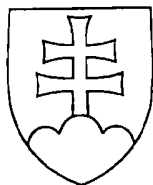


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 28. 11. 2001
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 100 63 223.8
100 63 885.6, 100 64 992.0
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 19. 12. 2000
21. 12. 2000, 23. 12. 2000
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: DE, DE, DE
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 7. 10. 2003
Vestník ÚPV SR č.: 10/2003
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: PCT/EP01/13915
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: WO02/49650

(11), (21) Číslo dokumentu:

808-2003

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7:

A61K 31/519,
A61P 9/08,
A61P 15/10

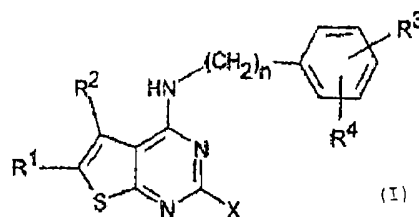
(71) Prihlasovateľ: Merck Patent GmbH, Darmstadt, DE;

(72) Pôvodca: Eggenweiler Hans-Michael, Darmstadt, DE;
Eiermann Volker, Rödermark, DE;

(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

(54) Názov: Farmaceutický prostriedok obsahujúci deriváty tienopyrimidínu a antitrombotiká, vápnikové antagonisty, prostaglandíny alebo deriváty prostaglandínu (I)

(57) Anotácia:
Farmaceutický prostriedok obsahujúci aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca (I) na výrobu medikamentu na ošetrovanie angíny, vysokého krvného tlaku, pulmonárnej hypertenzie, zlyhania spôsobeného prekrvením srdca, chronickej obštrukčnej pulmonárnej choroby, hypertrofie alebo zlyhania pravej komory srdcovej v dôsledku pľúcneho ochorenia, dextrokardiálnej nedostatočnosti, aterosklerózy, stavov zahŕňajúcich znížený priechod srdcovými cievami, periférnych vaskulárnych ochorení, mŕtvic, bronchitídy, alergickej astmy, chronickej astmy, alergického nachladnutia, glaukómu, dráždivého črevného syndrómu, nádorov, obličkovej nedostatočnosti, cirhózy pečene a na ošetrovanie ženských sexuálnych porúch.

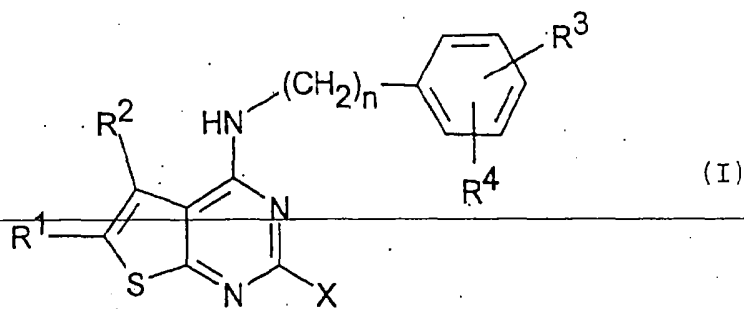


Farmaceutický prostriedok obsahujúci deriváty tienopyrimidínu a antitrombotiká, vápnikové antagonisty, prostaglandíny alebo deriváty prostaglandínu (1)

Oblasť techniky

Vynález sa týka farmaceutických prostriedkov obsahujúcich aspoň jeden inhibítor fosfodiesterázy V a/lebo jeho fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty a aspoň jedno antitrombotikum, vápnikové antagonisty, prostaglandíny alebo deriváty prostaglandínu.

Vynález sa týka najmä farmaceutických prostriedkov obsahujúcich aspoň jednu zlúčeninu obecného vzorca I



kde znamená

- R^1, R^2 na seba nezávisle atóm vodíku, skupinu A lebo atóm Hal, pričom jeden zo symbolov R^1, R^2 vždy neznamená atóm vodíka, alebo
- R^1, R^2 spolu dohromady tiež skupinu alkylénovú s 3 a 5 atómami uhlíka,
- R^3, R^4 na seba nezávisle atóm vodíka, skupinu A, OA, OH alebo atóm Hal alebo
- R^3, R^4 spolu dohromady tiež skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami uhlíka, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ lebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,

X	skupinu R ⁵ alebo R ⁶ vždy monosubstituovanú skupinou R ⁷ ,
R ⁵	lineárnu alebo rozvetvenú skupinu alkylénovú s 1 až 10 atómmi uhlíka, v ktorej jedna alebo dve metylénové skupiny môžu byť nahradené -CH=CH- alebo skupinou -C ₆ H ₄ -(CH ₂) _m -,
R ⁶	cykloalkylalkylénovú skupinu so 6 až 12 atómmi uhlíka,
R ⁷	skupinu COOH, COOA, CONH ₂ , CONHA, CON(A) ₂ lebo CN,
A	alkylovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka,
Hal	atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu a
m	1 alebo 2,
n	0, 1, 2 alebo 3,

a/lebo jej fyziologicky prijateľné soli a/lebo solváty a

- a) aspoň jedno antitrombotikum,
- b) aspoň jeden vápnikový antagonist,
- c) aspoň jeden prostaglandín alebo derivát prostaglandínu.

Vynález sa ďalej týka použitia prostriedku podľa vynálezu ~~pre prípravu liečiv pre ošetrovanie angíny, vysokého krvného tlaku, vysokého pulmonárneho tlaku, zlyhania spôsobeného prekrvením srdca (CHF), chronickej obštrukčnej pulmonárnej choroby (COPD), hypertrofie alebo zlyhania pravej komory srdcovej dôsledkom pľúcneho ochorenia, dextrokardiálnej nedostatočnosti, aterosklerózy, stavov zahŕňajúcich znížený priechod srdcovými cievami, periférálnych vaskulárnych chorôb, mŕtvic, bronchitídy, alergického astma, chronického astma, alergického nachladnutia, glaukómu, dráždivého črevného syndrómu, nádorov, ľadvinovej nedostatočnosti, cirhózy pečene a na ošetrovanie ženských sexuálnych porúch.~~

Doterajší stav techniky

Farmaceutické prostriedky, obsahujúce iné inhibítory fosfodiesterázy V (PDE V) spolu s ďalšou účinnou látkou sú opísané vo svetovom patentovom spise číslo WO 00/15639.

Zlúčeniny obecného vzorca I sú opísané vo svetovom patentovom spise číslo WO 99/28325. Deriváty pyrimidínu sú opísané napríklad v európskom patentovom spise číslo EP 201188 a vo svetovom patentovom spise číslo WO 93/06104. Použitie iných inhibítorov PDE-V je opísané napríklad vo svetovom patentovom spise číslo WO 94/28902.

Farmaceutické prostriedky, obsahujúce iné inhibítory fosfodiesterázy V (PDE V) spolu s vápnikovými antagonistami (t.j. s blokátormi vápnikových kanálikov, sú opísané vo svetovom patentovom spise číslo WO 00/15639.

Farmaceutické prostriedky, obsahujúce iné inhibítory fosfodiesterázy V (PDE V) spolu s prostaglandínom alebo s derivátmi prostaglandínu, sú opísané vo svetovom patentovom spise číslo WO 00/15228 a WO 00/15639.

Použitie (iných) inhibítorov fosfodiesterázy IV alebo V spolu s prostaglandínom alebo s derivátmi prostaglandínu pre lokálne ošetrovanie erekčnej dysfunkcie je opísané vo svetovom patentovom spise číslo WO 99/21558.

R.T. Schermuly a kol. (American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 160, str. 1500 až 1506, 1999)

popisuje terapeutický potenciál prostaglandínu J_2 (PGJ_2) v aerosolovej forme so systemickými PDE inhibítormi, s výhodou s duál-selektívnymi PDE III/IV inhibítormi v nízkych dávkach pre akútnu a chronickú pulmonárnu hypertenziu.

R.T. Schermuly a kol. (Pneumologie 54, Suppl. 1, S42, 2000) popisuje vplyv PDE-V inhibície na prostacyklínom navodenú vasorelaxáciu v experimentálnej pulmonárnej hypertónii.

Úlohou vynálezu je vyvinúť nové medikamenty vo forme farmaceutických prostriedkov s lepšími vlastnosťami, než majú známe medikamenty, ktoré sa používajú pre rovnaký účel.

Úlohou vynálezu je vyvinúť nové prostriedky.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú farmaceutické prostriedky obsahujúce aspoň jeden vyššie definovaný inhibítor fosfodiesterázy V a/lebo jeho farmaceuticky prijateľné soli a/lebo solváty a aspoň jedno antitrombotikum, vápnikové antagonisty, prostaglandíny lebo deriváty prostaglandínu.

Zistilo sa, že zlúčeniny obecného vzorca I a ich soli majú pri dobrej znášateľnosti veľmi hodnotné farmakologické vlastnosti. Vykazujú najmä špecifické inhibovanie cGMP-fosfodiesterázy (PDE V).

Chinazolíny s cGMP-fosfodiesterázovou brzdiačou aktivitou sú opísané napríklad v časopise J. Med. Chem. 36, str. 3765 (1993) a J. Med. Chem 37, str. 2106 (1994).

Biologická aktivita zlúčenín obecného vzorca I sa môže stanoviť napríklad spôsobmi popísanými vo svetovom patentovom spise číslo WO 93/06104. Afinita zlúčenín obecného vzorca I podľa vynálezu pre cGMP-fosfodiesterázy a cAMP-fosfodiesterázu sa stanovuje zistením ich IC_{50} hodnôt (koncentrácia inhibítora, ktorá je potrebná na dosiahnutie 50% inhibície enzýmovej aktivity).

Pre uskutočnenie testu sa môžu používať enzýmy izolované o sebe známymi spôsobmi (napríklad W.J. Thompson a kol., Biochem. 10, str. 311, 1971). Pre uskutočnenie skúšok sa môže používať modifikovaný spôsob po dávkach ("batch"-spôsob), ktorý popísali W.J. Thompson a M.M. Appleman (Biochem. 18, str. 5228, 1979).

Farmaceutické prostriedky, obsahujúce iné inhibítory fosfodiesterázy V (PDE V) spolu s ďalšou účinnou látkou sú opísané vo svetovom patentovom spise číslo WO 00/15639.

Zlúčeniny obecného vzorca I sú opísané vo svetovom patentovom spise číslo WO 99/28325. Deriváty pyrimidínu sú opísané napríklad v európskom patentovom spise číslo EP 201188 a vo svetovom patentovom spise číslo WO 93/06104. Použitie iných inhibítorov PDE-V je opísané napríklad vo svetovom patentovom spise číslo WO 94/28902.

Farmaceutické prostriedky, obsahujúce iné inhibítory fosfodiesterázy V (PDE V) spolu s vápnikovými antagonistami (t.j. s blokátormi vápnikových kanálikov, sú opísané vo svetovom patentovom spise číslo WO 00/15639.

Farmaceutické prostriedky, obsahujúce iné inhibítory fosfodiesterázy V (PDE V) spolu s prostaglandínom alebo s derivátom prostaglandínu, sú opísané vo svetovom patentovom spise číslo WO 00/15228 a WO 00/15639.

Použitie(iných) inhibítorov fosfodiesterázy IV alebo V spolu s prostaglandínom alebo s derivátmi prostaglandínu na lokálne ošetrovanie erekčnej dysfunkcie je opísané vo svetovom patentovom spise číslo WO 99/21558.

R.T. Schermuly a kol. (American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 160, str. 1500 až 1506, 1999) popisuje terapeutický potenciál prostaglandínu J₂ (PGJ₂)

~~v aerosolovej forme so systemickými PDE inhibítormi,~~
s výhodou s duál-selektívnymi PDE III/IV inhibítormi v nízkych dávkach pre akútnu a chronickú pulmonárnu hypertenziu.

R.T. Schermuly a kol. (Pneumologie 54, Suppl. 1, S42, 2000) popisuje vplyv PDE-V inhibície na prostacyklínom navodenú vasorelaxáciu v experimentálnej pulmonárnej hypertónii.

Úlohou vynálezu je vyvinúť nové medikamenty vo forme farmaceutických prostriedkov s lepšími vlastnosťami, než majú známe medikamenty, ktoré sa používajú pre rovnaký účel.

Úlohou vynálezu je vyvinúť nové prostriedky.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú farmaceutické prostriedky obsahujúce aspoň jeden vyššie definovaný inhibítor fosfodiesterázy V a/alebo jeho farmaceuticky prijateľné soli a/alebo solváty a aspoň jedno antitrombotikum, vápnikové antagonisty, prostaglandíny alebo deriváty prostaglandínu.

Zistilo sa, že zlúčeniny obecného vzorca I a ich soli majú pri dobre znášateľnosti veľmi hodnotné farmakologické vlastnosti. Zvlášť vykazujú špecifické inhibovanie cGMP-fosfodiesterázy (PDE V).

Chinazolíny s cGMP-fosfodiesterázovou brzdiacou aktivitou sú opísané napríklad v časopise J. Med. Chem. 36, str. 3765 (1993) a J. Med. Chem 37, str. 2106 (1994).

Biologická aktivita zlúčenín obecného vzorca I sa môže stanoviť napríklad spôsobmi popísanými vo svetovom patentovom spise číslo WO 93/06104. Afinita zlúčenín obecného vzorca I podľa vynálezu pre cGMP-fosfodiesterázu a cAMP-fosfodiesterázu sa stanovuje zistením ich IC_{50} hodnôt (koncentrácia inhibítora, ktorá je potrebná na dosiahnutie 50% inhibície enzýmovej aktivity).

Na uskutočnenie sa môžu používať enzýmy izolované o sebe známymi spôsobmi (napríklad W.J. Thompson a kol., Biochem. 10, str. 311, 1971). Na uskutočnenie skúšok sa môže používať modifikovaný spôsob po dávkach ("batch"-spôsob), ktorý popísali W.J. Thompson a M.M. Appleman (Biochem. 18, str. 5228, 1979).

Zlúčeniny podľa vynálezu sa preto hodia na ošetrovanie chorôb srdcového obehového systému, zvlášť nedostatočnosti srdca a na ošetrovanie a/alebo na terapiu porúch potencie (dysfunkcie erekcie).

Použitie substituovaných pyrazolopyrimidínónov na ošetrovanie impotencie je popísané napríklad vo svetovom patentovom spise číslo WO 94/28902.

