

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2003 -3246

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **29.05.2002**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **31.05.2001**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/0101932**

(33) Země priority: **SE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18.02.2004**
(Věstník č. 2/2004)

(86) PCT číslo: **PCT/SE2002/001033**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO2002/096428**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/519

A 61 K 31/194

A 61 K 45/00

A 61 K 38/55

A 61 P 7/02

A 61 P 9/10

(71) Přihlašovatel:

ASTRAZENECA AB, Södertälje, SE;

(72) Původce:

Dixon John, Loughborough, GB;

Humphries Robert, Loughborough, GB;

Nicol Alexander, Loughborough, GB;

(74) Zástupce:

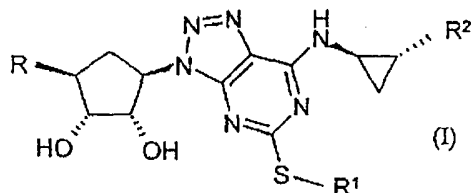
Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Farmaceutická kompozice obsahující antagonistu
receptoru P2T a další antitrombotické činidlo a
její použití při léčení trombózy**

(57) Anotace:

Popisují se nové farmaceutické kompozice a jejich použití při antitrombotické léčbě. Kompozice obsahují sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelný derivát a další antitrombotické činidlo nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát.



Farmaceutická kompozice obsahující antagonistu receptoru P_{2T} a další antitrombotické činidlo a její použití při léčení trombózy

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká farmaceutické kompozice obsahující antagonistu receptoru P_{2T} ($P2Y_{12}$) a další antitrombotické činidlo a jejího použití při léčení a prevenci trombózy.

Dosavadní stav techniky

Hlubší pochopení mechanismu trombózy a její léčby vedlo k polyfarmakologickému antitrombotickému přístupu využívajícímu činidla proti agregaci krevních destiček, antikoagulanty a fibrinolytická činidla v kombinaci vhodné k akutní léčbě nebo sekundární prevenci. Mezi příklady používaných antitrombotických sloučenin patří činidla proti agregaci krevních destiček, jako je aspirin, clopidogrel, ticlopidin, dipyridamol, antagonisté GPIIb/IIIa; antikoagulační činidla, jako jsou inhibitory thrombinu, warfarin, inhibitory faktoru Xa, heparin a nízkomolekulární hepariny; a fibrinolytická činidla, včetně streptokinázy, aktivátoru tkáňového plasminogenu (tPA) a tenecteplázy.

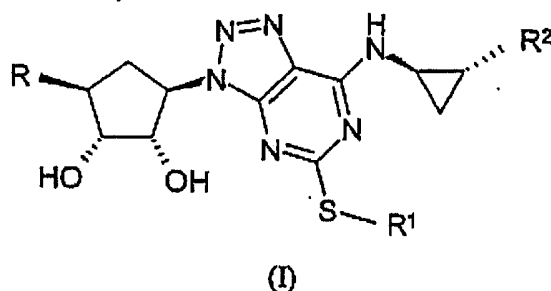
Mezinárodní patentová přihláška WO 97/29753 popisuje farmaceutickou kompozici obsahující clopidogrel a aspirin. Mezinárodní patentová přihláška WO 00/53264 popisuje způsob léčení trombózy pomocí podávání kombinace inhibitoru faktoru Xa a sloučeniny vybrané ze skupiny, kterou tvoří aspirin, tPA, antagonist GPIIb/IIIa, nízkomolekulární heparin a heparin. Mezinárodní patentová přihláška WO 00/64470 popisuje farmaceutickou kompozici obsahující nízkomolekulární inhibitor trombinu a nízkomolekulární inhibitor trombinu ve formě předléčiva.

Ačkoli došlo v této oblasti k jistému pokroku, mají existující antitrombotická činidla a jejich kompozice značné nedostatky, a to v tom, že nebylo stále dosaženo optimálního vztahu mezi farmakodynamickým nebezpečím:účinkem (antitrombotickým:anti-hemostatickým). Existuje tedy stále potřeba nalézt účinnější antitrombotickou léčbu.

Mezinárodní patentová přihláška WO 9905143 obecně popisuje skupinu triazolo[4,5-d]pyrimidinových sloučenin, které mají aktivitu jako antagonisté P_{2T} (také známé jako $P2Y_{12}$, $P2Y_{ADP}$ nebo $P2T_{AC}$). V nedávné době byla popsána nová třída přímých (tedy nikoli předléčiva) antagonistů receptoru P_{2T} , která poskytuje značná zlepšení oproti antitrombotickým činidlům. Mezinárodní patentová přihláška WO 0034283 popisuje nové „přímé“ antagonisty receptoru P_{2T} , včetně sloučenin obecného vzorce I popsanych níže. Tyto sloučeniny se mohou použít při jakémkoli stavu, při kterém je zahrnuta aktivace destiček nebo jejich agregace. Sloučeniny mohou tedy působit jako antitrombotická činidla a mohou se použít při primární a sekundární prevenci a léčbě trombotických komplikací.

