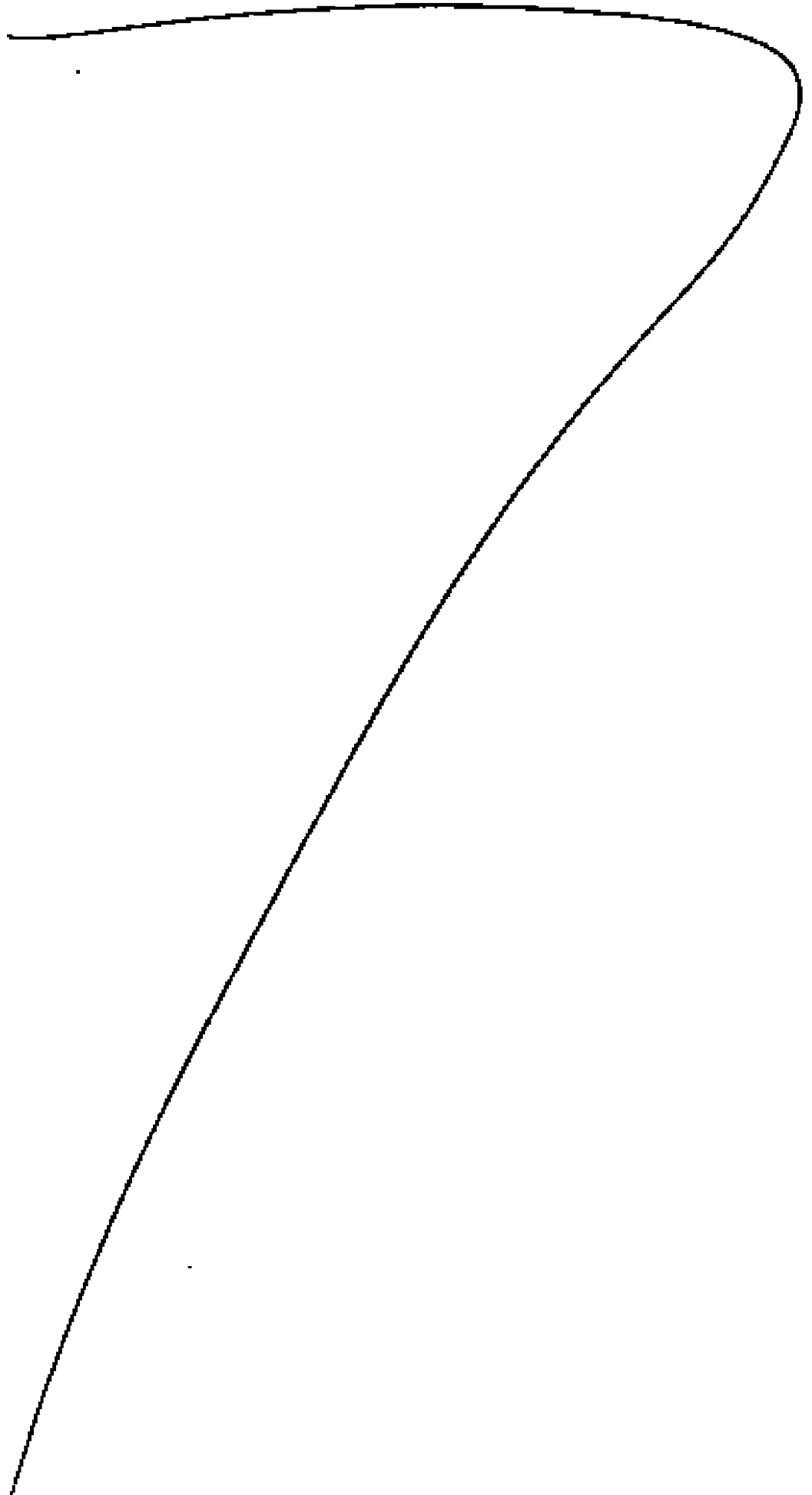
Hal es F, Cl, Br o I.

y sus sales aceptables para uso fisiológico y solvares,
 15 como inhibidores de la PDE V con gran especificidad para el pene.

7. Preparación farmacéutica que comprende al menos un inhibidor altamente específico de la PDE V para el pene, o una sal aceptable para uso fisiológico y/o solvato del mismo, para el tratamiento de trastornos eréctiles en el hombre sin los efectos colaterales circulatorios provocados por los inhibidores de la PDE V.

8. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende al menos un inhibidor de la PDE V
 25 con gran especificidad para el pene, de fórmula I de acuerdo

con la reivindicación 6, o una sal aceptable para uso fisiológico y/o solvato del mismo, para el tratamiento de trastornos eréctiles en el hombre sin los efectos colaterales circulatorios provocados por los inhibidores de la PDE V.



RESUMEN

Uso de un inhibidor de la PDE V altamente específico para el pene, o una sal aceptable para uso fisiológico y/o solvato del mismo, para la preparación de un medicamento
5 para el tratamiento de trastornos eréctiles en el hombre sin los efectos colaterales circulatorios causados por los inhibidores de la PDE V, en particular durante la administración simultánea de vasodilatadores que actúan a través del sistema NO-cGMP.

NO SE
RESPONSABILIDAD
MAY 10 1961
SARAFI DE CUBANA O F

PODER

Yo, (nosotros) abajo firmado(s) **MERCK PATENT GMBH** domiciliado(s) en Darmstadt, Alemania, (firmamos) poder a **GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO y ERNESTO CAVELIER**, domiciliados en la Carrera 41 No 72-35, Bogotá, Colombia, para y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo(amos) a los dichos apoderados para que me(nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial en todo lo concerniente a las siguientes asuntos: a) Obtención de patentes, modelos y dibujos; registros de marcas de fábrica, colectivas, defensivas y de servicio; depósito de nombres comerciales y enseñanzas; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, o licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares, licencias; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con esos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; y c) Para que en todos los asuntos arriba determinados puedan sustituir este poder, transigir, desistirse, cancelar, recibir, renunciar, aceptar modificaciones, nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y firmado hoy

en

Firma del poderdante:

MERCK PATENT GMBH

ppa.