Zlúčeniny obecného vzorca I sú účinné ako inhibítory fenylefrínom navodených kontrakcií zajačieho preparátu corpus cavernosum. ~~Toto biologické pôsobenie sa môže doložiť~~ napríklad spôsobom, ktorý popísal F. Holmquist a kol. (J. Urol. 150, str. 1310 až 1315, 1993).

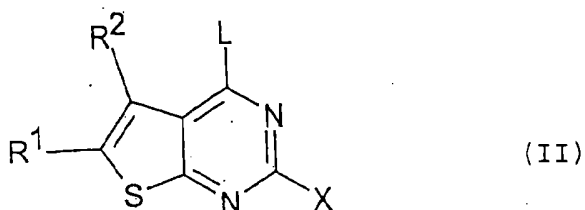
Inhibícia kontrakcie dokladá účinnosť zlúčenín podľa vynálezu pre terapiu a/alebo ošetrovanie impotencie.

Účinnosť farmaceutických prostriedkov podľa vynálezu zvlášť pri ošetrovaní pulmonárnej hypertenzie sa môže doložiť spôsobom, ktorý opísal E. Braunwald (Heart Disease 5th edition, WB Saunders Company, 1997, kapitola 6: Cardiac Catheterisation, str. 177 až 200).

Zlúčeniny obecného vzorca I sa môžu používať ako liečivo pôsobiacej látky v humánnej a vo veterinárnej medicíne. Okrem toho sa môžu používať ako medziprodukty pre výrobu ďalších liečivo pôsobiacich účinných látok.

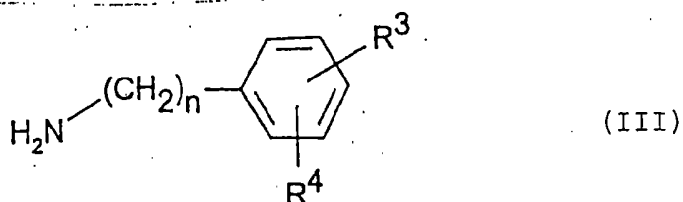
Spôsob prípravy zlúčenín obecného vzorca I a ich soli spočíva podľa vynálezu v tom, že

a) zlúčenina obecného vzorca II



kde R^1 , R^2 a X majú vyššie uvedený význam a kde znamená

L atóm chlóru, brómu, hydroxylovú skupinu, skupinu SCH_3 , lebo reaktívnu esterifikovanú hydroxylovú skupinu, sa necháva reagovať so zlúčeninou obecného vzorca III



kde R^3 a R^4 majú vyššie uvedený význam, alebo

b) sa v zlúčenine obecného vzorca I skupina X prevádza na inú skupinu X, pričom sa napríklad estérová skupina

hydrolyzuje na COOH-skupinu alebo sa COOH-skupina prevádza na amidovú alebo kyanoskupinu,

a/alebo zlúčenina obecného vzorca I sa prevádza na svoju soľ a/alebo solvát.

Vynález sa týka tiež použitia všetkých opticky aktívnych foriem (stereoizomérov), enantiomérov, racemátov, diastereomérov a hydrátov a solvátov zlúčenín.

Výrazom solváty sa mienia zlúčeniny, ktoré vznikajú adíciou molekúl inertných rozpúšťadiel na zlúčeniny obecného vzorca I v dôsledku vzájomných príťažlivých síl. Solváty sú napríklad monohydráty, dihydráty a alkoholáty.

Jednotlivé symboly R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X, L a n majú u obecných vzorcov I, II a III uvedený význam, pokiaľ nie je vyslovene uvedené inak.

Symbol A znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka. V uvedených obecných vzorcoch je alkylová skupina s výhodou nerozvetvená a má 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 atómov uhlíka a s výhodou je to skupina metylová, etylová alebo propylová, ďalej s výhodou skupina izopropylová, butylová, izobutylová, sek-butylová alebo terc-butylová, avšak tiež n-pentylová, neopentylová, izopentylová alebo hexylová skupina.

Symbol X znamená jednou skupinou R^7 substituovanú skupinu R^5 alebo R^6 .

Symbol R^5 znamená lineárnu alebo rozvetvenú alkylénovú skupinu s 1 až 10, s výhodou s 1 až 8 atómmi uhlíka, pričom je touto alkylénovou skupinou s výhodou napríklad skupina metylénová, etylénová, propylénová, izopropylénová, butylénová, izobutylénová, sek-butylénová, pentylénová, 1-, 2- alebo 3-metylbutylénová, 1,1-, 1,2- alebo 2,2-dimetylpropylénová, 1-etylpropylénová, hexylénová, 1-, 2-, 3- alebo 4-metypentylénová, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- alebo 3,3-dimetylbutylénová, 1- alebo 2-etylbutylénová, 1-etyl-1-metylpropylénová, 1-etyl-2-metylpropylénová, 1,1,2- alebo 1,2,2-trimetylpropylénová, lineárna alebo rozvetvená heptylénová, oktylénová, nonylénová alebo decylénová skupina. Symbol R^5 znamená ďalej skupinu but-2-enylénovú alebo hex-3-enylénovú.

Symbol R^6 znamená cykloalkylalkylénovú skupinu s 6 až 12 atómmi uhlíka, s výhodou napríklad skupinu cyklopentylmetylénovú, cyklohexylmetylénovú, cyklohexyletylénovú, cyklohexylpropylénovú alebo cyklohexylbutylénovú skupinu.

Jeden zo symbolov R^1 a R^2 znamená s výhodou atóm vodíka zatiaľ čo druhý znamená s výhodou skupinu propylovú alebo butylovú, predovšetkým však skupinu etylovú alebo metylovú.

Symbole R^1 a R^2 znamenajú tiež spolu dohromady s výhodou skupinu propylénovú, butylénovú alebo pentylénovú.

Hal znamená s výhodou atóm fluóru, chlóru alebo brómu avšak tiež atóm jódu.

Skupiny R^3 a R^4 môžu byť rovnaké alebo rôzne a sú s výhodou v polohe 3 alebo 4 fenylového kruhu. Znamenajú napríklad od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu hydroxylovú, alkylovú, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, alebo spolu dohromady alkylénovú skupinu, napríklad skupinu propylénovú, butylénovou alebo pentylénovú, ďalej tiež etylénoxyskupinu, metyléndioxyskupinu alebo etyléndioxyskupinu. S výhodou znamenajú tiež vždy alkoxyskupinu, ako napríklad metoxyskupinu, etoxyskupinu alebo propoxyskupinu.

Symbol R^7 znamená s výhodou napríklad skupinu COOH , COOCH_3 , COOC_2H_5 , CONH_2 , $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, CONHCH_3 alebo CN .

Skupiny, ktoré sa v obecných vzorcoch vyskytujú niekoľkokrát, môžu byť od seba nezávisle rovnaké alebo odlišné.

Výrazom antitrombotiká sa mieni tzv. antikoagulanty a inhibitory agregácie krvných doštičiek (inhibitory agregácie trombocytov).

Vynález sa najmä týka farmaceutických prostriedkov obsahujúcich aspoň jedno antitrombotikum, vápnikový antagonist, prostaglandín alebo derivát prostaglandínu a aspoň jeden derivát tienopyrimidínu obecného vzorca I, kde aspoň jeden zo symbolov má vyššie uvedený výhodný význam. Niektorými výhodnými skupinami zlúčenín obecného vzorca I sú nasledujúce zlúčeniny dielčích vzorcov Ia až Ie, kde zvlášť neuvedené symboly majú význam uvedený u obecného vzorca I, pričom však znamená v obecných vzorcoch:

Ia X	skupinu R^5 alebo R^6 , ktorá je substituovaná skupinou COOH alebo COOA;
Ib R^1 a R^2	od seba nezávisle H, A alebo Hal, pričom aspoň jeden zo symbolov R^1 a R^2 neznamená atóm vodíka,
R^3 a R^4	spolu dohromady skupinu alkylénovú so 3 až 5 atómmi uhlíka, skupinu $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ alebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,
X	skupinu R^5 alebo R^6 , ktorá je substituovaná skupinou COOH alebo COOA;
Ic R^1 a R^2	na sebe nezávisle H, A alebo Hal, pričom aspoň jeden zo symbolov R^1 a R^2 neznamená atóm vodíka,
R^3 a R^4	od seba nezávisle H, A, OA alebo Hal,
R^3 a R^4	spolu dohromady skupinu alkylénovú so 3 až 5 atómmi uhlíka, skupinu $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ alebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,
X	skupinu R^5 alebo R^6 , ktorá je substituovaná skupinou COOH alebo COOA;
n	1 alebo 2;
Id R^1 a R^2	na sebe nezávisle H, A alebo Hal, pričom aspoň jeden zo symbolov R^1 a R^2 neznamená atóm vodíka,
R^1 a R^2	spolu dohromady alkylénovú skupinu so 3 až 5 atómmi uhlíka,
R^3 a R^4	na sebe nezávisle H, A, OA, OH alebo Hal alebo

R^3 a R^4	spolu dohromady skupinu $-O-CH_2-O-$,
X	skupinu R^5 ktorá je monosubstituovaná skupinou R^7 ,
R^5	lineárnu alebo rozvetvenú alkylénovú skupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka alebo skupinu $-C_6H_4-CH_2-$,
R^7	skupinu COOH alebo COOA,
A	skupinu alkylovú s 1 až 6 atómmi uhlíka,
Hal	atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,
m	1 a
n	1 alebo 2;
Ie R^1 a R^2	na sebe nezávisle H, A alebo Hal, pričom aspoň jeden zo symbolov R^1 a R^2 neznamená atóm vodíka,
R^1 a R^2	spolu dohromady alkylenovú skupinu s 3 až 5 atómmi uhlíka,
R^3 a R^4	na sebe nezávisle H, A, OA, OH alebo Hal,
R^3 a R^4	skupinu $-O-CH_2-O-$,
X	skupinu R^5 ktorá je monosubstituovaná skupinou R^7 ,
R^5	lineárnu alebo rozvetvenú alkylénovú skupinu s 1 až 10 atómmi uhlíka alebo skupinu $-C_6H_4-CH_2-$
R^7	skupinu COOH alebo COOA,
A	skupinu alkylovú s 1 až 6 atómmi uhlíka,
Hal	atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

m 1 a
n 1 alebo 2.

Vynález sa najmä týka prostriedkov obsahujúcich 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno-[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérovou kyselinu a jej fyziologicky prijateľné soli a/lebo solváty a antitrombotikum. Okrem voľnej kyseliny je výhodná jej etanolamínová soľ.

Výhodnými antitrombotikami sú antagonisti vitamínu K, heparínovej zlúčeniny, inhibítory agregácie trombocytov, enzýmy, inhibítory faktoru Xa, inhibítory faktoru VIIa a iná antitrombotická činidlá.

Výhodní antagonisti vitamínu K sa volia zo súboru zahŕňajúceho dicoumarol, fenindion, warfarín, fenprocumon, acenocoumarol, etylbiscoumacetát, clorindion, difenadion a tiocloamarol.

Výhodné heparínové zlúčeniny sa volia zo súboru zahŕňajúceho heparín, antitrombín III, dalteparín, enoxaparín, nadroparín, parnaparín, reviparin, danaparoid, tinzaparín a sulodexid.

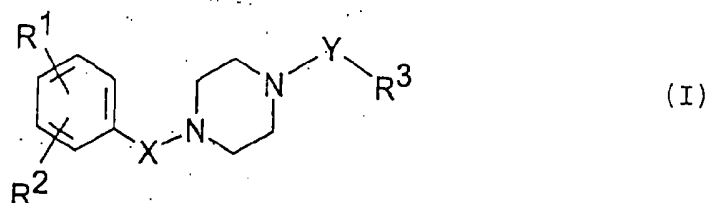
Výhodné inhibítory agregácie trombocytov sa volia zo súboru zahŕňajúceho ditazol, cloricromen, picotamid, clopidogrel, ticlopidín, acetylsalicylovú kyselinu, dipyridamol, karbasalát vápenatý, epoprostenol, indobufen, iloprost, abciximab, tirofiban, aloxiprín a intrifiban.

Výhodné enzýmy sa volia zo súboru zahŕňajúceho streptokinázu, alteplázu, anistreplázu, urokinázu, fibrinolysin, brinázu, reteplázu a saruplázu.

Výhodnými antitrombotikami sú ďalej antagonisti glykoproteínového receptora krvných doštičiek (IIb/IIIa), ktoré inhibujú agregáciu krvných doštičiek. Výhodné zlúčeniny sú opísané napríklad v európskom patentovom spise číslo EP 0 623615 B (str. 2) alebo číslo EP 0 741133 A2 (str. 2, riadok 2 až str. 4, riadok 56).