Podstata vynálezu

Nyní bylo překvapivě zjištěno, že podávání sloučenin obecného vzorce I:



kde:

R je skupina CH_2OH nebo skupina $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$;

R^1 je alkylová skupina obsahující 3 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituovaná třemi atomy halogenu;

R^2 je fenylová skupina nebo 3,4-difluorfenylová skupina;

nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí

a dalšího antitrombotického činidla nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu, poskytuje značné zlepšení oproti současně dostupné kombinované antitrombotické léčbě.

Kombinované podávání sloučeniny obecného vzorce I nebo jejího farmaceuticky přijatelného derivátu a dalšího antitrombotického činidla nebo jeho farmaceuticky přijatelného derivátu, se tedy může použít při léčení a prevenci trombózy, zejména při léčení trombotických komplikací atherosklerotického onemocnění a jeho intervenci.

Prvním aspektem podle předkládaného vynálezu je tedy souprava která obsahuje tyto části:

(a) sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelný derivát (složka a); a

(b) další antitrombotické činidlo nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát (složka b);

kdy složky (a) a (b) jsou každá ve formě (která může být stejná nebo různá), která je vhodná pro podávání ve vzájemném spojení.

Farmaceuticky přijatelné deriváty sloučeniny obecného vzorce I a dalšího antitrombotického činidla zahrnují soli (například

farmaceuticky přijatelné netoxické organické nebo anorganické kyselé adiční soli (jako jsou soli kyseliny chlorovodíkové, kyseliny bromovodíkové, kyseliny dusičné, kyseliny sírové nebo kyseliny octové)), solváty a solváty solí.

Pokud je přítomen více, než jeden prostředek obsahující sloučeninu obecného vzorce I nebo jiné antitrombotické činidlo, například za účelem poskytnutí opakované dávky, mohou být tyto prostředky stejné nebo mohou být různé ve smyslu dávky, chemického složení a/nebo fyzické formy.

R¹ je s výhodou n-propylová skupina, 3,3,3-trifluorpropylová skupina nebo n-butylová skupina.

S výhodou je další antitrombotické činidlo vybrané ze skupiny, kterou tvoří činidla proti agregaci krevních destiček, anti-koagulační činidla, fibrinolytická činidla a jakékoli jejich kombinace.

Výhodněji je další antitrombotické činidlo vybráno ze skupiny, kterou tvoří aspirin, clopidogrel, ticlopidin, dipyridamol, antagonisty GPIIb/IIIa, přímý inhibitor trombinu, předléčivo přímého inhibitoru trombinu, warfarin, inhibitor faktoru Xa, heparin, nízkomolekulární heparin, aktivátor tkáňového plasminogenu, tenectepláza nebo jakákoli jejich kombinace, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady.

Vhodným příkladem přímého inhibitoru trombinu je melagatran (WO 94/29336). Vhodnými příklady předléčiva přímého inhibitoru trombinu jsou látky popsané v mezinárodní patentové přihlášce WO 97/23499 a zejména v příkladu 17 této přihlášky. V příkladu 17 Mezinárodní patentové přihlášky WO 97/23499 je uvedena látka H 376/95, což je EtO₂-C-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pab-OH, kde Cgl je cyklohexylglycinylová skupina, Aze je (S)azetidin-2-karbonylo-

vá skupina a Pab je para-amidinobenzylaminoskupina a OH nahrazuje jeden z atomů vodíku amidinoskupiny v Pab.

Podle předkládaného vynálezu sloučenina obecného vzorce I, další antitrombotické činidlo a deriváty obou těchto látek, se mohou podávat perorálně, nitrožilně, subkutánně, bukálně, rektálně, dermálně, nasálně, tracheálně, bronchiálně, topicky, nebo pomocí inhalace do plic. Výhodnými způsoby podávání jsou systémové způsoby. Pro sloučeniny obecného vzorce I a jejich deriváty je výhodný perorální způsob podávání. Pro další antitrombotické činidlo a jeho deriváty jsou výhodnými způsoby podávání perorální způsob nebo v případě nefrakcionovaných nízkomolekulárních heparinů, určitých přímých inhibitorů trombinu a fibrinolytických činidel, nitrožilní a subkutánní způsob podávání.

Posloupnost, v jaké se kompozice obsahující sloučeninu obecného vzorce I a další antitrombotické činidlo mohou podávat (tj. zda a kdy proběhne postupné, oddělené a/nebo současné podávání), může určit lékař nebo odborník pracující v této oblasti. Poloupnost může například záviset na mnoha faktorech, jako je to, zda je nebo není možné kdykoli během léčby jeden nebo další z prostředků pacientovi podávat z praktických důvodů (například je osoba v bezvědomí a není tedy možné podávat léky perorálně).