Dr. Schüttler

ppa.

Heumann

principal officers

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de de 19
ante mí, Notario Público de
compareció(eron) personalmente

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del poder que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

Ciudad

Notario Público

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de de 19
ante mí, Notario Público de
compareció(eron) personalmente

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del poder que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

Ciudad

Notario Público

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy, de de 19
compareció(eron) ante mí

a quien(es) conozco personalmente, y que firma(n) este documento en representación de la Sociedad/Compañía denominada

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:

MERCK PATENT GMBH

2. Que los documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Alemania.

2.2. Que el/los representante(s) de la Sociedad/Compañía es(son) **Darmstadt, Alemania**.

2.3. Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el presente poder están comprendidos dentro del objeto social de la mencionada Sociedad/Compañía.

2.4. Que el Sr. (los Sres.)

está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.

Ciudad

Estado

Dr. Schüttler

Herr Heumann

Notario Público

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen.

NOTA: Para los poderes otorgados en **México, Venezuela y los Estados Unidos**, el notario debe otorgar el anterior certificado y el señor Consul de Colombia autentificará solamente la firma del notario.

y/x

Para los países que no son parte del Protocolo sobre Uniformidad del Régimen Legal de los Poderes, el
Cónsul colombiano debe certificar como sigue ":

Fecha:

Nº

El suscrito CONSUL DE COLOMBIA en

CERTIFICA:

1º Que el señor
quien autoriza el documento anterior, ejercía legalmente en la fecha allí indicada, las funciones de:

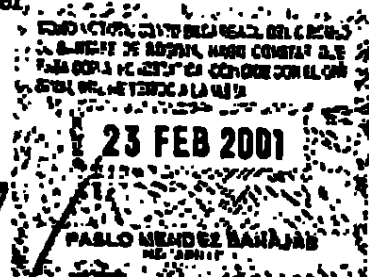
y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus
actos oficiales.

2º Que tuvo a la vista las pruebas de que la Compañía

existe legalmente,

que actualmente ejerce su objeto social; y

3º Que el señor
quien firmó el poder que precede en su carácter de
está autorizado para representarla en este acto, y otorgar el poder,



Cónsul de Colombia

* Son parte del Protocolo: Colombia, El Salvador, México, Venezuela y los Estados Unidos. En los demás
países el señor Cónsul de Colombia debe otorgar el certificado arriba transcrito en esta página.

Umstehende, heute vor mir vollzogenen Unterschriften der mir persönlich bekannten Herren der Firma Merck Patent GmbH in Darmstadt:

1. Jens Jürgen Heumann, Prokurist,
 2. Dr. Reinhard Schüttler, Prokurist,
- beide Dienstanschrift: 64293 Darmstadt, Frankfurter Str. 250,

beglaubige ich hiermit.

Gleichzeitig bescheinige ich hiermit aufgrund der heute vorgenommenen Einsicht in das Handelsregister des Amtsgerichts Darmstadt unter HRB 1547, daß die Herren Jens Jürgen Heumann und Dr. Reinhard Schüttler als Gesamtprokuristen gemeinsam zur Vertretung der Firma Merck Patent GmbH in Darmstadt berechtigt

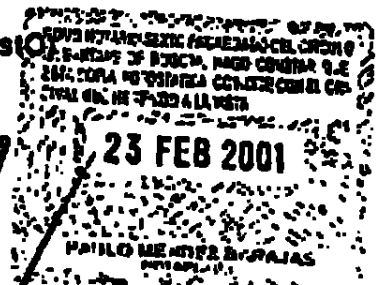
Darmstadt, den 23. Mai 1995


(Dr. Ebner, Notar)

Kostenberechnung

Geschäftswert: DM 5.000,- (festgesetzt gem. § 30,2 KostO)	KostO DM 20,-
Gebühr gem. §§ 32, 141, 45	KostO DM 20,-
Gebühr gem. § 150	KostO DM 5,-
Gebühr gem. §§ 137, 152	DM 8,75
15 % Mehrwertsteuer	DM 51,75
Gesamt	


(Dr. Ebner, Notar)



• 918 E 2/2 -

Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Dr. Wolfgang Ebner
in Darmstadt
und die Echtheit des beigedruckten Dienst-
eleganzstempels werden hiermit bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorge-
nannte zur Vornahme der Amtshandlung
befugt war.

Geb. Verz. Nr. 1a) 9a) bb) JVKostO: DM 20,-

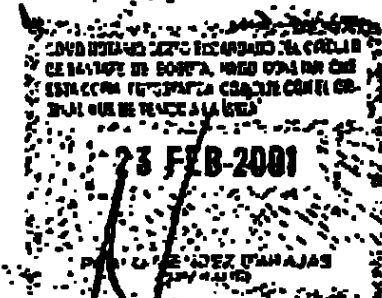
Darmstadt, den 06.06.95

Der Präsident des Landgerichts

im Auftrag

Wellenreuther

Vorsitzender Richter



TRADUCCION OFICIAL No. 4915

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que lo presente.-

(A continuación de la representación y poder conferido a GERMAN CAVELIER, BONZALO PERDOMO Y ERNESTO CAVELIER, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la MERCK PATENT GMBH, domiciliada en Darmstadt, Alemania:)

Protocolo notarial No. 299 del 1995 (E)

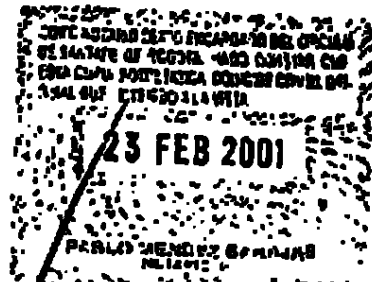
Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes, puestas hoy ante mí, por los señores

1. Jens Jürgen Heumann, apoderado
2. Dr. Reinhard Schüttler, apoderado

ambos con domicilio comercial en: 69293 Darmstadt.

Frankfurter Str. 230.