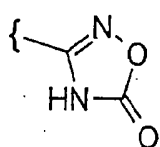
Výhodným faktorom Xa a výhodnými inhibítormi VIIa sú napríklad

a) zlúčeniny obecného vzorca I

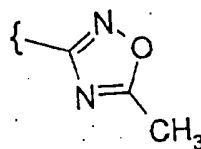


kde znamená

R^1 skupinu $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, ktorá je prípadne monosubstituovaná skupinou $-\text{COA}$, $-\text{CO}-[\text{C}(\text{R}^6)_2]_n-\text{Ar}$, $-\text{COOA}$, $-\text{OH}$ alebo bežnou skupinou chrániacou aminoskupinu, alebo znamená



alebo



R^2 atóm H, skupinu A, OR^6 , $\text{N}(\text{R}^6)_2$, NO_2 , CN, Hal, NHCOA , NHCOAr , NHSO_2A , NHSO_2Ar , COOR^6 , $\text{CON}(\text{R}^6)_2$, CONHAr , COR^6 , COAr , $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$ alebo $\text{S}(\text{O})_n\text{Ar}$,

- R^3 skupinu A, cykloalkylovú, $-[C(R^6)_2]_nAr$, $-[C(R^6)_2]_n-O-Ar$, $-C(R^6)_2]_n-Het$ alebo $-C(R^6)_2=C(R^6)_2-Ar$,
- R^6 atóm H, skupinu A alebo benzylovú,
- X chýba alebo znamená skupinu $-CO-$, $-C(R^6)_2-$, $-C(R^6)_2-C(R^6)_2-$, $-C(R^6)_2-CO-$, $-C(R^6)_2-C(R^6)_2-CO-$, $-C(R^6)=C(R^6)-CO-$, $-NR^6CO-$, $-N\{[C(R^6)_2]_nCOOR^6\}-CO-$ alebo $-C(COOR^6)R^6-C(R^6)_2-CO-$,
- Y skupinu $-C(R^6)_2-$, $-SO_2-$, $-CO-$, $-COO-$ alebo $-CO-NR^6-$,
- A skupinu alkylovú s 1 až 20 atómami uhlíka, pričom jedna alebo dve metylénové skupiny sú prípadne nahradené atómom kyslíka alebo síry alebo skupinami $-CR^6=CR^6-$ a/lebo 1 až 7 atómov vodíka je prípadne nahradených atómami fluóru,
- Ar skupinu naftylovú alebo fenylovú, ktorá je nesubstituovaná alebo je monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupinou A, Ar', OR^6 , $N(R^6)_2$, NO_2 , CN, Hal, $NHCOA$, $NHCOAr'$, $NHSO_2A$, $NHSO_2Ar'$, $COOR^6$, $CON(R^6)_2$, $CONHAr'$, COR^6 , $COAr'$, $S(O)_nA$ alebo $S(O)_nAr$,
- Ar' skupinu naftylovú alebo fenylovú, ktorá je nesubstituovaná alebo je monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupinou A, OR^6 , $N(R^6)_2$, NO_2 , CN, Hal, $NHCOA$, $COOR^6$, $CON(R^6)_2$, COR^6 alebo $S(O)_nA$,
- Het monocyklický alebo bicyklický, nasýtený alebo nenasýtený, hétérocyclický kruhový systém, ktorý obsahuje jeden, dva, tri alebo štyri rovnaké alebo rôzne heteroatómy ako

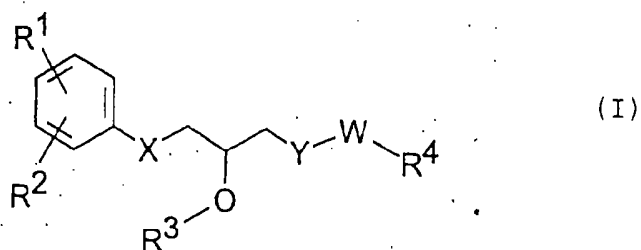
dusík, kyslík a síra a je nesubstituovaný alebo je monosubstituovaný alebo polysubstituovaný skupinou zo súboru zahŕňajúceho Hal, A, Ar', COOR⁶, CN, N(R⁶)₂, NO₂, Ar-CONH-CH₂ a oxyskupinu,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

n 0, 1 alebo 2

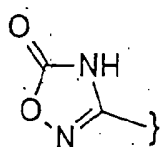
a ich soli, ktoré sú popísané vo svetovom patentovom spise číslo WO 99/16751;

b) zlúčeniny obecného vzorca I

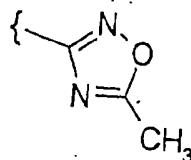


kde znamená

R¹ skupinu -C(=NH)-NH₂, ktorá je prípadne monosubstituovaná skupinou -COA, -CO-[C(R⁵)₂]_n-Ar, -COOA, -OH alebo bežnou skupinou chrániaci aminoskupinu, alebo znamená



alebo



R² atóm H, skupinu A, OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, Hal, NR⁵COA, NHCOAr, NHSO₂A, NHSO₂Ar, COOR⁵, CON(R⁵)₂, CONHAr, COR⁵, COAr, S(O)_nA alebo S(O)_nAr,

R³ R⁵ alebo -[C(R⁵)₂]_mCOOR⁵,

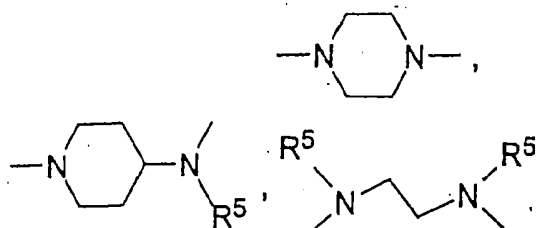
R^3 a X spolu dohromady skupinu $-\text{CO}-\text{N}-$, za vytvárania päťčlenného kruhu, kde znamená R^3 $\text{C}=\text{O}$ a X znamená C,

R^4 skupinu A, cykloalkylovú, $-\text{[C(R}^1)_2\text{]}_m\text{-Ar}$, $-\text{[C(R}^5)_2\text{]}_m\text{-Het}$ alebo $-\text{CR}^5=\text{CR}^5\text{Ar}$,

R^5 atóm H, skupinu A alebo benzyl,

X atóm O, skupinu NR^5 alebo CH_2 ,

Y atóm O, skupinu NR^5 , $\text{N[C(R}^5)_2\text{]}_m\text{-Ar}$, $-\text{N[C(R}^5)_2\text{]}_m\text{-Het}$, $\text{N[C(R}^5)_2\text{]}_m\text{-COOR}^5$,



$\text{N[C(R}^5)_2\text{]}_m\text{-CON(R}^5)_2$, $\text{N[C(R}^5)_2\text{]}_m\text{-CONR}^5\text{Ar}$ alebo $\text{N[C(R}^5)_2\text{]}_m\text{-CONAr}_2$,

W väzbu, $-\text{SO}_2-$, $-\text{CO}-$, $-\text{COO}-$ alebo CONR^5 ,

A skupinu alkylovú s 1 až 20 atómami uhlíka, pričom jedna alebo dve metylénové skupiny sú prípadne nahradené atómom kyslíka alebo síry alebo skupinami $-\text{CR}^5=\text{CR}^5-$ a/lebo 1 až 7 atómov vodíka sú prípadne nahradené atómami fluóru,

Ar skupinu naftylovú alebo fenylovú, ktorá je nesubstituovaná alebo je monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupinou R^1 , A, Ar' , OR^5 , $\text{N(R}^5)_2$, NO_2 , CN, Hal, NHCOA , NHCOAr' ,

NHSO_2A , $\text{NHSO}_2\text{Ar}'$, COOR^5 , $\text{CON}(\text{R}^5)_2$, CONHAr' , COR^5 ,
 COAr' , $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$ alebo $\text{S}(\text{O})_n\text{Ar}$,

Ar' skupinu naftyllovú alebo fenylovú, ktorá je
 nesubstituovaná alebo je monosubstituovaná,
 disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupinou R^1 ,
 A , OR^5 , $\text{N}(\text{R}^5)_2$, NO_2 , CN , Hal , NHCOA , COOR^5 , $\text{CON}(\text{R}^5)_2$,
 COR^5 , alebo $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$,

Het monocyklický alebo bicyklický, nasýtený, nenasýtený
 alebo hétérocyklický systém, ktorý obsahuje jeden,
 dva, tri alebo štyri rovnaké alebo rôzne
 heteroatómy ako dusík, kyslík a síra a je
 nesubstituovaný alebo je monosubstituovaný alebo
 polysubstituovaný skupinou zo súboru zahŕňajúceho
 Hal , A , Ar' , COOR^5 , CN , $\text{N}(\text{R}^5)_2$, NO_2 , NHCOA , NHCOAr'
 a/lebo oxoskupinu,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

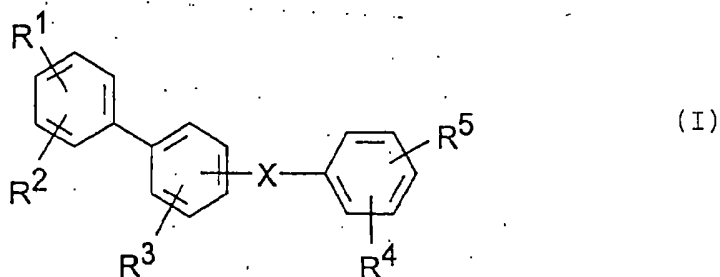
m 0, 1, 2, 3 alebo 4,

n 0, 1 alebo 2

a ich soli,

ktoré sú popísané vo svetovom patentovom spise číslo WO
 99/31092;

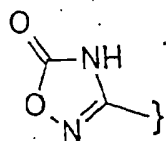
c) zlúčeniny obecného vzorca I



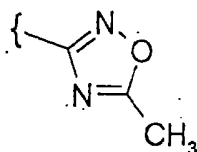
kde znamená

R^1, R^4

od seba nezávisle skupinu $-C(=NH)-NH_2$, ktorá je prípadne monosubstituovaná skupinou $-COA$, $-CO-[C(R^6)_2]_n-Ar$, $-COOA$, $-OH$ alebo bežnou skupinou chrániacou aminoskupinu alebo znamená $NH-C(=NH)-NH_2$, $-CO-N=C(NH_2)_2$,



alebo

 R^2, R^3, R^5

od seba nezávisle atóm H, skupinu A, OR^6 , $N(R^6)_2$, NO_2 , CN, Hal, $NHCOA$, $NHCOAr$, $NHSO_2A$, $NHSO_2Ar$, $COOR^6$, $CON(R^6)_2$, $CONHAr$, COR^6 , $COAr$, $S(O)_nA$, $S(O)_nAr$, $-O[C(R^6)_2]_m-COOR^6$, $-[C(R^6)_2]_p-COOR^6$, $-O[C(R^6)_2]_m-CON(R^6)_2$, $-[C(R^6)_2]_p-CON(R^6)_2$, $-O-[C(R^6)_2]_m-CONHAr$ alebo $-[C(R^6)_2]_p-CONHAr$,

X

skupinu $-[C(R^6)_2]_n-$, $-CR^6=CR^6-$, $-[C(R^6)_2]_n-O-$, $-O-[C(R^6)_2]_n-$, $-COO-$, $-OOC-$, $-CONR^6$ alebo $-NR^6-CO-$,

 R^6

atóm H, skupinu A alebo benzyl,

A

skupinu alkylovú s 1 až 20 atómami uhlíka, pričom jedna alebo dve metylénové skupiny sú prípadne nahradené atómom kyslíka alebo síry alebo skupinami $-CR^6=CR^6-$ a/lebo 1 až 7 atómov vodíka sú prípadne nahradené atómami fluóru,

Ar

skupinu naftylovú alebo fenylovú, ktorá je nesubstituovaná alebo je monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupinou A, Ar' , OR^6 , OAr' , $N(R^6)_2$, NO_2 , CN,

Hal, NHCOA, NHCOAr', NHSO₂A, NHSO₂Ar', COOR⁶,
 CON(R⁶)₂, CONHAr', COR⁶, COAr', S(O)_nA alebo
 S(O)_nAr',

Ar' skupinu naftylovú alebo fenylovú, ktorá je
 nesubstituovaná alebo je monosubstituovaná,
 disubstituovaná alebo trisubstituovaná
 skupinou A, OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA,
 COOR⁶, CON(R⁶)₂, COR⁶, alebo S(O)_nA,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

m 1 alebo 2,

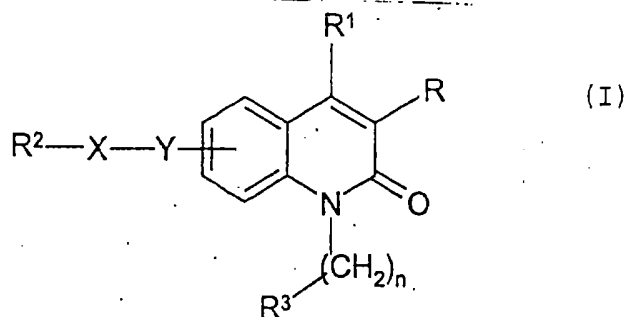
n 0, 1 alebo 2

p 1 alebo 2,

a ich soli,

ktoré sú popísané vo svetovom patentovom spise číslo WO
 99/57096;

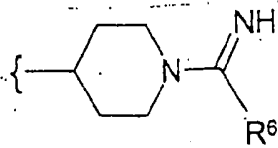
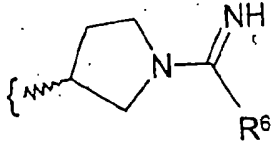
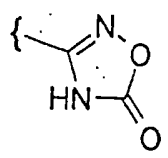
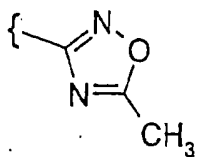
d) zlúčeniny obecného vzorca I



kde znamená

R, R¹ od seba nezávisle atóm H, skupinu A, -(CH₂)_m-R⁴,
 -(CH₂)_m-OA alebo -(CH₂)_m-Ar,

R² skupinu Ar,

- R^3 skupinu Ar,
 

- R^4 skupinu CN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂ alebo C(=NH)-NH₂,
- R^5 skupinu -C(=NH)-NH₂, -NH-C(=NH)-NH₂ alebo -C(=O)-N=C(NH₂)₂ a každá z týchto skupín je nesubstituovaná alebo je substituovaná skupinou -COA, -COOA, -OH alebo bežnou skupinou chrániacou aminoskupinu, alebo znamená
 
 alebo
 
- R^6 atóm H, skupinu A alebo NH₂,
- Ar skupinu fenylovú, naftylovú alebo bifenylovú a každá z týchto skupín je nesubstituovaná alebo je monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupinou A, cykloalkylovou s 3 až 6 atómami uhlíka, OH, OA, Hal, CN, NO₂, CF₃, HH₂,
-
- NHA, NA₂, pyrrolidin-1-ylovou, piperidín-1-ylovou, benzyloxyskupinou, skupinou SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, - (CH₂)_n-NH₂, - (CH₂)_n-NHA, - (CH₂)_n-NA₂, -O- (CH₂)_n-NH₂, -O- (CH₂)_n-NHA, -O- (CH₂)_n-NA₂, -O- (CH₂)_m-O- alebo R^5 ,
- A skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka,
- X chýba alebo znamená skupinu alkylénovú s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo karbonylovú,
- Y chýba alebo znamená skupinu NH, atóm kyslíka alebo síry,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

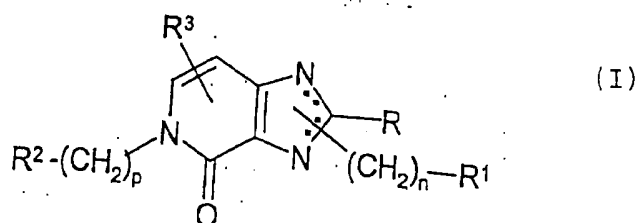
m 0, 1 alebo 2,

n 0, 1, 2 alebo 3

a ich soli,

ktoré sú popísané vo svetovom patentovom spise číslo WO 00/12479;

e) zlúčeniny obecného vzorca I



kde znamená

R atóm H, nerozvetvenú alebo rozvetvenú skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka alebo cykloalkylovú s 3 až 6 atómami uhlíka,