Příslušné kompozice obsahující sloučeninu obecného vzorce I a/nebo další antitrombotické činidlo, se mohou podávat postupně, odděleně, a/nebo současně, v průběhu léčby příslušného onemocnění, kdy toto onemocnění může být akutní nebo chronické.

S výhodou se oba prostředky podávají (popřípadě opakovaně) časově dostatečně blízko za sebou, aby se dosáhlo u pacienta

výhodného účinku, který je vyšší při léčbě příslušného onemocnění, než když se každý z obou prostředků podává (popřípadě opakovaně) samotný, v nepřítomnosti druhého prostředku při stejném průběhu léčby. Určení toho, zda kombinace poskytla výhodnější účinek v průběhu léčby příslušného onemocnění, bude záviset na onemocnění, které se má léčit nebo kterému se má předcházet, ale může je rutinně provést odborník pracující v této oblasti.

Alternativně se může jedna nebo další z obou složek kompozice podávat (popřípadě opakovaně) před, po a/nebo současně s podáváním další složky. Jednotlivé dávky sloučeniny obecného vzorce I a dalšího antitrombotického činidla se mohou použít v průběhu 48 hodin (například 24 hodin).

Při léčení onemocnění savců, a zejména člověka, se může sloučenina obecného vzorce I, další antitrombotické činidlo a jejich deriváty, podávat samostatně, ale obecně se bude podávat jako farmaceutická kompozice ve směsi s farmaceutikou přijatelným adjuvantem, ředidlem nebo nosičem, které mohou být vybrány s ohledem na předpokládaný způsob podávání a podle běžné farmaceutické praxe.

Podle předkládaného vynálezu se může při medicíně léčbě, zvláště při léčení trombózy, použít souprava obsahující části. Odborníkům v této oblasti bude zřejmé, že se léčbou trombózy rozumí léčba a prevence trombotických komplikací aterosklerotického onemocnění a jeho intervence, jako je fibrinolýza, endarterektomie nebo perkutánní transluminální koronární revascularizace (PTCR), včetně perkutánní transluminální koronární angioplastiky (PTCA) se stentem nebo bez stentu, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady. Trombotické komplikace aterosklerotického onemocnění zahrnují akutní koronární

syndrom (zahrnující akutní infarkt myokardu s nebo bez zvýšení ST a nestabilní angina) a trombotická mrtvice, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady.

Dalším aspektem podle předkládaného vynálezu je způsob léčení trombózy (například trombotických komplikací aterosklerotického onemocnění a jeho intervence, jako je jako je fibrinolýza, endarterektomie nebo perkutánní transluminální koronární revascularizace (PTCR), včetně perkutánní transluminální koronární angioplastiky (PTCA) se stentem nebo bez stentu, kdy způsob zahrnuje použití soupravy pro podávání terapeuticky účinného množství receptoru P_{2T} a dalšího antitrombotického činidla pacientovi trpícímu nebo náchylnému k takovému onemocnění.

Aby nedošlo k pochybnostem, znamená termín „léčba“ terapeutickou a/nebo profylaktickou léčbu.

Podle dalšího aspektu předkládaný vynález poskytuje způsob přípravy soupravy uvedené výše, která sestává z uvedení sloučeniny obecného vzorce I do spojení s dalším antitrombotickým činidlem čímž se získají dvě složky vhodné pro vzájemné kombinované podávání. Uvedením dvou složek do spojení se rozumí, že sloučenina obecného vzorce I a další antitrombotické činidlo mohou být:

- i) baleny a prodávány jako oddělené prostředky, které se postupně použijí ve spojení při kombinované léčbě; nebo
- ii) baleny a prezentovány společně jako oddělené složky v kombinovaném balení pro použití ve vzájemném spojení při kombinované léčbě.

Předkládaný vynález se dále týká soupravy obsahující:

(1) sloučeninu obecného vzorce I a další antitrombotické činidlo definované podle předkládaného vynálezu; společně s

(2) návodem pro použití složek ve vzájemném spojení.

Předkládaný vynález se dále týká použití sloučeniny obecného vzorce I nebo jejího farmaceuticky přijatelného derivátu při přípravě soupravy pro léčení trombózy.

Sloučenina obecného vzorce I a další antitrombotické činidlo definované podle předkládaného vynálezu mohou být také společně formulovány do formy kombinovaného přípravku (tj. přítomny jako jeden prostředek obsahující sloučeninu obecného vzorce I a další antitrombotické činidlo).

Dalším aspektem podle předkládaného vynálezu je tedy farmaceutická kompozice obsahující:

(a) sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelný derivát; a

(b) další antitrombotické činidlo nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát; ve směsi s farmaceuticky přijatelným adjuvan-tem, ředidlem nebo nosičem.

R^1 je s výhodou n-propylová skupina, 3,3,3-trifluorpropylová skupina nebo n-butylová skupina.

Další antitrombotické činidlo je vybráno ze skupiny, kterou tvoří činidla proti agregaci krevních destiček, antikoagulační činidla, fibrinolytická činidla a jakékoli jejich kombinace.