Iguualmente certifico, por haber examinado en el día de hoy el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Darmstadt - HRB 1547 -, que los señores Jens Jürgen Heumann y Dr. Reinhard Schüttler, como apoderados generales, están facultados para



representar conjuntamente a la firma Merck Patent GmbH,
domiciliada en Darmstadt.

Darmstadt, 23 de mayo de 1995

Fdo.: firma ilegible

(Dr. Ebner, Notario)

(Hilo y oblea notarial en relieve)

Costas

Valor del negocio: 5.000,-- DM (iludados seg. Art. 30.2 KostD).

Derechos seg. Art. 32, 141, 45 KostD DM 20,--

Derechos seg. Art. 150 KostD DM 20,--

Derechos seg. Art. 137, 132 KostD DM 3,--

15% IVA DM 6.75

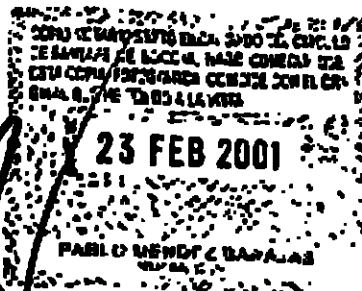
Total DM 51.75

Fdo.: firma ilegible

(Dr. Ebner, Notario)

- 910 E 2/2

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del notario
de Darmstadt, Dr. Wolfgang Ebner, y la del sello oficial que la
acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario
estaba facultado para realizar este acto oficial.



48

Reglamento de costas No. 1a) bb) JVKostO: DM 20,--

Darmstadt, 06 de junio de 1995

El Presidente del Tribunal Regional

Fdo.: firma ilegible

Mullenreuther

Juez Presidente

(sello redondo en tinta:)

El Presidente del Tribunal Regional de Darmstadt

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Frankfurt bajo el No. 047 del 14 de junio de 1995 y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 179024 del 14 de julio de 1995.

Pagado impuesto de timbre y F.R. US\$ 106,--

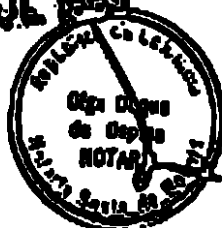
ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santa Fe de Bogotá, 24 de julio de 1995

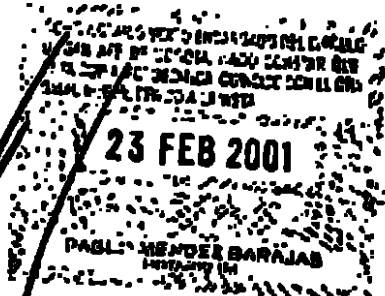
CUANDO NOTARIA SEXTA DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

C. C. _____
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA. 26 JUL 1995

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.



Not. Mullenreuther



49

CAVELIER

ABOGADOS

TELÉFONO (071) 2458860
CABLES CAVELEYES
TELÉX. 43479

EDIFICIO SISKI
CARRERA 41, No. 72-36
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRÓNICO MUNDIAL: CAVE
TELÉFONO (071) 2458860

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: . MERCK PATENT GMBH

Poder conferido el: 23-05-85

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,


GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:



EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929
C.C. No. 438.019 de Usaquén

28-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Dagoté, D. E. 25 JUL 1995
Ante MI, OLGA-DUQUE DE OSPINA,
NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA,

compareció(eron) personalmente
.....
.....

quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.
.....
.....

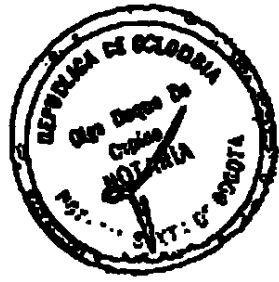
y la(s) Libreta(s) Militar(es)
.....

domiciliado(s) en Bogotá, y de la(s) que la(s) firma(s) que ap-
recen(n) en el presente documento es(son) la(s) cuyo(s) y que
potestades del mismo es clara.
En constancia se firma esta Diligencia

23 FEB 2001

NOTARIA SEXTA

.....



DECLARATION OF INVENTORSHIP

WITH ASSIGNMENT

We, the undersigned

Dr. Manan Brande, Dr. Thomas Ehrling, Dr. Claudia Wilm

citizens of

Germany

residing at

Frankfurter Str. 250
64293 Darmstadt

by these presents declare under oath to be the
sole and true inventors of the invention titled:

Verwendung von PDE V-Inhibitoren .

and to transfer in full property without reservation
or limitation whatsoever all our rights on same to

Merck Patent GmbH
Darmstadt

residing at

Darmstadt

who may apply for and obtain its own name the
registration of the corresponding patent in the
Republic of Columbia, holding all the corres-
ponding rights.

Granted and signed at

on 08-02-2001

INVENTORS:


Dr. Manan Brande

Dr. Claudia Wilm

DECLARACION DE INVENTORES

CON TRANSFERENCIA

Nosotros, Dr. Marian Brande,
Dr. Thomas Ehrling,
Dra. Claudia Wilm

de nacionalidad alemana

domiciliados en

Frankfurter Str. 250
64293 Darmstadt

por el presente documento declaramos bajo jura-
mento ser los únicos y verdaderos inventores de la
invención titulada:

Uso de Inhibidores de la Fosfodiesterasa
V.

y que cedemos en plena propiedad y sin reserva ni
limitación alguna todos nuestros derechos sobre la
misma a

Merck Patent GmbH
Darmstadt

domiciliada en

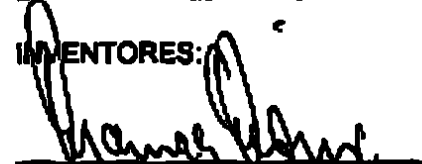
Darmstadt

quien podrá solicitar y obtener a su nombre el re-
gistro de la patente correspondiente en la Repúbli-
ca de Columbia ejerciendo todos los derechos que
a ello corresponde.