R¹ skupinu Ar,

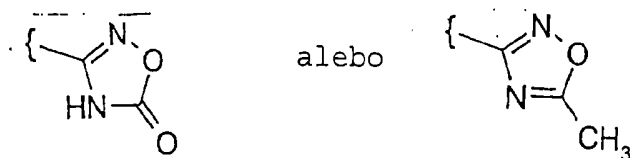
R² skupinu Ar',

R³ atóm H, skupinu R, R⁴, Hal, CN, COOH, COOA alebo CONH₂,

Ar, Ar' vždy na seba nezávisle skupinu fenylovú, naftylovú alebo bifenylovú a každá z týchto skupín je nesubstituovaná alebo je monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupinou R, OH, Hal, CN, NO₂, CF₃, HH₂, NHR, HR₂, pyrrolidín-1-ylovou, piperidín-1-ylovou, benzyloxyskupinou, skupinou SO₂NH₂, SO₂NHR, SO₂NR₂, -CONHR, -CONR₂, -(CH₂)_n-NH₂, -(CH₂)_n-NHR, -(CH₂)_n-NR₂, -O-

$\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{-NHR}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}_2$, R^4 alebo spoločne skupinou $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{-O}-$,

R^4 skupinu $-\text{C}(=\text{NH})\text{-NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{-NH}_2$ alebo $-\text{C}(=\text{O})\text{-N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ a každá z týchto skupín je nesubstituovaná alebo je monosubstituovaná skupinou $-\text{COR}$, $-\text{COOR}$, $-\text{OH}$ alebo bežnou skupinou chrániacou aminoskupinu, alebo znamená

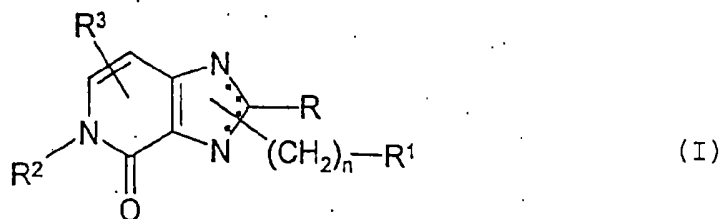


A alkylovú skupinu s 1 až 4 atómy uhlíka,
 Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,
 m 1 alebo 2,
 n 0, 1, 2 alebo 3,
 p 0 alebo 1,

a ich soli,

ktoré sú popísané vo svetovom patentovom spise číslo WO 00/20416;

f) zlúčeniny obecného vzorca I



kde znamená

R atóm H, nerozvetvenú alebo rozvetvenú skupinu alkylovú s 1 až 6 atómmi uhlíka alebo cykloalkylovú s 3 až 6 atómmi uhlíka,

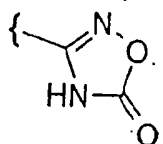
R^1 skupinu Ar,

R^2 skupinu Ar',

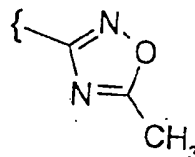
R^3 atóm H, skupinu R, R^4 , Hal, CN, COOH, COOA alebo $CONH_2$,

Ar, Ar' vždy na seba nezávisle skupinu fenylovú, naftylovú alebo bifenylovú a každá z týchto skupín je nesubstituovaná alebo je monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupinou R, OH, Hal, CN, NO_2 , CF_3 , HH_2 , NHR, HR_2 , pyrrolidín-1-ylovou, piperidín-1-ylovou, benzyloxy-skupinou, skupinou SO_2NH_2 , SO_2NHR , SO_2NR_2 , $-CONHR$, $-CONR_2$, $-(CH_2)_n-NH_2$, $-(CH_2)_n-NHR$, $-(CH_2)_n-NR_2$, $-O-(CH_2)_n-NH_2$, $-O-(CH_2)_n-NHR$, $-O-(CH_2)_n-NR_2$, R^4 alebo spoločne skupinou $-O-(CH_2)_m-O-$, alebo skupinou ~~izochinolínylovou, ktorá je substituovaná skupinou~~ NH_2 ,

R^4 skupinu $-C(=NH)-NH_2$, $-NH-C(=NH)-NH_2$ alebo $-C(=O)-N=C(NH_2)_2$ a každá z týchto skupín je nesubstituovaná alebo je monosubstituovaná skupinou $-COR$, $-COOR$, $-OH$ alebo bežnou skupinou chrániacou aminoskupinu, alebo znamená



alebo



A alkylovú skupinu s 1 až 4 atómmi uhlíka,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

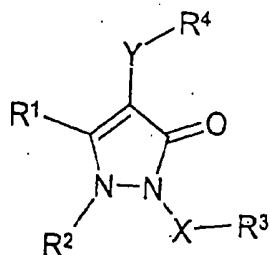
m 1 alebo 2,

n 0 alebo 1,

a ich soli a solváty,

ktoré sú popísané vo svetovom patentovom spise číslo WO 00/40583;

g) zlúčeniny obecného vzorca I



(I)

kde znamená

R^1, R^2 vždy na seba nezávisle atóm H, skupinu A, cykloalkyl- $[C(R^7, R^{7'})]_n$ alebo Ar- $[C(R^7, R^{7'})]_n$

R^3, R^4 vždy na seba nezávisle atóm H, skupinu Ar, Het alebo R^5 , pričom aspoň jeden zo symbolov R^3, R^4 znamená skupinu R^5 ,

R^5 skupinu fenylovú, naftylovú alebo bifenylovú a každá z týchto skupín je substituovaná skupinou -C(=NH)-NH₂, ktorá je sama tiež prípadne monosubstituovaná skupinou -COA, Ar- $[C(R^7, R^{7'})]_n$ -CO-, COOA, OH alebo bežnou skupinou chrániacou aminoskupinu, alebo znamená skupinu -NH-C(=NH)-NH₂, -CO-N=C(NH₂)₂,



a ktoré sú prípadne prídavne monosubstituované alebo disubstituované skupinou A, Ar', Het, OR⁶, NR⁶R^{6'}, NO₂, CN, Hal, NR⁶COA, NR⁶COAr', NR⁶SO₂A, NR⁶SO₂Ar', COOR⁶, CO-NR⁶R^{6'}, COR⁷, CO-Ar', SO₂NR⁶R^{6'}, S(O)_nAr' alebo S(O)_nA,

R⁶, R^{6'} vždy na seba nezávisle atóm H, skupinu A, CR⁷R^{7'}-Ar' alebo CR⁷R^{7'}-Het,

R⁷, R^{7'} vždy na seba nezávisle atóm H alebo skupinu A,

X a Y vždy na seba nezávisle skupinu (CR⁷R^{7'})_n,

A skupinu alkylovú s 1 až 20 atómami uhlíka, pričom jedna alebo dve metylénové skupiny sú prípadne nahradené atómom kyslíka alebo síry alebo skupinami -CH=CH- a/alebo 1 až 7 atómov vodíka sú prípadne nahradené atómami fluóru,

Ar skupinu fenylovú, naftylovú alebo bifenylovú, pričom každá táto skupina je nesubstituovaná alebo je monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupinou A, Ar', Het, OR⁶, NR⁶R^{6'}, NO₂, CN, Hal, NR⁶COA, NR⁶COAr', NR⁶SO₂A, NR⁶SO₂Ar', COOR⁶, CO-NR⁶R^{6'}, CONR⁶Ar', COR⁷, COAr', SO₂NR⁶R^{6'}, S(O)_nAr' alebo S(O)_nA,

Ar' skupinu fenylovú alebo naftylovú, pričom každá táto skupina je nesubstituovaná alebo je

monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupinou A, OR^7 , $NR^7R^{7'}$, NO_2 , CN, Hal, NR^7COA , NR^7SO_2A , $COOR^7$, $CONR^7R^{7'}$, COR^7 , $SO_2NR^7R^{7'}$ alebo $S(O)_nA$,

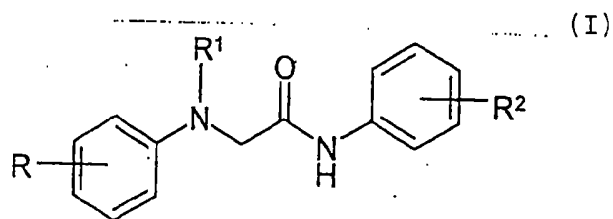
Het monocyklický alebo bicyklický, nasýtený, nenasýtený alebo aromatický heterocyklický systém, ktorý obsahuje jeden až štyri atómy dusíka, kyslíka a/alebo síry a je nesubstituovaný alebo je monosubstituovaný, disubstituovaný alebo trisubstituovaný skupinou A, OR^7 , $NR^7R^{7'}$, NO_2 , CN, Hal, NR^7COA , NR^7SO_2A , $COOR^7$, $CONR^7R^{7'}$, COR^7 , $SO_2NR^7R^{7'}$, $S(O)_nA$ a/alebo oxoskupinou,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

n 0, 1 alebo 2

a ich farmaceuticky prijateľné soli a solváty, ktoré sú popísané vo svetovom patentovom spise číslo WO 00/51989;

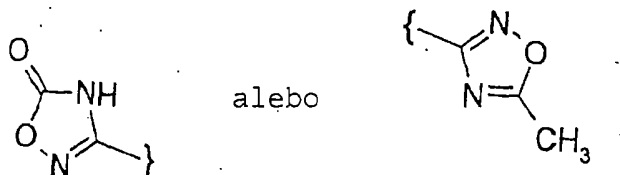
h) zlúčeniny obecného vzorca I



kde znamená

R skupinu $-CO-N=C(NH_2)_2$, $-NH-C(=NH)-NH_2$ alebo $C(=NH)-NH_2$, ktorá je prípadne monosubstituovaná skupinou $-OH$, $-OCOOA$, $-OCOO(CH_2)_nNAA'$, $-COO(CH_2)_nNAA'$, $-OCOO(CH_2)_m-Het$, $-COO(CH_2)_m-Het$, $-CO-CAA'-R^3$, $-COO-CAA'-R^3$, $COOA$, $COSA$, $COOAr$, $COOAr'$

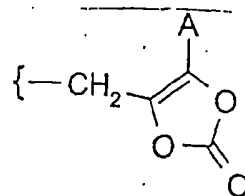
alebo bežnou skupinou chrániaci aminoskupinu, alebo znamená skupinu



R^1 nerozvetvenú, rozvetvenú alebo cyklickú skupinu alkylovú s 1 až 20 atómmi uhlíka, pričom jedna alebo dve metylénové skupiny sú prípadne nahradené atómom kyslíka alebo síry alebo skupinu Ar, Ar' alebo X,

R^2 skupinu fenylovú, ktorá je monosubstituovaná skupinou $S(O)_pA$, $S(O)_pNHA$, CF_3 , $COOA$, CH_2NHA , CN alebo OA,

R^3 skupinu $-C(Hal)_3$, $-O(C=O)A$ alebo



Ar skupinu fenylovú alebo naftylovú, ktorá je nesubstituovaná alebo je monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupinou A, OA, NAA', NO_2 , CF_3 , CN, Hal, NHCOA, COOA, CONAA', $S(O)_pA$ alebo $S(O)_pNAA'$,

Ar' skupinu $-(CH_2)_n-Ar$,

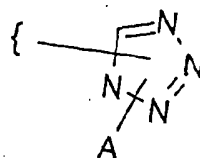
A, A' vždy na sebe nezávisle atóm H, nerozvetvenú, rozvetvenú alebo cyklickú skupinu alkylovú s 1 až 20 atómmi uhlíka,

Het monocyklický alebo bicyklický, nasýtený, nenasýtený alebo aromatický heterocyklický systém, ktorý obsahuje jeden až štyri atómy dusíka, kyslíka a/alebo síry viazaný prostredníctvom atómu dusíka

alebo uhlíka a je nesubstituovaný alebo je substituovaný skupinou A,

X skupinu $-(CH_2)_n-Y$,

Y skupinu COOA alebo



Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

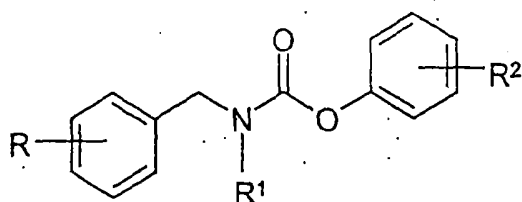
m 0 alebo 1,

n 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6,

p 0, 1 alebo 2,

a ich farmaceuticky prijateľné soli a solváty;

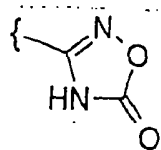
i) zlúčeniny obecného vzorca I



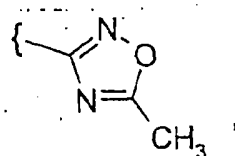
(I)

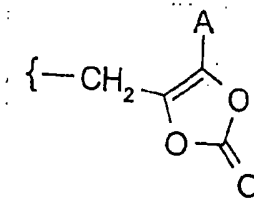
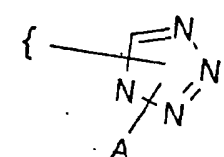
kde znamená

R skupinu $-CO-N=C(NH_2)_2$, $-NH-C(=NH)-NH_2$ alebo $C(=NH)-NH_2$, ktorá je prípadne monosubstituovaná skupinou $-OH$, $-OCOOA$, $-OCOO(CH_2)_nNAA'$, $-COO(CH_2)_nNAA'$, $-OCOO(CH_2)_m-Het$, $-COO(CH_2)_m-Het$, $-CO-CAA'-R^3$, $-COO-CAA'-R^3$, COOA, COSA, COOAr, COOAr' alebo bežnou skupinou chrániacou aminoskupinu, alebo znamená skupinu



alebo



R^1	nerozvetvenú, rozvetvenú alebo cyklickú skupinu alkylovú s 1 až 20 atómmi uhlíka, pričom jedna alebo dve metylénové skupiny sú prípadne nahradené atómom kyslíka alebo síry alebo skupinu Ar, Ar' alebo X,
R^2	skupinu fenylovou, ktorá je monosubstituovaná skupinou $S(O)_pA$, $S(O)_pNHA$, CF_3 , $COOA$, CH_2NHA , CN alebo OA,
R^3	skupinu $-C(Hal)_3$, $-O(C=O)A$ alebo 
Ar	skupinu fenylovú alebo naftylovú, ktorá je nesubstituovaná alebo je monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupinou A, OA, NAA' , NO_2 , CF_3 , CN, Hal, $NHCOA$, $COOA$, $CONAA'$, $S(O)_pA$ alebo $S(O)_pNAA'$,
Ar'	skupinu $-(CH_2)_n-Ar$,
A, A'	vždy na seba nezávisle atóm H, nerozvetvenú, rozvetvenú alebo cyklickú skupinu alkylovú s 1 až 20 atómmi uhlíka,
Het	monocyklický alebo bicyklický, nasýtený, nenasýtený alebo arómatický heterocyklický systém, ktorý obsahuje jeden až štyri atómy dusíka, kyslíka a/alebo síry, viazaný prostredníctvom atómu dusíka alebo uhlíka, a je nesubstituovaný alebo je substituovaný skupinou A,
X	skupinu $-(CH_2)_n-Y$, 
Y	skupinu $COOA$ alebo
Hal	atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