Výhodněji je další antitrombotické činidlo vybráno ze skupiny, kterou tvoří aspirin, clopidogrel, ticlopidin, dipyridamol, antagonist GPIIb/IIIa, přímý inhibitor trombinu, předléčivo přímého inhibitoru trombinu, warfarin, inhibitor faktoru Xa,

heparin, nízkomolekulární heparin, aktivátor tkáňového plasminogenu, tenectepláza nebo jakákoli jejich kombinace.

Vhodným příkladem přímého inhibitoru trombinu je melagatran (WO 94/29336). Vhodným příkladem předléčiva přímého inhibitoru trombinu je $\text{EtO}_2\text{-C-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab-OH}$ (WO 97/23499).

Předkládaný vynález poskytuje farmaceutickou kompozici obsahující:

(a) sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelný derivát; a

(b) další antitrombotické činidlo nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát; ve směsi s farmaceuticky přijatelným adjuvancem, ředidlem nebo nosičem;

pro použití při medicíně, zejména při léčbě trombózy.

Předkládaný vynález dále poskytuje způsob léčení trombózy, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství farmaceutické kompozice obsahující:

(a) sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelný derivát; a

(b) další antitrombotické činidlo nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát; ve směsi s farmaceuticky přijatelným adjuvancem, ředidlem nebo nosičem;

pacientovi trpícímu nebo ohroženému takovým onemocněním.

V dalším aspektu se předkládaný vynález týká způsobu přípravy farmaceutické kompozice, který zahrnuje smísení sloučeniny obecného vzorce I s dalším antitrombotickým činidlem.

Předkládaný vynález se dále týká použití farmaceutické kompozice definované výše při přípravě léčiva pro léčbu trombózy.

Další aspekt podle předkládaného vynálezu se týká použití:

(a) farmaceutické kompozice obsahující sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelný derivát, ve směsi s farmaceuticky přijatelným adjuvantem, ředidlem nebo nosičem;
a

(b) farmaceutické kompozice obsahující další antitrombotické činidlo nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát, ve směsi s farmaceuticky přijatelným adjuvantem, ředidlem nebo nosičem,
při léčení, zejména při léčení trombózy.

V dalším aspektu se předkládaný vynález týká způsobu léčení trombózy, který zahrnuje podávání

(a) farmaceutické kompozice obsahující sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelný derivát, ve směsi s farmaceuticky přijatelným adjuvantem, ředidlem nebo nosičem;
a

(b) farmaceutické kompozice obsahující další antitrombotické činidlo nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát, ve směsi s farmaceuticky přijatelným adjuvantem, ředidlem nebo nosičem,
pacientovi trpícímu nebo ohroženému takovým onemocněním.

R^1 je s výhodou n-propylová skupina, 3,3,3-trifluorpropylová skupina nebo n-butylová skupina.

Další antitrombotické činidlo je s výhodou vybráno ze skupiny, kterou tvoří činidla proti agregaci krevních destiček,

antikoagulační činidla, fibrinolytická činidla a jakékoli jejich kombinace.

Výhodněji je další antitrombotické činidlo vybráno ze skupiny, kterou tvoří aspirin, clopidogrel, ticlopidin, dipyridamol, antagonist GPIIb/IIIa, přímý inhibitor trombinu, předléčivo přímého inhibitoru trombinu, warfarin, inhibitor faktoru Xa, heparin, nízkomolekulární heparin, aktivátor tkáňového plasminogenu, tenectepláza nebo jakákoli jejich kombinace.

Vhodným příkladem přímého inhibitoru trombinu je melagatran (WO 94/29336). Vhodným příkladem předléčiva přímého inhibitoru trombinu je $\text{EtO}_2\text{-C-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab-OH}$ (WO 97/23499).

V dalším aspektu se předkládaný vynález týká použití sloučeniny obecného vzorce I nebo jejího farmaceuticky přijatelného derivátu při výrobě léčiva pro použití v kombinaci s dalším antitrombotickým činidlem při léčení trombózy.

Vhodné formulace pro podávání sloučeniny obecného vzorce I jsou odborníkům pracujícím v této oblasti známe a zahrnují ty, které jsou popsány v Mezinárodní patentové přihlášce WO 0034283.

Vhodné formulace pro podávání dalšího antitrombotického činidla jsou popsány v literatuře, například, pokud je dalším antitrombotickým činidlem melagatran, nebo předléčivo melagatranu, vhodné formulace jsou mimo jiné popsány v Mezinárodních patentových přihláškách WO 94/29336, WO 96/14084, WO 96/16671, WO 97/23499, WO 97/39770, WO 97/45138, WO 98/16252, WO 99/27912, WO 99/27913, WO 00/13672 a WO 00/12043. Jinak mohou odborníci pracující v této oblasti připravit vhodné prostředky za použití rutinních postupů.