Dado y firmado en

a los 8 días del mes de 02 de 2001

INVENTORES:


Dr. Thomas Ehrling

Folios 51 y 52
tarjetas

Q



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 100 10 812.9 ✓

Anmeldetag: 03. März 2000 ✓

Anmelder/Inhaber: Merck Patent GmbH, Darmstadt/DE

Bezeichnung: Verwendung von PDE V - Inhibitoren

IPC: A 61 K 31/619

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 02. Januar 2001
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Währnqvist

25
52

**Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
64271 Darmstadt**

Verwendung von PDE V - Inhibitoren

Verwendung von PDE V - Inhibitoren

Die Erfindung betrifft die Verwendung eines Penis-hochspezifischen PDE V - Inhibitors, oder eines physiologisch unbedenklichen Salzes und/oder Solvates, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von erektiler Dysfunktion bei Männern ohne durch PDE V Inhibitoren hervorgerufene Kreislaufnebenwirkungen.

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

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

Die Verwendung von PDE (Phosphodiesterase) V Inhibitoren zur Behandlung erektiler Dysfunktion ist z.B. bekannt aus der EP 702 555 oder der WO 99/55708.

Bekanntester Vertreter der PDE V Inhibitoren ist Sildenafil (Viagra®).

Als Nebenwirkungen bei der Behandlung erektiler Dysfunktion durch PDE V Inhibitoren können cardiovaskuläre Nebenwirkungen wie Blutdrucksenkung und reflektorische Herzfrequenzerhöhung, insbesondere bei Nitratinteraktionen beobachtet werden.

So ist bei Nitratgabe die Anwendung von Sildenafil kontraindiziert.

Die Nitratgabe verstärkt hämodynamische Nebenwirkungen von Penis - unspezifischen PDE V - Inhibitoren.

Bekannte Nitratverbindungen sind z.B. Nitroglycerin = Nitrolingual® oder Isoket®.

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

Überraschenderweise wurde gefunden, daß Penis-hochspezifische PDE V - Inhibitoren, oder deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate, zur Behandlung von erektiler Dysfunktion bei Männern, verwendet

werden können, ohne daß dabei durch PDE V Inhibitoren hervorgerufene Kreislaufnebenwirkungen auftreten.

Insbesondere treten dabei keine Kreislaufnebenwirkungen von Penis-unspezifischen PDE V Inhibitoren auf.

5

Diese Nebenwirkungen können insbesondere dann auftreten, wenn gleichzeitig Vasodilatoren, die über das NO-cGMP-System wirken, verabreicht werden.

10

Gegenstand der Erfindung ist daher auch die Verwendung eines Penis-hochspezifischen PDE V - Inhibitors, oder eines physiologisch unbedenklichen Salzes und/oder Solvates, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von erektiler Dysfunktion bei Männern ohne durch PDE V - Inhibitoren hervorgerufene Kreislaufnebenwirkungen, insbesondere bei

15

gleichzeitiger Gabe von Vasodilatoren, die über das NO-cGMP-System wirken.

Bevorzugt sind dabei Vasodilatoren ausgewählt aus der Gruppe der Nitratverbindungen.

20

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung eines Penis-hochspezifischen PDE V - Subtyp - Inhibitors, oder eines physiologisch unbedenklichen Salzes und/oder Solvates, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von sexuellen Störungen bei Frauen ohne durch PDE V Inhibitoren hervorgerufene Kreislaufnebenwirkungen.

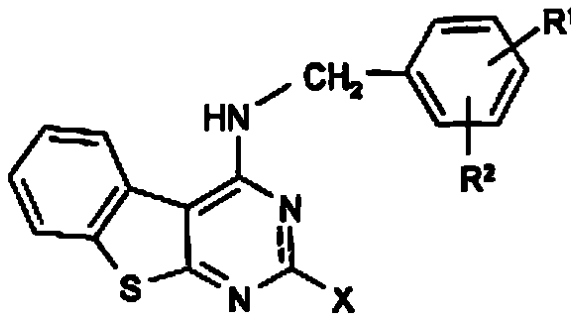
25

Bevorzugt ist dabei die Verwendung eines Penis-hochspezifischen PDE V - Inhibitors, oder eines physiologisch unbedenklichen Salzes und/oder Solvates, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von sexuellen Störungen bei Frauen ohne durch PDE V Inhibitoren hervorgerufene Kreislaufnebenwirkungen.

30

Gegenstand der Erfindung ist vorzugsweise die Verwendung wie beschrieben, wobei der PDE V - Inhibitor eine Verbindung der nachstehenden Formel I ist

35



I

5
worin

10 R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, OH oder Hal,

R^1 und R^2 zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -O-CH₂-O- oder
-O-CH₂-CH₂-O-,

15 X einfach durch R^7 substituiertes R^4 , R^5 oder R^6 ,

R^4 lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen, worin
eine oder zwei CH₂-Gruppen durch -CH=CH-Gruppen ersetzt
sein können,

20 R^5 Cycloalkyl oder Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen,

R^6 Phenyl oder Phenylmethyl,

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

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen und

Hal F, Cl, Br oder I

30

bedeuten,

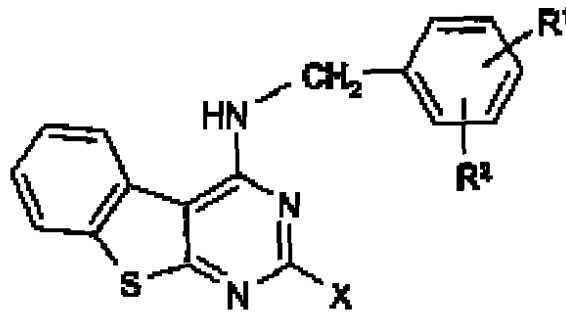
sowie deren physiologische unbedenklichen Salze und/oder Solvate.

35 Gegenstand der Erfindung ist insbesondere die Verwendung wie beschrieben, wobei der PDE V - Inhibitor ausgewählt ist aus der Gruppe

- (a) 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
- 5 (b) 4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- (c) 7-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
- 10 (d) 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
- (e) 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
- 16 (f) 2-[4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäure;
- (g) 4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;
- 20 (h) 4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;
- (i) 4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-phenyllessigsäure;
- 25 (k) 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure, Ethanolaminsalz;
- 30

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate.