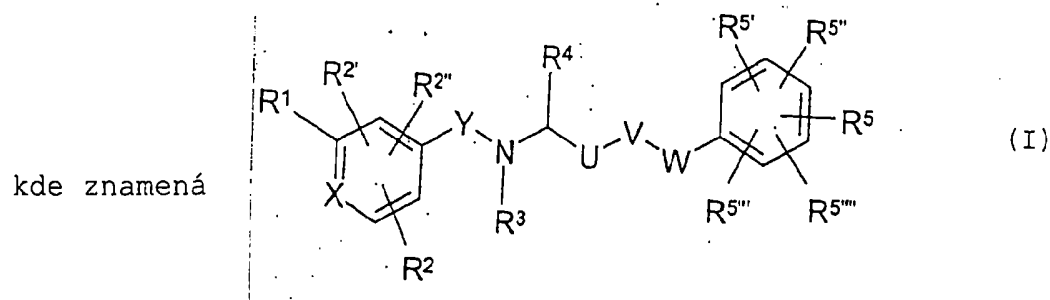
m 0 alebo 1,

n 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6,

p 0, 1 alebo 2,

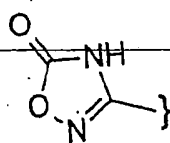
a ich farmaceuticky prijateľné soli a solváty;

j) zlúčeniny obecného vzorca I

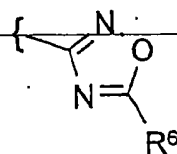


R¹

H, Cl, F, OH, OA, O-(CH₂)_n-Ar, NH₂, NHCOA,
 NHCOOA, NH-(CH₂)_n-Ar, CN, CONH₂, CSNH₂,
 C(=NH)SA, C(=NH)NH₂, C(=NH-OH)-NH₂,
 C(=NH-O-COA)-NH₂, C(=NH-O-COAr)-NH₂,
 C(=NH-O-COHet)-NH₂, C(=NH)-OA, C(=NH)NHNH₂,
 C(=NH)NHNHA, C(=NH)NH-COOA, C(=NH)NH-COA,
 C(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar,
 C(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Het, NH-C(=NH)NH₂,
 NH-C(=NH)NH-COOA, NHC(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar,



alebo



R², R^{2'}

a R^{2''} vždy na seba nezávisle atóm vodíka, skupinu A, CF₃,
 Cl, F, COA, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂, CH₂NH₂,
 CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA, OH, OA, OCF₃, NO₂, SO₂A, SO₂NH₂
 alebo SO₂NHA,

R³, R⁴

spolu dohromady skupinu (CH₂)_p, CO(CH₂)_p, COO(CH₂)_n,
 COOCH(A)-, COOCH(Ar)-, CONH(CH₂)_n,
 CH₂CH(OR⁷)-(CH₂)_n, CH₂-O-(CH₂)_n, CH₂-S-(CH₂)_n,
 CA₂-O-(CH₂)_n, CA₂-S-(CH₂)_n, CHAr-S-(CH₂)_n,
 (CH₂)₂NHCH₂, (CH₂)₂-N(R⁸)-CH₂.

$R^5, R^{5'}, R^{5''}$

$R^{5'''}, R^{5''''}$ vždy na seba nezávisle skupinu $(CH_2)_n-COOH$, $(CH_2)_n-COO-(CH_2)_n-Ar$, Ar , Py alebo R^2 ,

R^6 skupinu OH , A alebo AR ,

R^7 atóm H , skupinu A , Ar alebo Het ,

R^8 atóm H , skupinu $(CH_2)_n-COOH$, $(CH_2)_m-COOA$, $(CH_2)_m-COO-(CH_2)_n-Ar$, $(CH_2)_m-COO-(CH_2)_n-Het$, $(CH_2)_m-CONH_2$, $(CH_2)_m-CONHA$, $(CH_2)_m-CONA_2$, A , COA , SO_2A alebo SO_3H ,

R^9 atóm H , skupinu A alebo benzylovú,

U skupinu CO alebo CH_2 ,

V skupinu NH alebo CO ,

W chýba alebo znamená skupinu CO ,

X skupinu CH alebo atóm N ,

Y chýba alebo znamená skupinu CH_2 , CO alebo SO_2 ,

A nerozvetvenú, rozvetvenú alebo cyklickú skupinu alkylovú s 1 až 20 atómmi uhlíka, v ktorej sú jedna alebo dve metylénové skupiny nahradené atómom O alebo S , skupinou $-CH=CH-$ alebo $-C \equiv C-$ a/alebo 1 až 7 atómov vodíka sú nahradené atómmi fluóru,

Ar skupinu fenylovú alebo naftylovú vždy prípadne monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupinou A ,
 CF_3 , Hal , OH , OA , OCF_3 , SO_2A , SO_2NH_2 , SO_2NHA ,
 SO_2NA_2 , NH_2 , NHA , NA_2 , $NHCHO$, $NHCOA$, $NHCOOA$,
 $NACOOA$, $NHSO_2A$, $NHSO_2Ar$, $COOH$, $COOA$,
 $COO-(CH_2)_m-Ar$, $COO-(CH_2)_m-Het$, $CONH_2$, $CONHA$,
 $CONA_2$, $CONHAr$, CHO , COA , $COAr$, CH_2Ar ,
 $(CH_2)_mNH_2$, $(CH_2)_mNHA$, $(CH_2)_mNA_2$, $(CH_2)_mNHCHO$,
 $(CH_2)_mNHCOA$, $(CH_2)_mNHCOOA$,
 $(CH_2)_mNHCOO-(CH_2)_mAr$, $(CH_2)_mNHCOO-(CH_2)_mHet$,
 NO_2 , CN , $CSNH_2$, $C(=NH)SA$, $C(=NH)OA$, $C(=NH)NH_2$,
 $C(=NH)NHOH$, $C(=NH)NHCOOA$, $C(=NH)NHCOOAr$.

Ar' skupinu fenylovú alebo naftylovú vždy prípadne monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupinou A, OR^9 , $N(R^9)_2$, NO_2 , CN, Hal, $NHCOA$, $COOR^9$, $CON(R^9)_2$, COR^9 alebo $S(O)_2A$,

Het monocyklický alebo bicyklický, nasýtený, nenasýtený alebo aromatický heterocyklický systém, ktorý obsahuje jeden až štyri atómy dusíka, kyslíka a/alebo síry, viazaný prostredníctvom atómu dusíka alebo uhlíka, ktorý je prípadne monosubstituovaný, disubstituovaný alebo tetrasubstituovaný skupinou A, CF_3 , Hal, OH, OA, OCF_3 , SO_2A , $SO_2-(CH_2)_m-Ar$, SO_2NH_2 , SO_2NHA , SO_2NA_2 , NH_2 , NHA , NA_2 , $NHCHO$, $NHCOA$, $NHCOOA$, $NACOOA$, $NHSO_2A$, $NHSO_2Ar$, $COOH$, $COOA$, $COO-(CH_2)_m-Ar'$, $CONH_2$, $CONHA$, COA , $COAr'$, CH_2NH_2 , CH_2NHA , CH_2NHCHO , CH_2NHCOA , $CH_2NHCOOA$, NO_2 , CN, $CSNH_2$, $C(=NH)SA$, $C(=NH)OA$, $C(=NH)NH_2$, $C(=NH)NHOH$, $C(=NH)NHCOOA$, $C(=NH)COOAr'$ alebo oxoskupinu.

Py skupinu 2-, 3- alebo 4-piridylovú, ktorá je vždy prípadne monosubstituovaná alebo polystituovaná A, Hal, CN, $CONH_2$, $CONHA$, $COOH$, $COOA$, CH_2NH_2 , CH_2NHA , CH_2NHCHO , CH_2NHCOA , $CH_2NHCOOA$, CH_2OH , CH_2OA , CH_2OAr , CH_2OCOA , NO_2 , NH_2 , NHA , NA_2 ,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

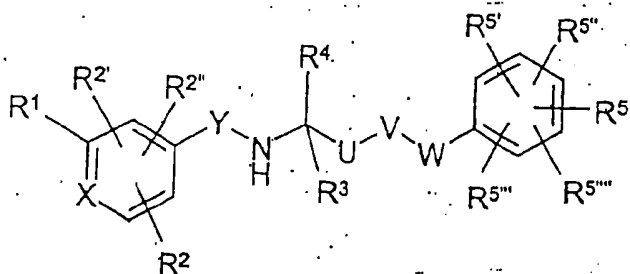
n 1 alebo 2,

m 0, 1 alebo 2,

p 2, 3 alebo 4,

a ich farmaceuticky prijateľné soli a solváty;

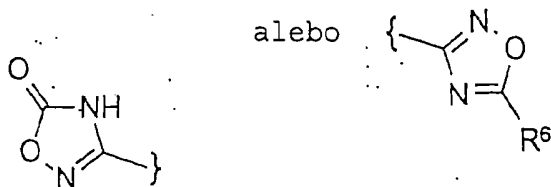
k) zlúčeniny obecného vzorca I



kde znamená

R^1 H, Cl, F, OH, OA, O-(CH₂)_n-Ar, NH₂, NHCOA, NHCOOA, NH-(CH₂)_n-Ar, CN, CONH₂, CSNH₂, C(=NH)SA, C(=NH)NH₂, C(=NH-OH)-NH₂, C(=NH-O-COA)-NH₂, C(=NH-O-COAr)-NH₂, C(=NH-O-COHet)-NH₂, C(=NH)-OA, C(=NH)NHNH₂, C(=NH)NHNHA, C(=NH)NH-COOA, C(=NH)NH-COA, C(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar, C(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Het, NH-C(=NH)NH₂, NH-C(=NH)NH-COOA, NHC(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar,

$R^2, R^{2'}$



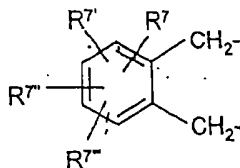
a $R^{2''}$ vždy od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu A, CF₃, Cl, F, COA, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂, CH₂NH₂, CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA, OH, OA, OCF₃, NO₂, SO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA alebo SO₂NA₂,

R^3 skupinu A, (CH₂)_n-Ar alebo (CH₂)_n-Het,

R^4 skupinu A alebo

R^3, R^4 spolu dohromady skupinu (CH₂)_p, (CH₂)_nN(R⁸)-(CH₂)₂, (CH₂)₂-CH(NH₂)-(CH₂)₂-, (CH₂)₂-CH(NH-COOA)-(CH₂)₂-, (CH₂)₂-CH(NH-CH₂-COOA)-(CH₂)₂-, (CH₂)₂-CH[NH-CH(A)-COOA]-(CH₂)₂-, (CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, (CH₂)₂-S(O)_m-(CH₂)₂ alebo

$R^5, R^{5'}, R^{5''}$



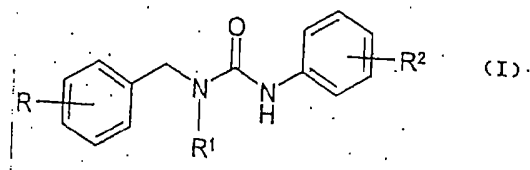
$R^{5'''} a R^{5''''}$ vždy od seba nezávisle skupinu (CH₂)_n-COOH, (CH₂)_n-COOA, (CH₂)_n-COO-(CH₂)_m-Ar, (CH₂)_n-COO-(CH₂)_m-Het, Ar, Py alebo R²,

- R^6 skupinu OH, A alebo AR,
- $R^7, R^{7'}$, $R^{7''}$
- $R^{7''''}$ a $R^{7''''''}$ vždy od seba nezávisle skupinu H, Hal, OH,
- R^8 atóm H, skupinu A, COOH, COOA, $(CH_2)_n$ -COOH, $(CH_2)_m$ -COOA, COO- $(CH_2)_m$ -Ar, COO- $(CH_2)_m$ -Het, $(CH_2)_n$ -COO- $(CH_2)_m$ -Ar, $(CH_2)_n$ -COO- $(CH_2)_m$ -Het, $(CH_2)_m$ -CONH₂, $(CH_2)_m$ -CONHA, $(CH_2)_m$ -CONA₂, SO₂A alebo SO₃H,
- R^9 atóm H, skupinu A alebo benzylovou,
- U skupinu CO alebo CH₂,
- V skupinu NH alebo CO,
- W chýba alebo znamená skupinu CO,
- X skupinu CH alebo atóm N,
- Y chýba alebo znamená skupinu CH₂, CO alebo SO₂,
- A nerozvetvenú, rozvetvenú alebo cyklickú skupinu alkylovú s až 20 atómami uhlíka, v ktorej sú jedna alebo dve metylénové skupiny nahradené atómom O alebo S, skupinou -CH=CH- alebo -C C- a/alebo 1 až 7 atómov vodíka sú nahradené atómami fluóru,
- Ar skupinu fenylovú alebo naftylovú vždy prípadne monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupinou A, CF₃, Hal, OH, OA, OCF₃, SO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, NH₂, NHA, NA₂, NHCHO, NHCOA, NHCOOA, NACOOA, NHSO₂A, NHSO₂Ar, COOH, COOA, COO- $(CH_2)_m$ -Ar', COO- $(CH_2)_m$ -Het, CONH₂, CONHA, CONA₂, CONHA', CHO, COA, COAr', CH₂Ar', $(CH_2)_m$ NH₂, $(CH_2)_m$ NHA, $(CH_2)_m$ NA₂, $(CH_2)_m$ NHCHO, $(CH_2)_m$ NHCOA, $(CH_2)_m$ NHCOOA, $(CH_2)_m$ NHCOO- $(CH_2)_m$ Ar', $(CH_2)_m$ NHCOO- $(CH_2)_m$ Het, NO₂, CN, CSNH₂, C(=NH)SA, C(=NH)OA, C(=NH)NH₂, C(=NH)NHOH, C(=NH)NHCOOA; C(=NH)NHCOOA',