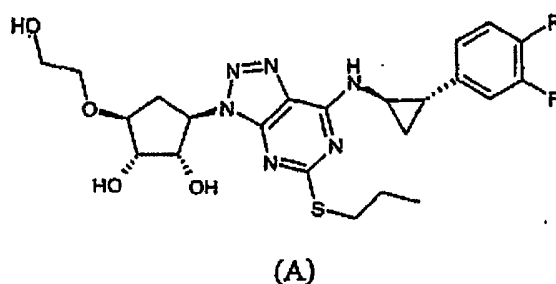
Vhodné dávky sloučeniny obecného vzorce I, dalšího antitrombotického činidla a jejich derivátů může určit lékař nebo jiný odborník pracující v této oblasti a záleží na pacientovi, který se má léčit a také na použité sloučenině. Příslušné dávky jsou diskutovány v dokumentech o stavu techniky uvedených podle předkládaného vynálezu týkajících se sloučenin obecného vzorce I a dalších antitrombotických činidel.

V případě sloučeniny obecného vzorce I jsou vhodné dávky aktivní sloučeniny při terapeutické léčbě a/nebo profylaxi savců, zejména člověka, takové, které poskytují průměrnou koncentraci v plasmě až $10 \mu\text{mol/l}$, například v rozmezí 0,001 až $10 \mu\text{mol/l}$ během léčby odpovídajícího onemocnění. V každém případě bude lékař nebo jiný odborník v této oblasti schopen určit akutní dávku, která bude nejvhodnější pro konkrétního pacienta, a bude se samozřejmě měnit podle onemocnění, které se má léčit, a také podle věku, hmotnosti, pohlaví a odezvy konkrétního léčeného pacienta. Výše uvedené dávkování je uvedeno pouze jako příklad průměrného případu. Samozřejmě mohou existovat jednotlivé případy, při kterých bude vhodné vyšší nebo nižší dávkování, než je uvedeno v dávkovacím rozmezí a také tyto případy jsou součástí podle předkládaného vynálezu.

Farmaceutické kompozice podle předkládaného vynálezu mohou obvykle obsahovat různé další složky, které jsou odborníkům v této oblasti známe, například konzervační látky, stabilizátory, činidla regulující viskozitu, emulgační činidla nebo pufry. Farmaceutické kompozice podle předkládaného vynálezu budou tedy typicky obsahovat celkové množství (a) sloučeniny obecného vzorce I a (b) dalšího antitrombotického činidla (aktivních složek) v rozmezí 0,05 až 99 % hmotnostních, výhodněji v rozmezí 0,10 až 70 % hmotnostních, a ještě výhodněji 0,10 až

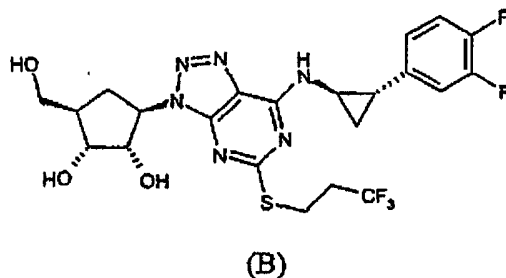
50 % hmotnostních, kdy všechny procentuální hodnoty jsou vztaženy k celkové hmotnosti kompozice.

Podle dalšího aspektu předkládaný vynález poskytuje sloučeninu obecného vzorce I, kterou je sloučenina (A):



v kombinaci s činidlem vybraným ze skupiny, kterou tvoří aspirin, clopidogrel, ticlopidin, dipyridamol, antagonist GPIIb/IIIa, přímý inhibitor thrombinu, předléčivo přímého inhibitoru trombinu, warfarin, inhibitor faktoru Xa, heparin, nízkomolekulární heparin, aktivátor tkáňového plasminogenu, tenectepláza, nebo jakákoli jejich kombinace.

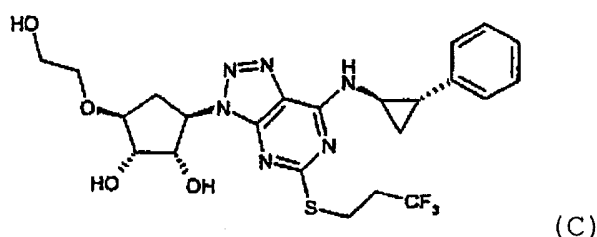
Podle dalšího aspektu předkládaný vynález poskytuje sloučeninu obecného vzorce I, kterou je sloučenina (B):



v kombinaci s činidlem vybraným ze skupiny, kterou tvoří aspirin, clopidogrel, ticlopidin, dipyridamol, antagonist GPIIb/IIIa, přímý inhibitor thrombinu, předléčivo přímého inhibitoru trombinu, warfarin, inhibitor faktoru Xa, heparin,

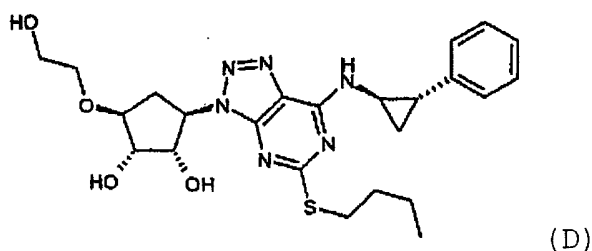
nízkomolekulární heparin, aktivátor tkáňového plasminogenu, tenectepláza, nebo jakákoli jejich kombinace.