Gegenstand der Erfindung sind ferner die Verbindungen der Formel I



5

worin

10

R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, OH oder Hal,

R^1 und R^2 zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -O-CH₂-O- oder
-O-CH₂-CH₂-O-,

15

X einfach durch R^7 substituiertes R^4 , R^5 oder R^6 ,

R^4 lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen,
worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch -CH=CH-
Gruppen ersetzt sein können,

20

R^5 Cycloalkyl oder Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen,

R^6 Phenyl oder Phenylmethyl,

25

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

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen und

Hal F, Cl, Br oder I

30

bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate,
als Penis-hochspezifische PDE V - Inhibitoren.

35

Bei den beschriebenen Verbindungen der Formel I erfolgt die selektive Wirkung spezifisch am Penis

- a) durch Inhibierung eines Penis-spezifischen Subtyps der Phosphodiesterase V, und/oder
5 b) als Folge eines selektiven Transports in die Peniseffektorzelle bzw. durch schnelle Elimination aus den Effektorzellen des Herzkreislaufsystems.

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

15 Vor- und nachstehend haben die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X und L 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.

20 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^4 -, R^5 - oder R^6 -Rest.

25 R^4 bedeutet einen linearen oder verzweigten Alkylenrest mit 1-10 C-Atomen, wobei der Alkylenrest vorzugsweise z.B. Methylen, Ethylen, Propylen, Isopropylen, Butylen, Isobutylen, sek.-Butylen, Pentylen, 1-, 2- oder 3-Methylbutylen, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropylen, 1-Ethylpropylen, 30 Hexylen, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentylen, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutylen, 1- oder 2-Ethylbutylen, 1-Ethyl-1-methylpropylen, 1-Ethyl-2-methylpropylen, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropylen, lineares oder verzweigtes Heptylen, Octylen, Nonylen oder Decylen bedeutet. R^5 bedeutet ferner z.B. But-2-en-ylen oder Hex-3-en-ylen.

35 Ganz besonders bevorzugt ist Ethylen, Propylen oder Butylen.

R^5 bedeutet Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen, vorzugsweise z.B. Cyclopentylmethylen, Cyclohexylmethylen, Cyclohexyläthylen, Cyclohexylpropylen oder Cyclohexylbutylen.

5 R^5 bedeutet auch Cycloalkyl mit vorzugsweise mit 5-7 C-Atomen. Cycloalkyl bedeutet z.B. Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

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

10 Die Reste R^1 und R^2 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 Alkylen, wie z.B. Propylen, Butylen oder Pentylen, ferner Ethylenoxy, Methylendioxy oder Ethylendioxy. Bevorzugt stehen sie auch
15 jeweils für Alkoxy, wie z.B. für Methoxy, Ethoxy oder Propoxy, ferner für Hydroxy.

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.

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

25 Dementsprechend ist Gegenstand der Erfindung insbesondere die Verwendung derjenigen 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 Teilformeln Ia bis Id ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die
30 bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia X durch COOH , COOA , CONH_2 , CONA_2 , CONHA oder CN substituiertes R^4 , Phenyl oder Phenylmethyl bedeuten;

35

5	in lb	R^1 und R^2	zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ oder $-O-CH_2-CH_2-O-$,
		X	durch $COOH$, $COOA$, $CONH_2$, $CONA_2$, $CONHA$ oder CN substituiertes R^4 , Phenyl oder Phenylmethyl bedeuten;
10	in lc	R^1, R^2	jeweils unabhängig voneinander H, A, OA oder Hal,
		R^1 und R^2	zusammen Alkylen mit 3-5 C-Atomen, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ oder $-O-CH_2-CH_2-O-$,
		X	durch $COOH$, $COOA$, $CONH_2$, $CONA_2$, $CONHA$ oder CN substituiertes R^4 , Phenyl oder Phenylmethyl bedeuten;
15	in ld	R^1, R^2	jeweils unabhängig voneinander H, A, OA oder Hal,
		R^1 und R^2	zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ oder $-O-CH_2-CH_2-O-$,
20		X	einfach durch R^7 substituiertes Alkylen mit 2-5 C-Atomen, Cyclohexyl, Phenyl oder Phenylmethyl,
		R^7	$COOH$ oder $COOA$,
		A	Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen,
		Hal	F, Cl, Br oder I bedeuten.

25

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

35

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.

- 5 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).
- 10 Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.
- 15 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.
- 20 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.
Verbindungen der Formel II können z.B. durch Umsetzung mit POCl_3 aus den entsprechenden Hydroxypyrimidinen erhalten werden, die aus Thiophenderivaten und CN-substituierten Alkylencarbonsäureestern aufgebaut werden (Eur. J. Med. Chem. 23, 453 (1988)).
- 25 Die Darstellung der Hydroxypyrimidine erfolgt entweder durch Dehydrierung entsprechender Tetrahydrobenzthienopyrimidinverbindungen oder nach der für die Herstellung von Pyrimidinderivaten üblichen Cyclisierung von 2-Aminobenzthiophen-3-carbonsäure-derivaten mit Aldehyden oder
- 30 Nitrilen (z.B. Houben Weyl E9b/2).
- 35 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°.

62

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.

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; Glykoether wie Ethylenglykolmono-methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Dihymer); 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.

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.

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.

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 kom-

men insbesondere Basen in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern.

5 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.

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

10

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 Um-

15

setzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren,

20

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.

30

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens einen Penis-hochspezifischen PDE V - Inhibitor, oder eines physiologisch unbedenklichen Salzes und/oder Solvates, zur
35 Behandlung von erektiler Dysfunktion bei Männern ohne durch PDE V - Inhibitoren hervorgerufene Kreislaufnebenwirkungen.

Bevorzugt sind in den pharmazeutischen Zubereitungen die Verbindungen der Formel I.

- 5 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.
- 10 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
- 15 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.
- 20
- 25 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 Angina, Bluthochdruck, pulmonarem Hochdruck, congestivem Herzversagen, Atherosklerose, Bedingungen verminderter Durchgängigkeit der Herzgefäße, peripheren vaskulären Krankheiten, Schlaganfall, Bronchitis, allergischem Asthma, chronischem Asthma, allergischer Rhinitis, Glaucom, Irritable Bowel Syndrome,
- 30 Tumoren, Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und zur Behandlung weiblicher Impotenz.
- 35

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.