Ar'	skupinu fenylovú alebo naftylovú vždy prípadne monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupinou A, OR ⁹ , N(R ⁹) ₂ , NO ₂ , CN, Hal, NHCOA, COOR ⁹ , CON(R ⁹) ₂ , COR ⁹ alebo S(O) ₂ A,
Het	monocyklický alebo bicyklický, nasýtený, nenasýtený alebo aromatický heterocyklický systém, ktorý obsahuje jeden, dva, tri alebo štyri atómy dusíka, kyslíka a/alebo síry, viazaný prostredníctvom atómu dusíka alebo uhlíka, ktorý je nesubstituovaný alebo je monosubstituovaný, disubstituovaný, trisubstituovaný alebo tetrasubstituovaný skupinou A, CF ₃ , Hal, OH, OA, OCF ₃ , SO ₂ A, SO ₂ -(CH ₂) _m -Ar, SO ₂ NH ₂ , SO ₂ NHA, SO ₂ NA ₂ , NH ₂ , NHA, NA ₂ , NHCHO, NHCOA, NHCOOA, NACOOA, NHSO ₂ A, NHSO ₂ Ar, COOH, COOA, COO-(CH ₂) _m -Ar', CONH ₂ , CONHA, COA, COAr', CH ₂ NH ₂ , CH ₂ NHA, CH ₂ NHCHO, CH ₂ NHCOA, CH ₂ NHCOOA, NO ₂ , CN, CSNH ₂ , C(=NH)SA, C(=NH)OA, C(=NH)NH ₂ , C(=NH)NHOH, C(=NH)NHCOOA, C(=NH)COOAr' a/alebo oxoskupinu,
Py	skupinu 2-, 3- alebo 4-pyridylovú, ktprá je vždy nesubstituovaná, monosubstituovaná alebo polysubstituovaná A, Hal, CN, CONH ₂ , CONHA, COOH, COOA, CH ₂ NH ₂ , CH ₂ NHA, CH ₂ NHCHO, CH ₂ NHCOA, CH ₂ NHCOOA, CH ₂ OH, CH ₂ OA, CH ₂ OAr, CH ₂ OCOA, NO ₂ , NH ₂ , NHA alebo NA ₂ ,
Hal	atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,
n	1 alebo 2,
m	0, 1 alebo 2,
p	2, 3, 4 alebo 5,

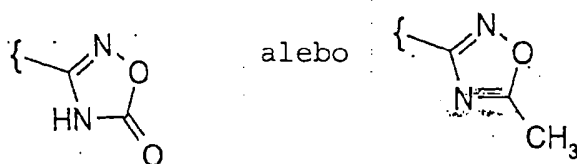
a ich farmaceuticky prijateľné soli a solváty;

1) zlúčeniny obecného vzorca I



kde znamená

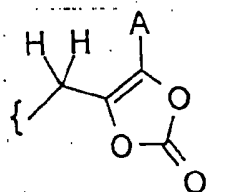
- R skupinu CN, CH₂NH₂, -NH-C(=NH)-NH₂, -CO-N=C(NH₂)₂, alebo C-(=NH)-NH₂, ktorá je prípadne monosubstituovaná skupinou Ar', -OH, -COA, -COAr, OCOA, OCOO(CH₂)N(A)₂, -COO(CH₂)_nNA₂, -OCOO(CH₂)_m-Het, -COO(CH₂)_m-Het, -CO-C(A)₂-R³, COA, COSA, COSAr, COOAr, COOAr', COA, COAr, COAr' alebo bežnou skupinou chrániaci aminoskupinu, alebo znamená skupinu



- R¹ skupinu R⁴, Ar, Ar' alebo X,
- R² skupinu fenylovú, ktorá je monosubstituovaná skupinou SA-, SOA, SO₂A, SONHA, SO₂NHA, CF₃, COA,

CH₂NHA, CN alebo OA,

- R³ skupinu C(Hal)₃, OCOA alebo



- R⁴ skupinu alkylovú s 1 až 20 atómmi uhlíka, v ktorej sú jedna alebo dve metylénové skupiny nahradené atómom O alebo S a/alebo skupinou -CH=CH- a/alebo prídavne 1 až 7 atómov vodíka sú nahradené atómmi fluóru,
- A atóm vodíka alebo skupinu alkylovú s 1 až 20 atómmi uhlíka,

- A' skupinu alkylovú s 1 až 10 atómmi uhlíka,

Ar skupinu fenylovú alebo naftylovú vždy prípadne monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupinou A',

OH, OA', NH₂, NHA', NA'₂, NO₂, CF₃, CN, Hal, NHCOA, COOA, CONH₂, CONHA', CONA'₂, SA, SOA, SO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA', SO₂NA'₂,

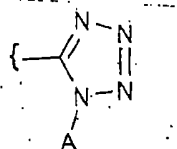
Ar' skupinu (CH₂)_n-Ar,

Het monocyklický alebo bicyklický, nasýtený, nenasýtený alebo aromatický heterocyklický systém, ktorý obsahuje jeden až štyri atómy dusíka, kyslíka alebo síry, ktorý je nesubstituovaný monosubstituovaný, disubstituovaný alebo trisubstituovaný skupinou A', OA',

NH₂, NHA', NA'₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA', NHSO₂A', COOA', CONH₂, CONHA', CONA'₂, COA, SO₂NH₂, SA', SOA', SO₂A' alebo oxoskupinu,

X skupinu (CH₂)_n-Y,

Y skupinu COOA alebo



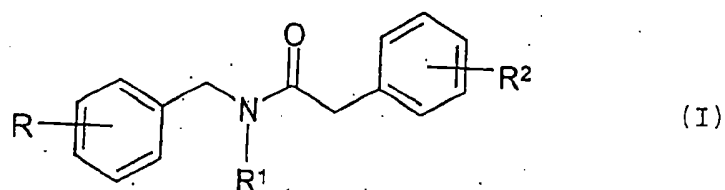
Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

n 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6,

m 0 alebo 1,

a ich farmaceuticky prijateľné soli a solváty;

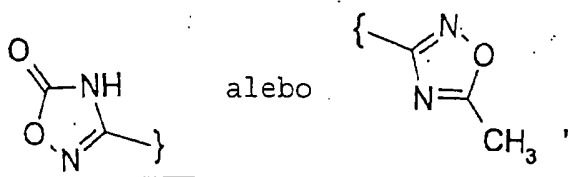
m) zlúčeniny obecného vzorca I



kde znamená

R skupinu CH₂NH₂, -CO-N=C(NH₂)₂, -NH-C(=NH)-NH₂ alebo C(=NH)-NH₂, ktorá je prípadne

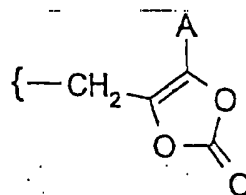
monosubstituovaná skupinou -OH, -OCOOA, -OCOO(CH₂)_nNAA', -COO(CH₂)_nNAA', -OCOO(CH₂)_m-Het, -COO(CH₂)_m-Het, -CO-CAA'-R³, -COO-CAA'-R³, COOA, COSA, COOAr, COOAr' alebo bežnou skupinou chrániacou aminoskupinu, alebo znamená skupinu



R¹ nerozvetvenú, rozvetvenú alebo cyklickú skupinu alkylovú s až 20 atómmi uhlíka, pričom jedna alebo dve metylénové skupiny sú prípadne nahradené atómom kyslíka alebo síry alebo skupinu Ar, Ar' alebo X,

R² skupinu fenylovú, ktorá je monosubstituovaná skupinou S(O)_pA, S(O)_pNHA, CF₃, COOA, CH₂NHA, CN alebo OA,

R³ skupinu -C(Hal)₃, -O(C=O)A alebo



Ar skupinu fenylovú alebo naftylovú, ktorá je nesubstituovaná alebo je monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupinou A, OA, NAA', NO₂, CF₃, CN, Hal, NHCOA, COOA, CONAA', S(O)_pA alebo S(O)_pNAA',

Ar' skupinu -(CH₂)_n-Ar,

A atóm H, nerozvetvenú, rozvetvenú alebo cyklickú skupinu alkylovú s 1 až 20 atómmi uhlíka,

A' nerozvetvenú, rozvetvenú alebo cyklickú skupinu alkylovú s 1 až 10 atómmi uhlíka,

Het monocyklický alebo bicyklický, nasýtený, nenasýtený alebo aromatický heterocyklický systém, ktorý obsahuje jeden až štyri atómy dusíka, kyslíka a/alebo a síry viazaný prostredníctvom atómu dusíka alebo uhlíka a je nesubstituovaný alebo je substituovaný skupinou A,

X skupinu $-(CH_2)_n-Y$,

Y skupinu COOA alebo

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

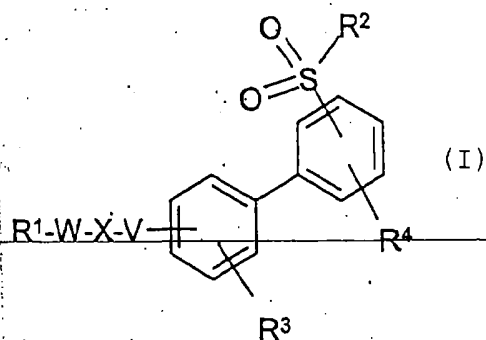
m 0 alebo 1,

n 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6,

p 0, 1 alebo 2,

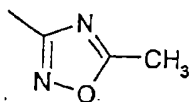
a ich farmaceuticky prijateľné soli a solváty;

n) zlúčeniny obecného vzorca I

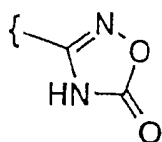
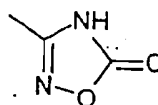


kde znamená

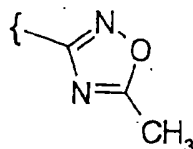
R^1 skupinu fenylovú alebo naftylovú, pričom každá je substituovaná skupinou $-C(=NH)NH_2$, ktorá je prípadne monosubstituovaná skupinou $-COA$, $-CO-C(R^6)_2-Ar'$, $COOH$, OH alebo bežnou skupinou chrániaci aminoskupinu, alebo znamená skupinu $-NHC(=NH)-NH_2$,



nebo



nebo



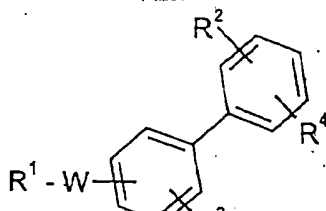
a ktorá je prípadne substituovaná skupinou -A, -OR⁵, -N(R⁵)₂, -NO₂, CN, Hal, -NR⁵COA, -NR⁵COAr', -NR⁵SO₂A, NR⁵SO₂Ar', COOR⁵, -CON(R⁵)₂, -CONR⁵Ar', -COR⁶, -COAr' alebo S(O)_nA,

R ²	skupinu -N(R ⁵) ₂ , -NR ⁵ COA, -NR ⁵ COAr, -NR ⁵ COOR ⁵ ,
R ³	a
R ⁴	vždy od seba nezávisle atóm H, skupinu -A, -OR ⁵ , -N(R ⁵) ₂ , -NO ₂ , CN, Hal, -NR ⁵ COA, -NR ⁵ COAr', -NR ⁵ SO ₂ A, NR ⁵ SO ₂ Ar', COOR ⁵ , -CON(R ⁵) ₂ , -CONR ⁵ Ar', -COR ⁶ , -COAr', SOAr', alebo S(O) _n A,
R ⁵	atóm H, skupinu A, -C(R ⁶ R ⁷)Ar' alebo C(R ⁶ R ⁷)Het,
R ⁶	a
R ⁷	vždy na sebe nezávisle atóm H, skupinu -A, alebo (CH ₂) ₁ -Ar',
R ⁸	atóm H alebo skupinu A,
X	atóm -O-, skupinu -NR ⁵ , -CONR ⁵ , -N(SO ₂ Ar)- alebo -N(SO ₂ Het)-
W	skupinu -C(R ⁶ R ⁷) _n -, -OCR ⁶ R ⁷ -, 1,3-fenylénovú, 1,3-fenylén-C(R ⁶) ₂ , 1,4-fenylénovú alebo 1,4-fenylén-C(R ⁶) ₂ ,
V	skupinu (C(R ⁶) ₂) _m -
A	skupinu alkylovú s 1 až 20 atómami uhlíka, v ktorej sú jedna alebo dve metylénové skupiny nahradené atómom O alebo S alebo skupinou -CH=CH- a prídavne 1 až 7 atómov vodíka sú nahradené atómami fluóru,

- Ar skupinu fenylovú alebo naftylovú, ktorá je nesubstituovaná alebo je monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupinou A, Ar', Het, -OR⁵, -N(R⁵)₂, -NO₂, CN, Hal, -NR⁵COA, -NR⁵COAr, -NR⁵SO₂A, NR⁵SO₂Ar', COOR⁵, -CON(R⁵)₂, -CONR⁵Ar', -COR⁶, -COAr' alebo S(O)_nA,
- Ar' skupinu fenylovú alebo naftylovú, ktorá je nesubstituovaná alebo je monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupinou A, -OR⁶, -N(R⁶)₂, -NO₂, CN, Hal, -NR⁶COA, -NR⁶SO₂A, COOR⁶, -CON(R⁶)₂, -COR⁶, -SO₂NR⁶ alebo S(O)_nA,
- Het monocyklický alebo bicyklický, nasýtený, nenasýtený alebo arómatický héterocyklický systém, ktorý obsahuje jeden až štyri atómy dusíka, kyslíka a/alebo síry viazaný prostredníctvom atómu dusíka alebo uhlíka a je nesubstituovaný alebo je monosubstituovaný, disubstituovaný alebo trisubstituovaný, skupinou A, -OR⁶, -N(R⁶)₂, -NO₂, CN, Hal, -NR⁶COA, -NR⁶SO₂A, COOR⁶, -CON(R⁶)₂, -COR⁶, -SO₂NR⁶ alebo S(O)_nA alebo oxoskupinou,
- Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,
- l 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5,
- m 0 alebo 1,
- n 0, 1 alebo 2,

a ich farmaceuticky prijateľné soli a solváty;