Podle dalšího aspektu předkládaný vynález poskytuje sloučeninu obecného vzorce I, kterou je sloučenina (C):



v kombinaci s činidlem vybraným ze skupiny, kterou tvoří aspirin, clopidogrel, ticlopidin, dipyridamol, antagonist GPIIb/IIIa, přímý inhibitor thrombinu, předléčivo přímého inhibitoru trombinu, warfarin, inhibitor faktoru Xa, heparin, nízkomolekulární heparin, aktivátor tkáňového plasminogenu, tenectepláza, nebo jakákoli jejich kombinace.

Podle dalšího aspektu předkládaný vynález poskytuje sloučeninu obecného vzorce I, kterou je sloučenina (D):



v kombinaci s činidlem vybraným ze skupiny, kterou tvoří aspirin, clopidogrel, ticlopidin, dipyridamol, antagonist GPIIb/IIIa, přímý inhibitor thrombinu, předléčivo přímého inhibitoru trombinu, warfarin, inhibitor faktoru Xa, heparin, nízkomolekulární heparin, aktivátor tkáňového plasminogenu, tenectepláza, nebo jakákoli jejich kombinace.

Příklady provedení vynálezu

Model trombózy stehenní tepny psů - sloučenina A a aspirin

Sloučenina vzorce A definovaná výše se použije v kombinaci s aspirinem na psím modelu trombózy stehenní tepny za účelem určení, zda kombinace antagonisty receptoru P_{2T} a předběžné léčby aspirinem může zlepšit léčebný profil ve srovnání s účinkem každého z činidel použitého samostatně.

Výsledky pokusů jsou zřejmé z obrázku 1, ze kterého je zřejmý (ačkoli nikoli statisticky významný) trend zvýšení antitrombotické účinnosti (testováno pomocí dávky (ID_{50}) postřebné pro dosažení 50% inhibice trombózy) sloučeniny vzorce A při podávání v kombinaci s aspirinem.

Zkratky:

ADP = adenosindifosfát

antagonista GPIIb/IIIa = antagonista glykoproteinu IIb/IIIa

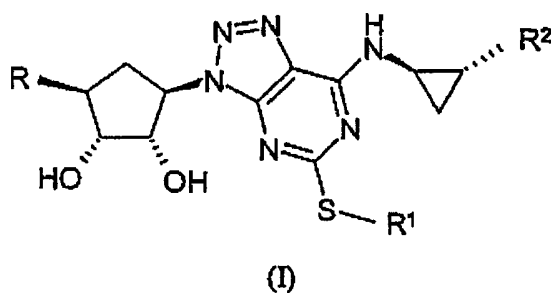
PTCR = perkutánní transluminální koronární revaskularizace

PTCA = perkutánní transluminální koronární angioplastika

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Souprava, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e s e s t á v á
z následujících částí:

(a) sloučenina obecného vzorce I



kde:

R je skupina CH_2OH nebo skupina $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$;

R^1 je alkylová skupina obsahující 3 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituovaná třemi atomy halogenu;

R^2 je fenylová skupina nebo 3,4-difluorfenylová skupina;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, - složka a;

a další antitrombotické činidlo nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát - složka b;

kde složky (a) a (b) jsou každá ve formě, která je vhodná pro podávání ve vzájemné kombinaci a tyto formy mohou být stejné nebo různé.

2. Souprava podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že R^1 je n-propylová skupina, 3,3,3-trifluorpropylová skupina
nebo n-butylová skupina.

3. Souprava podle nároku 1 nebo nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že antitrombotické činidlo je vybráno ze skupiny, kterou tvoří činidla proti agregaci krevních destiček, antikoagulační činidla, fibrinolytická činidla a jakékoli jejich kombinace.

4. Souprava podle kteréhokoli z nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že antitrombotické činidlo je vybráno ze skupiny, kterou tvoří aspirin, clopidogrel, ticlopidin, dipyridamol, antagonist GPIIb/IIIa, přímý inhibitor trombinu, předléčivo přímého inhibitoru trombinu, warfarin, inhibitor faktoru Xa, heparin, nízkomolekulární heparin, aktivátor tkáňového plasminogenu, tenectepláza nebo jakákoli jejich kombinace.

5. Souprava podle kteréhokoli z nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že antitrombotickým činidlem je přímý inhibitor trombinu a/nebo předléčivo přímého inhibitoru trombinu.

6. Souprava podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že inhibitorem trombinu je melagatran.

7. Souprava podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že přímým inhibitorem trombinu je $\text{EtO}_2\text{-C-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab-OH}$.