Pharmakologischer Testbericht

15 Untersuchungen von trans-4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure, Ethanolaminsalz (EMD 221829) zur Hämodynamik und zur erektilen Funktion in verschiedenen Tierspezies zum Teil unter gleichzeitiger Nitratgabe im Vergleich zu Sildenafil Citrat.

20

Alle Dosisangaben i.d. (intraduodenal), falls nicht anders angegeben.

A

25 Messungen zur erektilen Funktion an anästhesierten Hunden mit geschlossenem Thorax

Erektionen unterschiedlichen Ausmaßes wurden durch Stimulationsvariation des Nervus Pelvinus ausgelöst. Gemessen wurde der Druck im corpus cavernosum rigidum [CCR].

30

Ergebnis:

EMD 221829 potenziert submaximale Erektion noch bei 1 mg Substanz / 1 kg Körpergewicht.

Für Sildenafil werden entsprechende Ergebnisse gemessen.

35

Gleichzeitig wurden Blutdruck und Herzfrequenz gemessen.

Im Gegensatz zu Sildenafil ist bei EMD 221829 bei 1mg/kg keine Beeinflussung dieser hämodynamischen Parameter feststellbar.

B

- 5 Extensive Untersuchungen zur Hämodynamik von EMD 221829 an anästhesierten Hunden mit offenem Thorax zeigten keine kardiovaskulären Nebenwirkungen, wie z.B. Blutdrucksenkung mit reflektorischem Herzfrequenzanstieg.

- 10 Bei 1 mg Substanz / 1 kg Körpergewicht ist ein deutlicher Unterschied der hämodynamischen Parameter im Vergleich zu Sildenafil zu messen.

Bei EMD 221829 werden erst bei 100 mg Substanz / 1 kg Körpergewicht Effekte auf Blutdruck und Herzfrequenz messbar. In dieser Dosis führt Sildenafil Citrat zu einer Blutdrucksenkung und Herzfrequenzerhöhung.

15

C

Untersuchungen zur Nitratinteraktion von EMD 221829 bzw. Sildenafil

- 20 Modell und Applikation wie bei B, allerdings erfolgt die Gabe beider Testsubstanzen bei gleichzeitiger permanenter i.v. - Infusion von Isosorbit Dinitrat (50 µg / kg Körpergewicht / Stunde).

Ergebnis:

- 25 Die Sildenafil-Induzierten Veränderungen der o.g. Parameter werden durch gleichzeitige Nitratgabe signifikant potenziert. Im Gegensatz dazu zeigen sich bei EMD 221829 unter den gleichen Bedingungen keine Veränderungen der Ausgangsparameter.

D

- 30 Telemetrische Messungen von Blutdruck und Herzfrequenz über 24 Stunden in spontan hypertensiven Ratten

Messungen 3, 10, 30 mg Substanz / 1 kg Körpergewicht / p.o.

36

Nach Sildenafil-Gabe ergibt sich eine dosisabhängige signifikante Reduktion des Blutdrucks. Bei EMD 221829 ist im gleichen Dosisbereich keine Veränderung des Blutdrucks nachweisbar.

5 E
wie D an normotensiven Wistar-Ratten

Messungen 30, 100, 300 mg Substanz / 1 kg Körpergewicht / p.o.

10 Ergebnis:
Nach Sildenafil-Gabe ergibt sich eine signifikante dosisabhängige Reduktion des Blutdrucks und eine Steigerung der Herzfrequenz.
Bei Gabe von EMD 221829 sind keine Veränderungen feststellbar.

15 F
Nitratinteraktion in spontan hypertensiven Ratten

20 Methode: chirurgische Instrumentierung und Messung von Blutdruck und Herzfrequenz nach intravenöser kumulativer Applikation von entweder EMD 221829 oder Sildenafil (0.1, 0.3, 1, 3, 10 mg / kg Körpergewicht) bei gleichzeitiger Infusion von Isosorbit-Dinitrat (100 µg / kg Körpergewicht / Stunde).

25 Ergebnis: Beobachtet wird ein dosisabhängiger Blutdruckabfall und Herzfrequenz-Anstieg bei Sildenafil, wohingegen bei EMD 221829 keine Veränderung beobachtet wird.

30 Fazit

Die pharmakologischen Untersuchungen belegen die Wirksamkeit von Penis-hochspezifischen PDE V - Inhibitoren, die eine Behandlung der erektilen Dysfunktion bei Männern und sexueller Störungen bei Frauen ohne negative Beeinflussung des Herz-Kreislauf-systems, insbesondere bei gleichzeitiger Nitratbehandlung, ermöglichen.

35

21
68Herstellung der Verbindungen

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

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

15 Beispiel 1

3-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester
[erhältlich durch Cyclisierung von 2-Amino-5,6,7,8-tetrahydrobenzothio-
phen-3-carbonsäuremethylester mit 3-Cyanpropionsäuremethylester, De-
hydrierung mit Schwefel und nachfolgender Chlorierung mit Phosphor-
oxichlorid/Dimethylamin] und 3-Chlor-4-methoxybenzylamin ("A") in N-
Methylpyrrolidon werden 5 Stunden bei 110° gerührt. Das Lösungsmittel
wird entfernt und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 3-[4-(3-Chlor-4-
methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propion-
säuremethylester als farbloses Öl.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

30 mit 2-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-essigsäuremethylester
2-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-
2-yl]-essigsäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylenedioxybenzylamin

35 mit 3-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester

3-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

5

mit 4-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester
4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester.

10

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylenedioxybenzylamin

mit 4-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester
4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäuremethylester.

15

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 5-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester
5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester.

20

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylenedioxybenzylamin

mit 5-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester
5-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäuremethylester.