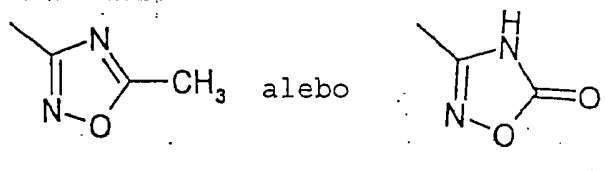
o) zlúčeniny obecného vzorca I



(I)

kde znamená

R^1 skupinu fenylovú alebo naftylovú, pričom každá je substituovaná skupinou $-C(=NH)NH_2$, ktorá je prípadne monosubstituovaná skupinou $-COA$, $-CO-[C(R^7)_2]_n-Ar'$, $COOA$, OH alebo bežnou skupinou chrániaci aminoskupinu, alebo znamená skupinu $-NHC(=NH)-NH_2$, $-CON=C(NH_2)_2$



a ktorá je prípadne substituovaná skupinou $-A$, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NO_2$, CN , Hal , $-NR^5COA$, $-NR^5COAr'$, $-NR^5SO_2A$, $-NR^5SO_2Ar'$, $COOR^5$, $-CON(R^5)_2$, $-COR^7$, $-COAr'$ alebo $S(O)_nA$,

R^2 skupinu $S(O)_nA$, CF_3 , $-COOR^7$ alebo OA ,

R^3 a

R^4 vždy na sebe nezávisle atóm H, skupinu $-A$, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NO_2$, CN , Hal , $-NR^5COA$, $-NR^5COAr'$, $-NR^5SO_2A$, $-NR^5SO_2Ar'$, $COOR^5$, $-CON(R^5)_2$, $-CONR^5Ar'$, $-COR^7$, $-COAr'$ alebo $S(O)_nA$,

R^5 a

R^6 vždy na sebe nezávisle atóm H, skupinu A , $-[C(R^7R^8)]_nAr'$ alebo $-[C(R^7R^8)]_nHet$,

R^7 a

R^8 vždy na sebe nezávisle atóm H, skupinu $-A$,

W skupinu $-[C(R^5R^6)]_mCONR^5[C(R^5R^6)]_1-$ alebo $-OC(R^5R^6)CONR^5[C(R^5R^6)]_1-$

A skupinu alkylovú s 1 až 20 atómmi uhlíka, v ktorej sú jedna alebo dve metylénové skupiny nahradené atómom O alebo S alebo skupinou $-CH=CH-$ a prídavne 1 až 7 atómov vodíka sú nahradené atómmi fluóru,

Ar skupinu fenylovú alebo naftylovú, ktorá je nesubstituovaná alebo je monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupinou A, Ar', Het, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NO_2$, CN, Hal, $-NR^5COA$, $-NR^5COAr$, $-NR^5SO_2A$, NR^5SO_2Ar' , $COOR^5$, $-CON(R^5)_2$, $-CONR^5Ar'$, $-COR^7$, $-COAr'$, SO_2NR^5 , $S(O)_nAr'$ alebo $S(O)_nA$,

Ar' skupinu fenylovú alebo naftylovú, ktorá je nesubstituovaná alebo je monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupinou A, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-NO_2$, CN, Hal, $-NR^7COA$, $-NR^7SO_2A$, $COOR^7$, $-CON(R^7)_2$, $-COR^7$, $-SO_2NR^7$ alebo $S(O)_nA$,

Het monocyklický alebo bicyklický, nasýtený, nenasýtený alebo arómatiký hétérocyclický systém, ktorý obsahuje jeden až štyri atómy dusíka, kyslíka a/alebo síry viazaný prostredníctvom atómu dusíka alebo uhlíka a je nesubstituovaný alebo je monosubstituovaný, disubstituovaný alebo trisubstituovaný, skupinou A, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-NO_2$, CN, Hal, $-NR^7COA$, $-NR^7SO_2A$, $COOR^7$, $-CON(R^7)_2$, $-COR^7$, $-SO_2NR^7$ alebo $S(O)_nA$ alebo oxoskupinou,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

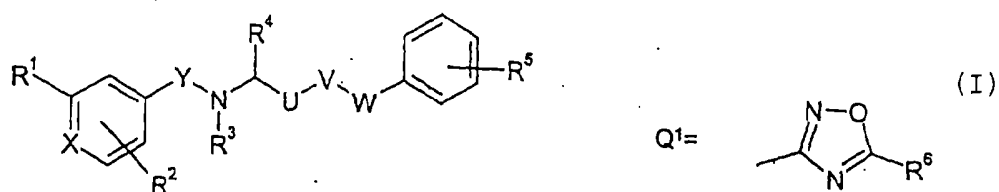
l 0 alebo 1,

m 1 alebo 2,

n 0, 1 alebo 2,

a ich farmaceuticky prijateľné soli a solváty;

p) zlúčeniny obecného vzorca I



kde znamená

R¹ H, Cl, F, OH, OA, O-(CH₂)_n-Ar, NH₂, NHCOA, NHCOOA, NH-(CH₂)_n-Ar, CN, CONH₂, CSNH₂, C[NH]SA, C[NH]NH₂, C[NH]NHA, C[NH]NOH, C[NH]NOA, C[NH]NOCOA, C[NH]NOCOAr, C[NH]OA, C[NH]NHNH₂, C[NH]NHNHA, C[NH]NHCOOA, C[NH]NHCOA, C[NH]NHCOO-(CH₂)_m-Ar, C[NH]NHCOO-(CH₂)_m-Het, NHC[NH]NH₂, NHC[NH]NHCOOA, NHC[NH]NHCOO-(CH₂)_m-Ar, Q1,

R² atóm vodíka alebo jednu alebo niekoľko skupín A, CF₃, Br, Cl, F, COA, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂, CH₂NH₂, CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA, NHSO₂A, OH, OA, OCF₃, NO₂, SO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA

R³ CH, COH, COA, COCF₃, COOA, SO₂A

R⁴ CH, A, -(CH₂)_n-Het, -(CH₂)_m-COOR⁷, -(CH₂)_m-CONHR⁷, -(CH₂)_n-S(O)_mA, -(CH₂)_o-NH₂, -(CH₂)_o-NHCOOA, -(CH₂)_o-NHCOA, -(CH₂)_o-NHAr, -(CH₂)_o-NHC[NH]NH₂, -(CH₂)_o-(C[A]OH)-A, -(CH₂)_o-OH, -(CH₂)_o-OA, -(CH₂)_o-OAr, -(CH₂)_o-OHet, -(CH₂)_o-OCOOA, -(CH₂)_o-OCA, -(CH₂)_o-OCAr, Ar, Het,

R⁶ skupinu OH, A alebo Ar,

R⁷ atóm H, skupinu A, Ar alebo Het,

U skupinu CO alebo CH₂,

V	skupinu NH, CO alebo atóm O,
W	väzbu alebo znamená skupinu CO,
X	skupinu CH alebo atóm N,
Y	väzbu alebo znamená skupinu CH ₂ , CO alebo SO ₂ ,
n	1 alebo 2,
m	0, 1 alebo 2,
o	1, 2, 3, 4 alebo 5,
p	2, 3 alebo 4,
A	nerozvetvenú, rozvetvenú alebo cyklickú skupinu alkylovú s až 20 atómmi uhlíka, v ktorej sú jedna alebo dve metylénové skupiny nahradené atómom O alebo S, skupinou -CH=CH- alebo -C C- a prídavne 1 až 7 atómov vodíka sú nahradené atómmi fluóru,
Ar	skupinu fenylovú alebo naftylovú vždy prípadne monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupinou A, CF ₃ , Hal, OA, OCF ₃ , SO ₂ A, SO ₂ NH ₂ , SO ₂ NHA, SO ₂ NA ₂ , NH ₂ , NHA, NA ₂ , NHCHO, NHCOA, NHCOOA, NACOOA, NHSO ₂ A, NHSO ₂ Ar, COOH, COOA, COO-(CH ₂) _m -Ar, COO-(CH ₂) _m -Het CONH ₂ , CONHA, CONA ₂ , CONHAr, COA, COAr, CH ₂ Ar, -(CH ₂) _m -NH ₂ , -(CH ₂) _m -NHA, -(CH ₂) _m -NA ₂ , -(CH ₂) _m -NHCHO, -(CH ₂) _m -NHCOA, -(CH ₂) _m -NHCOOA -(CH ₂) _m -NHCOO-(CH ₂) _m Ar, -(CH ₂) _m -NHCOO-(CH ₂) _m -Het, -(CH ₂) _m -Hal, -(CH ₂) _m -Het, NO ₂ , CN, CSNH ₂ , C[NH]SA, C[NH]OA, C[NH]NH ₂ , C[NH]NHOH, C[NH]NHCOOA or C[NH]NHCOOAr,
Het	monocyklický alebo bicyklický, nasýtený, nenasýtený alebo arómatický héterocyklický systém, ktorý obsahuje jeden, dva, tri alebo štyri atómy dusíka, kyslíka a/alebo síry, viazaný prostredníctvom atómu dusíka alebo uhlíka, ktorý je nesubstituovaný alebo je monosubstituovaný, disubstituovaný,

trisubstituovaný alebo tetrasubstituovaný skupinou

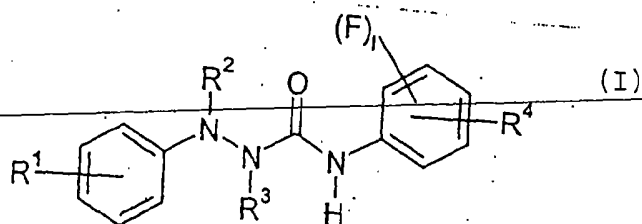
A, CF₃, Hal, OH, OA, SO₂A,
 SO₂-(CH₂)_m-Ar, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, NH₂, NHA,
 NA₂, NHCHO, NHCOA, NHCOOA, NHSO₂A, NHSO₂Ar,
 COOH, COOA, COO-[CH₂]_m-Ar, CONH₂, CONHA, COA,
 COAr, CH₂NH₂, CH₂NHA, CH₂NHCHO, CH₂NHCOA,
 CH₂NHCOOA, NO₂, CN, CSNH₂, C[NH]SA, C[NH]OA,
 C[NH]NH₂, C[NH]NHOH, C[NH]NHCOOA,
 C[NH]NHCOOAr a/lebo oxoskupinu.

Py skupinu 2-, 3- alebo 4-pyridylovú, ktorá je vždy
 nesubstituovaná, monosubstituovaná alebo
 polystituovaná A, Hal, CN, CONH₂, CONHA, COOH, COOA,
 CH₂NH₂, CH₂NHA, CH₂NHCHO, CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA,
 CH₂OH, CH₂OA, CH₂OAr, CH₂OCOA, NO₂, NH₂, NHA alebo
 NA₂,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

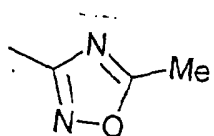
a ich farmaceuticky prijateľné soli a solváty;

q) zlúčeniny obecného vzorca I

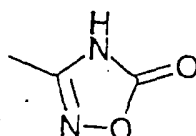


kde znamená

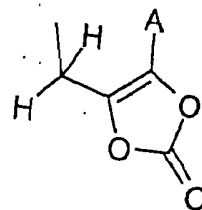
R¹ skupinu -(CH₂)_n-NH₂, -CON=C(NH₂)₂, -NH-C-(=NH)-NH₂
 alebo C-(=NH)-NH₂, ktorá je nesubstituovaná alebo
 je monosubstituovaná skupinou -OH, -OCOOA, -
 OCOO(CH₂)_nN(A)₂, -OCOO(CH₂)_m-Het, -CO-C(A)₂-R⁵,
 COOA, COSA, COOAr, COOAr', alebo skupinou



alebo



- R^2 atóm vodíka alebo skupinu COOA;
- R^3 nerozvetvenú, rozvetvenú alebo cyklickú skupinu alkylovú s 1 až 20 atómmi uhlíka, pričom jedna alebo dve metylénové skupiny sú prípadne nahradené atómom kyslíka alebo síry alebo skupinu Ar, Ar', X alebo Hal,
- R^4 skupinu fenylovú, ktorá je monosubstituovaná skupinou $S(O)_kA$, $S(O)_kNHA$, CF_3 , COOA, CH_2NHA , CN alebo OA,
- R^5 skupinu $-C(Hal)_3$, $-O(C=O)A$ alebo
- Ar skupinu fenylovú alebo naftylovú, ktorá je nesubstituovaná alebo je monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupinou A, OH, OA, NH_2 , NHA, NA_2 , NO_2 , CF_3 , CN, Hal, $NHCOA$, COOA, $CONH_2$, CONHA, $CONA_2$, $S(O)_nA$, $S(O)_nNH_2$, $S(O)_nNHA$, alebo $S(O)_nNA_2$,

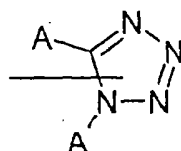


-
- Ar' skupinu $-(CH_2)_n-Ar$,
- Het monocyklický alebo bicyklický, nasýtený nenasýtený alebo arómatický hétérocyclický systém, ktorý obsahuje jeden až štyri atómy dusíka, kyslíka a/alebo síry viazaný prostredníctvom atómu dusíka alebo uhlíka a je nesubstituovaný alebo je substituovaný skupinou A,

- A atóm H, nerozvetvenú, rozvetvenú alebo cyklickú skupinu alkylovú s 1 až 20 atómmi uhlíka,

- X skupinu $-(CH_2)_n-Y$,

- Y skupinu COOA alebo



Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

k 0, 1 alebo 2,

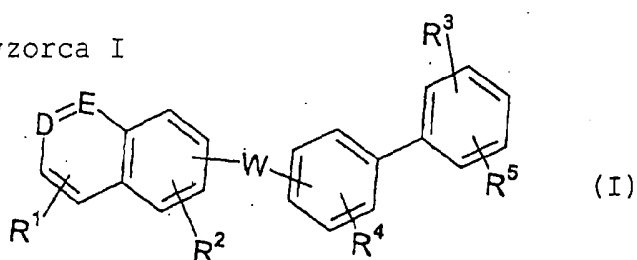
l 0, 1, 2, 3 alebo 4,

m 0 alebo 1,

n 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6,

a ich farmaceuticky prijateľné soli a solváty;

r) zlúčeniny obecného vzorca I



kde znamená

-D=E- skupinu $-N=C(NH_2)-$ alebo $-C(NH_2)=N-$,

R^1, R^2 vždy od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu A, OR^6 , $N(R^6)_2$, NO_2 , CN, Hal, NR^6COA , NR^6COAr' , NR^6SO_2A , NR^6SO_2Ar' , $COOR^6$, $CON(R^6)_2$, $CONR^6Ar'$, COR^7 , $COAr'$ alebo $S(O)_nA$,