8. Souprava podle kteréhokoli z nároků 1 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že složky (a) a (b) jsou vhodné pro následné, oddělené a/nebo současné podávání.

9. Souprava podle kteréhokoli z nároků 1 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použije při medicínální léčbě.

10. Souprava podle kteréhokoli z nároků 1 až 7, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že se použije při léčení trombózy.

11. Způsob léčení trombózy, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje použití soupravy podle kteréhokoli z nároků 1 až 7, pro podávání terapeuticky účinného množství antagonisty receptoru P_{2T} a dalšího antitrombotického činidla pacientovi trpícímu nebo náchylnému k takovému onemocnění.

12. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle kteréhokoli z nároků 1 až 11 nebo jejího farmaceuticky přijatelného derivátu pro výrobu soupravy pro léčení trombózy.

13. Farmaceutická kompozice, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje:

(a) sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelný derivát; a

(b) další antitrombotické činidlo nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát;

ve směsi s farmaceuticky přijatelným adjuvantem, ředidlem nebo nosičem.

14. Farmaceutická kompozice podle nároku 13, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že R^1 je n-propylová skupina, 3,3,3-trifluorpropylová skupina nebo n-butylová skupina.

15. Farmaceutická kompozice podle nároku 13 nebo 14, v y z n a č u j í c í s e t í m , že antitrombotické činidlo je vybráno ze skupiny, kterou tvoří činidla proti agregaci krevních destiček, antikoagulační činidla, fibrinolytická činidla a jakékoli jejich kombinace.

16. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoli z nároků 13 až 15, v y z n a č u j í c í s e t í m , že antitrombotické činidlo je vybráno ze skupiny, kterou tvoří aspirin, clopidogrel, ticlopidin, dipyridamol, antagonist GPIIb/IIIa, přímý inhibitor trombinu, předléčivo přímého inhibitoru trombinu, warfarin, inhibitor faktoru Xa, heparin, nízkomolekulární heparin, aktivátor tkáňového plasminogenu, tenectepláza nebo jakákoli jejich kombinace.

17. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoli z nároků 13 až 16, v y z n a č u j í c í s e t í m , že antitrombotickým činidlem je přímý inhibitor trombinu a/nebo předléčivo přímého inhibitoru trombinu.

18. Farmaceutická kompozice podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m , že inhibitorem trombinu je melagatran.

19. Farmaceutická kompozice podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m , že přímým inhibitorem trombinu je $\text{EtO}_2\text{-C-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab-OH}$.

20. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoli z nároků 13 až 19, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použije při medicínální léčbě.

21. Farmaceutická kompozice podle kteréhokoli z nároků 13 až 19, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se použije při léčení trombózy.

22. Použití farmaceutické kompozice podle kteréhokoli z nároků 13 až 19 při výrobě léčiva pro léčení trombózy.

23. Způsob léčení trombózy, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství

farmaceutické kompozice podle kteréhokoli z nároků 13 až 19 pacientovi trpícímu nebo náchylnému k takovému onemocnění.

24. Způsob přípravy farmaceutické kompozice podle kteréhokoli z nároků 13 až 19, v y z n a č u j í c í s e t í m , že sestává ze smísení sloučeniny obecného vzorce I s dalším antitrombotickým činidlem.

25. Použití:

(a) farmaceutické kompozice obsahující sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelný derivát ve směsi s farmaceuticky přijatelným adjuvancem, ředidlem nebo nosičem, a

(b) farmaceutické kompozice obsahující další antitrombotické činidlo nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát ve směsi s farmaceuticky přijatelným adjuvancem, ředidlem nebo nosičem,

při léčení.

26. Použití:

(a) farmaceutické kompozice obsahující sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelný derivát ve směsi s farmaceuticky přijatelným adjuvancem, ředidlem nebo nosičem, a

(b) farmaceutické kompozice obsahující další antitrombotické činidlo nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát ve směsi s farmaceuticky přijatelným adjuvancem, ředidlem nebo nosičem,

při léčení trombózy.

27. Způsob léčení trombózy, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje podávání pacientovi trpícímu nebo náchylnému k takovému onemocnění:

(a) farmaceutické kompozice obsahující sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelný derivát ve směsi s farmaceuticky přijatelným adjuvantem, ředidlem nebo nosičem, a

(b) farmaceutické kompozice obsahující další antitrombotické činidlo nebo jeho farmaceuticky přijatelný derivát ve směsi s farmaceuticky přijatelným adjuvantem, ředidlem nebo nosičem.

28. Způsob podle nároku 27, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R^1 je n-propylová skupina, 3,3,3-trifluorpropylová skupina nebo n-butylová skupina.

29. Způsob podle nároku 27 nebo 28, v y z n a č u j í c í s e t í m , že antitrombotické činidlo je vybráno ze skupiny, kterou tvoří činidla proti agregaci krevních destiček, antikoagulační činidla a jakékoli jejich kombinace.