25

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

30

mit 7-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-heptansäuremethylester
7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylenedioxybenzylamin

35

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

7-{4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl}-heptansäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

5

mit 2-{4-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohex-1-yl}-essigsäuremethylester

2-{4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl}-essigsäuremethylester.

10

Analog erhält man durch Umsetzung von 3,4-Methylenedioxybenzylamin

mit 2-{4-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohex-1-yl}-essigsäuremethylester

15

2-{4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl}-essigsäuremethylester.

Analog erhält man durch Umsetzung von Benzylamin

20

mit 3-{4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl}-propionsäuremethylester
3-(4-Benzylamino-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäuremethylester;

mit 4-{4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl}-buttersäuremethylester
4-(4-Benzylamino-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäuremethylester;

25

mit 5-{4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl}-valeriansäuremethylester
5-(4-Benzylamino-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäuremethylester.

30

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 4-(4-Chlor-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-cyclohexancarbonsäuremethylester

35

4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäuremethylester

und durch Umsetzung von 3,4-Methylenedioxybenzylamin

5 4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäuremethylester.

Beispiel 2

10 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäuremethylester wird in Ethylenglycolmonomethylether gelöst und nach Zugabe von 32 %iger NaOH 5 Stunden bei 110° gerührt. Nach Zugabe von 20 %iger HCl wird mit Dichlormethan extrahiert. Durch Zugabe von Petrolether erhält man 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure, F. 218°.

Die ausgefallenen Kristalle werden in Isopropanol gelöst und mit Ethanolamin versetzt. Nach Kristallisation erhält man 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure, Ethanolaminsalz.

Analog erhält man die Verbindungen

25 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure, F. 225°; Ethanolaminsalz F. 150°;

5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, F. 210°; Ethanolaminsalz F. 141°;

30 4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure, Hydrochlorid, F. 245°.

Analog erhält man aus den unter Beispiel 1 aufgeführten Estern die nachstehenden Carbonsäuren:

35

2-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-essigsäure,

5 3-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure,

5-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure,

10 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure,

7-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure,

15

2-[4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäure,

20

2-[4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäure,

3-(4-Benzylamino-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-propionsäure,

4-(4-Benzylamino-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-buttersäure,

25

5-(4-Benzylamino-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-valeriansäure,

4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure, Ethanolaminsalz, F. 167°;

30

4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure, Ethanolaminsalz, F. 143°.

35

Beispiel 3

5 Eine Mischung von 1,5 g 4-(4-Chlorbenzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)-phenylcarbonsäuremethylester ("B"), hergestellt durch Dehydrierung der entsprechenden 5,6,7,8-Tetrahydrobenzthieno-[2,3-d]-pyrimidinverbindung mit Schwefel und nachfolgender Chlorierung mit Phosphoroxichlorid / Dimethylamin, und 1,5 g 3-Chlor-4-methoxy-benzylamin in 20 ml N-Methylpyrrolidon wird 4 Stunden auf 110° erwärmt. Nach dem Abkühlen wird wie
10 ähnlich aufgearbeitet. Man erhält 2,6 g 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester, F. 203-204°.

15 Analog Beispiel 2 erhält man aus 1,2 g des Esters daraus 1,0 g 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure, Ethanolaminsalz F. 189-190°.

Analog Beispiel 1 erhält man aus "B" und 3,4-Methylenedioxybenzylamin
20 4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäuremethylester und daraus durch Esterhydrolyse 4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure, Natriumsalz, F. >260°.

Analog erhält man die Verbindung
25 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-phenylessigsäure, Ethanolaminsalz, F. 130°;
und
4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-phenylessigsäure, Ethanolaminsalz, F. 202°.

30

Beispiel 4

1 Äquivalent 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure und 1,2 Äquivalente Thionylchlorid werden 2
35 Stunden in Dichlormethan geführt. Das Lösungsmittel wird entfernt und

man erhält 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäurechlorid.

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

5

Beispiel 5

1 Äquivalent DMF und 1 Äquivalent Oxalylchlorid werden bei 0° in Acetonitril gelöst. Danach wird 1 Äquivalent 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-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)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionitril.

10

15

Beispiel 6

Analog den Beispielen 1, 2 und 3 erhält man durch Umsetzung der entsprechenden Chlor-pyrimidin-derivate mit 3,4-Ethylendioxybenzylamin die nachstehenden Carbonsäuren

20

4-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure,

25

3-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure,

5-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure,

30

7-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure,

2-[4-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäure,

35

4-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure,

5 4-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure, Zers. 220-230°;

4-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure, Ethanolaminsalz, F. 252°;

10 4-[4-(3,4-Ethylendioxy-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-phenyllessigsäure.

Analog erhält man durch Umsetzung mit 3,4-Dichlorbenzylamin die nachstehenden Verbindungen

15 4-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure,

20 3-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure,

5-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F. 160°;

25 7-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure,

2-[4-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäure,

30 4-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure,

35 4-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure,

4-[4-(3,4-Dichlor-benzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-phenylessigsäure.

5 Analog erhält man durch Umsetzung mit 3-Chlor-4-ethoxybenzylamin die nachstehenden Verbindungen

4-[4-(3-Chlor-4-ethoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure,

10 3-[4-(3-Chlor-4-ethoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure,

5-[4-(3-Chlor-4-ethoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure,

15 7-[4-(3-Chlor-4-ethoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure,

20 2-[4-[4-(3-Chlor-4-ethoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäure,

4-[4-(3-Chlor-4-ethoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure,

25 4-[4-(3-Chlor-4-ethoxybenzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure, F. 185-187°;

4-[4-(3-Chlor-4-ethoxybenzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-phenylessigsäure.

30

Analog erhält man durch Umsetzung mit 3-Chlor-4-isopropoxybenzylamin die nachstehenden Verbindungen

35 4-[4-(3-Chlor-4-isopropoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure,

3-[4-(3-Chlor-4-isopropoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-propionsäure,

5 5-[4-(3-Chlor-4-isopropoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-valeriansäure, Ethanolaminsalz, F. 130°;

7-[4-(3-Chlor-4-isopropoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-heptansäure,

10 2-[4-[4-(3-Chlor-4-isopropoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäure,

4-[4-(3-Chlor-4-isopropoxybenzylamino)-benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure,

15 4-[4-(3-Chlor-4-isopropoxybenzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-benzoesäure, F. 240-241°;

20 4-[4-(3-Chlor-4-isopropoxybenzylamino)-[1]benzothieno-[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]-phenylessigsäure.