30. Způsob podle kteréhokoli z nároků 27 až 29, v y z n a č u j í c í s e t í m , že antitrombotické činidlo je vybráno ze skupiny, kterou tvoří aspirin, clopidogrel, ticlopidin, dipyridamol, antagonist GPIIb/IIIa, přímý inhibitor trombinu, předléčivo přímého inhibitoru trombinu, warfarin, inhibitor faktoru Xa, heparin, nízkomolekulární heparin, aktivátor tkáňového plasminogenu, tenectepláza nebo jakákoli jejich kombinace.

31. Způsob podle kteréhokoli z nároků 27 až 30, v y z n a č u j í c í s e t í m , že antitrombotickým činidlem je přímý

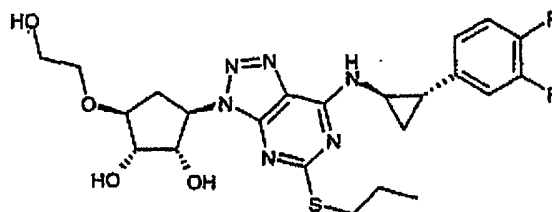
inhibitor trombinu a/nebo předléčivo přímého inhibitoru trombinu.

32. Způsob podle nároku 31, v y z n a č u j í c í s e t í m , že inhibítorem trombinu je melagatran.

33. Způsob podle nároku 31, v y z n a č u j í c í s e t í m , že přímým inhibítorem trombinu je $\text{EtO}_2\text{-C-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab-OH}$.

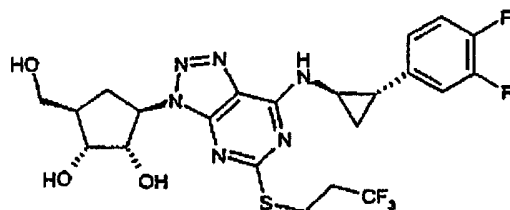
34. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 nebo jejího farmaceuticky přijatelného derivátu pro přípravu léčiva pro použití v kombinaci s dalším antitrombotickým činidlem při léčení trombózy.

35. Sloučenina obecného vzorce I, kterou je



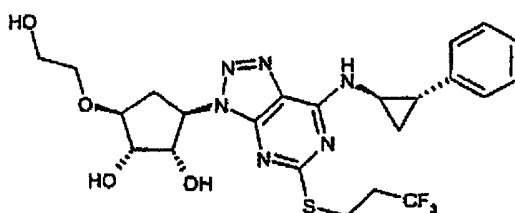
v kombinaci s činidlem vybraným ze skupiny, kterou tvoří aspirin, clopidogrel, ticlopidin, dipyridamol, antagonist GPIIb/IIIa, přímý inhibitor thrombinu, předléčivo přímého inhibitoru trombinu, warfarin, inhibitor faktoru Xa, heparin, nízkomolekulární heparin, aktivátor tkáňového plasminogenu, tenectepláza, nebo jakákoli jejich kombinace.

36. Sloučenina obecného vzorce I, kterou je



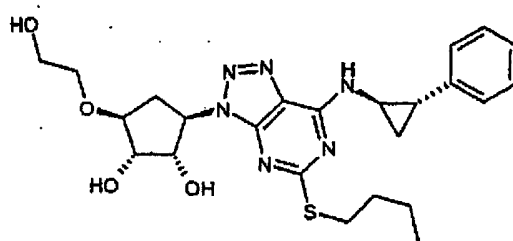
v kombinaci s činidlem vybraným ze skupiny, kterou tvoří aspirin, clopidogrel, ticlopidin, dipyridamol, antagonist GPIIb/IIIa, přímý inhibitor thrombinu, předléčivo přímého inhibitoru trombinu, warfarin, inhibitor faktoru Xa, heparin, nízkomolekulární heparin, aktivátor tkáňového plasminogenu, tenectepláza, nebo jakákoli jejich kombinace.

37. Sloučenina obecného vzorce I, kterou je



v kombinaci s činidlem vybraným ze skupiny, kterou tvoří aspirin, clopidogrel, ticlopidin, dipyridamol, antagonist GPIIb/IIIa, přímý inhibitor thrombinu, předléčivo přímého inhibitoru trombinu, warfarin, inhibitor faktoru Xa, heparin, nízkomolekulární heparin, aktivátor tkáňového plasminogenu, tenectepláza, nebo jakákoli jejich kombinace.

38. Sloučenina obecného vzorce I, kterou je



v kombinaci s činidlem vybraným ze skupiny, kterou tvoří aspirin, clopidogrel, ticlopidin, dipyridamol, antagonist GPIIb/IIIa, přímý inhibitor thrombinu, předléčivo přímého inhibitoru trombinu, warfarin, inhibitor faktoru Xa, heparin, nízkomolekulární heparin, aktivátor tkáňového plasminogenu, tenectepláza, nebo jakákoli jejich kombinace.