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

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.

15

Beispiel C: Lösung

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.

20

25

Beispiel D: Salbe

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

30

Beispiel E: Tabletten

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.

35

82
29

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

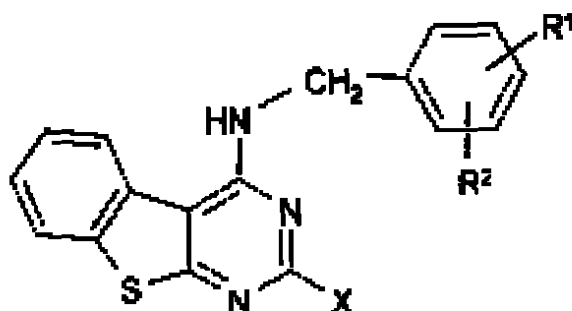
- 15 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

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 eines Penis-hochspezifischen PDE V - Inhibitors, oder eines physiologisch unbedenklichen Salzes und/oder Solvates, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von erektiler Dysfunktion bei Männern ohne durch PDE V Inhibitoren hervorgerufene Kreislaufnebenwirkungen.
2. Verwendung nach Anspruch 1, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von erektiler Dysfunktion bei Männern ohne durch PDE V - Inhibitoren hervorgerufene Kreislaufnebenwirkungen, insbesondere bei gleichzeitiger Gabe von Vasodilatoren, die über das NO-cGMP-System wirken.
3. Verwendung nach Anspruch 3, wobei die Vasodilatoren aus der Gruppe der Nitratverbindungen ausgewählt sind.
4. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der PDE V - Inhibitor eine Verbindung der Formel I ist



worin

R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, OH oder Hal,

R^1 und R^2 zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen, $-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ oder $-O-CH_2-CH_2-O-$,

X einfach durch R^7 substituiertes R^4 , R^5 oder R^6 ,

8x
81

- R⁴** lineares oder verzweigtes Alkyl mit 1-10 C-Atomen, worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch -CH=CH- Gruppen ersetzt sein können,
- 5 **R⁵** Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl mit 5-12 C-Atomen,
- R⁶** Phenyl oder Phenylmethyl,
- R⁷** COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂ oder CN,
- 10 **A** Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen und
- Hal** F, Cl, Br oder I
- bedeuten.
- 15
5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der PDE V - Inhibitor ausgewählt ist aus der Gruppe
- 20 (a) 3-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-propionsäure;
- (b) 4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-buttersäure;
- 25 (c) 7-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
- (d) 7-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-heptansäure;
- 30 (e) 5-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-valeriansäure;
- 35 (f) 2-[4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexyl-1-yl]-essigsäure;

(g) 4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure;

5

(h) 4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-benzoesäure;

(i) 4-[4-(3,4-Methylenedioxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-phenyllessigsäure;

10

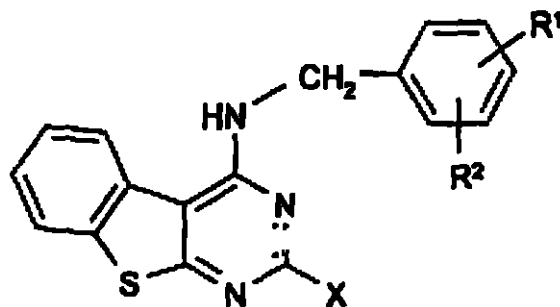
(k) 4-[4-(3-Chlor-4-methoxy-benzylamino)-benzo[4,5]thieno-[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]-cyclohexancarbonsäure, Ethanolaminsalz;

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate.

15

5. Verbindungen der Formel I

20



I

worin

25

R^1, R^2 jeweils unabhängig voneinander H, A, OA, OH oder Hal,

30

R^1 und R^2 zusammen auch Alkylen mit 3-5 C-Atomen,
-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -O-CH₂-O- oder
-O-CH₂-CH₂-O-,

X einfach durch R^7 substituiertes R^4 , R^5 oder R^6 ,

35

R^4 lineares oder verzweigtes Alkylen mit 1-10 C-Atomen,
worin eine oder zwei CH₂-Gruppen durch -CH=CH-
Gruppen ersetzt sein können,

R⁵ Cycloalkyl oder Cycloalkylalkylen mit 5-12 C-Atomen,

R⁶ Phenyl oder Phenylmethyl,

5 **R⁷** COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂ oder CN,

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen und

Hal F, Cl, Br oder I

10

bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate,
als Penis-hochspezifische PDE V - Inhibitoren.

15

7. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens einen Penis-hochspezifischen PDE V - Inhibitor, oder eines physiologisch unbedenklichen Salzes und/oder Solvates, zur Behandlung von erektiler Dysfunktion bei Männern ohne durch PDE V - Inhibitoren hervorgerufene Kreislaufnebenwirkungen.

20

8. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 7, enthaltend mindestens einen Penis-hochspezifischen PDE V - Inhibitor der Formel I gemäß Anspruch 6, oder eines physiologisch unbedenklichen Salzes und/oder Solvates, zur Behandlung von erektiler Dysfunktion bei Männern ohne durch PDE V - Inhibitoren hervorgerufene Kreislaufnebenwirkungen.

25

30

35

Zusammenfassung

5 Verwendung eines Penis-hochspezifischen PDE V - Inhibitors, oder
eines physiologisch unbedenklichen Salzes und/oder Solvates, zur
Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von erektiler Dys-
funktion bei Männern ohne durch PDE V Inhibitoren hervorgerufene
Kreislaufnebenwirkungen, insbesondere bei gleichzeitiger Gabe von
Vasodilatoren, die über das NO-cGMP-System wirken.

10



15

20



25



30

35

CSLO 726-801-022-2