~~R^3 skupinu $SO(NR^6)_2$, $S(O)_nA$, CF_3 , $COOR^6$, OA alebo CN,~~

R^4, R^5 vždy na seba nezávisle atóm vodíku, skupinu A, OR^6 , $N(R^6)_2$, NO_2 , CN, Hal, NR^6COA , NR^6COAr' , NR^6SO_2A , NR^6SO_2Ar' , $COOR^6$, $CON(R^6)_2$, $CONR^6Ar'$, COR^7 , $COAr'$ alebo $S(O)_nA$,

R^6 atóm H, skupinu A, $-[C(R^7)_2]_nAr'$ alebo $[C(R^7)_2]_nHet$,

R^7 atóm H alebo skupinu A,

- W skupinu $-\text{CONR}^6\text{C}(\text{R}^6)_2\text{CONR}^6[\text{C}(\text{R}^6)_2]_1$,
 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{R}^6)_2\text{CONR}^6[\text{C}(\text{R}^6)_2]_1$, $-\text{C}(\text{R}^6)_2]_m-\text{CONR}^6[\text{C}(\text{R}^6)_2]_1$
alebo $-\text{OC}(\text{R}^6)_2\text{CONR}^6[\text{C}(\text{R}^6)_2]_1$,
- A skupinu alkylovú s 1 až 20 atómmi uhlíka, v ktorej
sú jedna alebo dve metylénové skupiny nahradené
atómom O alebo S alebo skupinou $-\text{CH}=\text{CH}-$ a prídavne
1 až 7 atómov vodíka sú nahradené atómmi fluóru,
- Ar skupinu fenylovú alebo naftylovú, ktorá je
nesubstituovaná alebo je monosubstituovaná,
disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupinou A,
Ar', Het, $-\text{OR}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{NO}_2$, CN, Hal, $-\text{NR}^6\text{COA}$, $-\text{NR}^6\text{COAr}'$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{A}$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{Ar}'$, COOR^6 , $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$, $-\text{CONR}^6\text{Ar}'$, $-\text{COR}^7$, $-\text{COAr}'$, SO_2NR^6 , $\text{S}(\text{O})_n\text{Ar}'$ alebo $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$,
- Ar' skupinu fenylovú alebo naftylovú, ktorá je
nesubstituovaná alebo je monosubstituovaná,
disubstituovaná alebo trisubstituovaná skupinou A,
 ~~$-\text{OR}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{NO}_2$, CN, Hal, $-\text{NR}^7\text{COA}$, $-\text{NR}^7\text{SO}_2\text{A}$,~~
 COOR^7 , $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $-\text{COR}^7$, $-\text{SO}_2\text{NR}^7$ alebo $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$,
- Het monocyklický alebo bicyklický, nasýtený, nenasýtený
alebo arómatický heterocyklický systém, ktorý
obsahuje jeden až štyri atómy dusíka, kyslíka
a/alebo síry viazaný prostredníctvom atómu dusíka
alebo uhlíka a je nesubstituovaný alebo je
monosubstituovaný, disubstituovaný alebo
trisubstituovaný, skupinou A, $-\text{OR}^7$, $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{NO}_2$,
CN, Hal, $-\text{NR}^7\text{COA}$, $-\text{NR}^7\text{SO}_2\text{A}$, COOR^7 , $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$, $-\text{COR}^7$, $-\text{SO}_2\text{NR}^7$ alebo $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$ alebo oxoskupinou,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

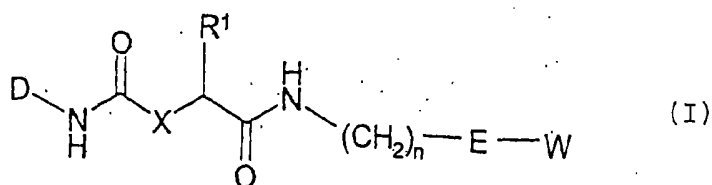
l 0 alebo 1,

m 1 alebo 2,

n 0, 1 alebo 2,

a ich farmaceuticky prijateľné soli a solváty;

s) zlúčeniny obecného vzorca I



kde znamená

D skupinu fenylovú alebo pyridylovú, ktorá je nesubstituovaná alebo je polysubstituovaná atómom Hal, skupinou A, $-\text{OR}^2$, $-\text{N}(\text{R}^2)_2$, $-\text{NO}_2$, CN, COOR^2 alebo $\text{CON}(\text{R}^2)_2$,

R^1 atóm H, skupinu Ar, Het, cykloalkylovú alebo A, ktoré sú prípadne substituované skupinou $-\text{OR}^2$, $-\text{SR}^2$, $-\text{N}(\text{R}^2)_2$, Ar, Het, cykloalkylovou, CN, COOR^2 alebo $\text{CON}(\text{R}^2)_2$,

R^2 atóm H alebo skupinu A,

E skupinu fenylénovú prípadne monosubstituovanú alebo polysubstituovanú atómom Hal, skupinou A, $-\text{OR}^2$, $-\text{N}(\text{R}^2)_2$, $-\text{NO}_2$, CN, COOR^2 alebo $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, alebo znamená skupinu piperidín-1,4-diylovú,

W skupinu Ar, Het alebo $-\text{N}(\text{R}^2)_2$ a pokiaľ znamená E skupinu piperidín-1,4-diylovú, znamená skupinu R^2 alebo cykloalkylovú,

X	skupinu NH alebo atóm O,
A	nerozvetvenú alebo rozvetvenú skupinu alkylovú s 1 až 10 atómami uhlíka, v ktorej sú jedna alebo dve metylénové skupiny nahradené atómom O alebo S a/alebo skupinou -CH=CH- a/alebo prídavne 1 až 7 atómov vodíka sú nahradené atómami fluóru,
Ar	skupinu fenylovú prípadne monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná atómom Hal, skupinou A, -OR ² , -N(R ²) ₂ , -NO ₂ , CN, COOR ² , CON(R ²) ₂ , NR ² COA, NR ² SO ₂ A, COR ² , SO ₂ NR ² , SO ₃ H alebo S(O) _m A,
Het	monocyklický alebo bicyklický, nasýtený, nenasýtený alebo aromatický heterocyklický systém, ktorý obsahuje jeden, dva, tri alebo štyri atómy dusíka, kyslíka a/alebo síry, ktorý je nesubstituovaný alebo je monosubstituovaný, disubstituovaný alebo trisubstituovaný atómom Hal, skupinou A, -OR ² , -N(R ²) ₂ , -NO ₂ , CN, COOR ² , CON(R ²) ₂ , NR ² COA, NR ² SO ₂ A, COR ² , SO ₂ NR ² , SO ₃ H, S(O) _m A alebo oxoskupinou,
Hal	atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,
m	0, 1 alebo 2,
n	0 alebo 1,

a ich farmaceuticky prijateľné soli a solváty.

Inými výhodnými inhibítormi faktoru Xa sú napríklad zlúčeniny popísané v nasledujúcich dokumentoch:

- WO 97/30971, str. 4, riadok 5 až str. 13, riadok 19;
- EP 0 921116 A1, str. 2, riadok 1 až riadok 51;
- EP 0 540051 B1 str. 2, riadok 41 až str. 3, riadok 14;

d) EP 0 798295 A1, str. 69, riadok 10 až str. 71, riadok 53.

Iné výhodné zlúčeniny sú vybrané zo súboru zahŕňajúceho defibrotid, desirudín a lepirudín.

Vynález sa osobitne týka prostriedkov, ktoré obsahujú 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]ben - zotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérovou kyselinu a ich fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty a aspoň jeden vápnikový antagonist. Okrem voľnej kyseliny je výhodná tiež jej etanolamínová soľ.

Prednosť sa dáva vápnikovým antagonistom zo súboru zahŕňajúceho selektívne a neselektívne vápnikové antagonisty.

Prednosť sa dáva selektívnym vápnikovým antagonistom zo súboru zahŕňajúceho deriváty dihydropyridínu, deriváty fenylalkylamínu, deriváty benzotiazepínu a iné selektívne vápnikové antagonisty.

Deriváty dihydropyridínu sa s výhodou volia zo súboru zahŕňajúceho amlodipín, felodipín, isradipín, nicardipín, nifedipín, nimodipín, nizoldipín, nitrendipín, lacidipín, nilvadipín, manidipín, barnidipín, a lercanidipín.

Deriváty fenylalkylamínu sa s výhodou volia zo súboru zahŕňajúceho verapamil a gallopamil.

Derivátom benzotiazepínu je s výhodou diltiazem.

Iným selektívnym vápnikovým antagonistom je s výhodou mibefradil.

Neselektívni vápnikovní antagonisti sa s výhodou volia zo súboru zahŕňajúceho fendilín, bepridil, lidoflazín a perhexilín.

Vynález sa najmä týka prostriedkov, ktoré obsahujú 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérovou kyselinu a jej fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty a aspoň jeden prostaglandín alebo derivát prostaglandínu. Okrem voľnej kyseliny je výhodná tiež jej etanolamínová soľ.

Výhodné sú prostaglandíny alebo deriváty prostaglandínu zo súboru zahŕňajúceho PGE_0 , PGA_1 , PGB_1 , PGF_1d , PGA_2 , PGB_2 , 19-hydroxy- PGA_1 , 19-hydroxy- PGB_1 , 19-hydroxy- PGA_2 , 19-hydroxy- PGB_2 , PGE_3 , $\text{PGF}_3\alpha$, alprostadil (PGE_1), dinoprost (PGF_2), dinoproston (PGE_2), natriumepoprostenol (PGI_2 ; natriumprostacyklín), gemeprost, iloprost, latanoprost, mizoprostol, sulproston, carboprost trometamin, dinoprost trometamin, lipoprost, metenoprost a tiaprost.

Najmä výhodné sú prostaglandíny alebo deriváty prostaglandínu zo súboru zahŕňajúceho alprostadil (PGE_1), dinoprost (PGF_2), dinoproston (PGE_2), natriumepoprostenol (PGI_2 ; natriumprostacyklín), ~~gemeprost, iloprost,~~ latanoprost, mizoprostol, sulproston, carboprost trometamin, dinoprost trometamin, lipoprost, metenoprost a tiaprost.

Najmä sa dáva prednosť PGE_1 alebo prostacyklínu a predovšetkým prostacyklínu.

Zlúčeniny obecného vzorca I a východzie látky pre ich prípravu sa pripravujú o sebe známymi spôsobmi, ktoré sú popísané v literatúre (napríklad v štandardných publikáciách ako Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme Verlag, Stuttgart), a to za reakčných podmienok, ktoré sú pre menované reakcie známe

a vhodné. Pritom sa môže tiež používať o sebe známe, tu bližšie nepopísané varianty.

V zlúčeninách obecného vzorca II alebo III majú R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X a n uvedený význam, najmä vyššie uvedený výhodný význam.

Pokiaľ L znamená reaktívnu esterifikovanú hydroxylovú skupinu, znamená s výhodou alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka (najmä metylsulfonyloxyskupinu) alebo arylsulfonyloxyskupinu so 6 až 10 atómmi uhlíka (najmä fenylsulfonyloxyskupinu alebo p-tolylsulfonyloxyskupinu a ďalej tiež 2-naftalénsulfonyloxyskupinu).

Zlúčeniny obecného vzorca I sa s výhodou získajú tak, že sa nechávajú reagovať zlúčeniny obecného vzorca II so zlúčeninami obecného vzorca III.

Východzie látky sa prípadne môžu tiež vytvárať in situ, to znamená, že sa z reakčnej zmesi neizolujú, ale sa reakčná zmes hneď používa pre prípravu zlúčenín obecného vzorca I. Inak je tiež možné uskutočniť reakciu postupne.

Zlúčeniny obecného vzorca II a III sú spravidla známe.

Pokiaľ nie, môžu sa pripravovať o sebe známymi spôsobmi. Zlúčeniny obecného vzorca II sa môžu pripravovať spôsobmi popísanými v literatúre napríklad z tiofenových derivátov a z estérov alkylénkarboxylových kyselín substituovaných kyanoskupinou (Eur. J. Med. Chem. 23, str. 453, 1988) reakciou s oxychlórídrom fosforečným.

Reakcia zlúčenín obecného vzorca II so zlúčeninami obecného vzorca III sa uskutočňuje v prítomnosti alebo v neprítomnosti inertného rozpúšťadla pri teplote v rozmedzí približne -20 až približne 150°C , s výhodou v rozmedzí 20 až 100°C .

Môže byť priaznivá prísada činidla viažuceho kyselinu, napríklad hydroxidu, uhličitanu alebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu alebo kovu alkalickéj zeminy alebo iné soli slabšej kyseliny s alkalickým kovom alebo s kovom alkalickéj zeminy, s výhodou draslíka, sodíka alebo vápnika, alebo prísada organickej zásady, ako je napríklad trietylamin, dimetylamin, pyridín alebo chinolín alebo je možné použitie nadbytku amínovej zložky.

Ako inertné rozpúšťadlo sú vhodné napríklad uhľovodíky ako hexan, petroléter, benzén, toluén alebo xylén; chlórované uhľovodíky ako trichlóretylén, 1,2-dichlóretan alebo tetrachlórmétán, chlórform alebo dichlórmétán; alkoholy ako metanol, etanol, izopropanol, n-propanol, n-butanol alebo terc-butanol; etéry ako dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán (THF) alebo dioxan; glykolétery ako etylenglykolmonometyléter alebo etylenglykolmonoetyléter, etylenglykoldimetyléter (diglyme); ketóny ako acetón alebo butanón; amidy ako acetamid, dimetylacetamid, N-metylpyrrolidon, dimetylformamid (DMF); nitrily ako acetonitril; sulfoxidy ako dimetylsulfoxid (DMSO); nitrozlúčeniny ako nitrometán alebo nitrobenzén; estéry ako etylacetát; alebo zmesi týchto rozpúšťadiel.

Je tiež možné, v zlúčenine obecného vzorca I prevádzať skupinu symbolu X na inú skupinu symbolu X, napríklad tak, že sa estérová skupina alebo kyanoskupina hydrolyzuje na skupinu COOH. Estérová skupina sa môže napríklad hydroxidom sodným alebo hydroxidom draselným vo vode, v systéme voda-tetrahydrofurán alebo voda-dioxan zmydelňovať pri teplote 0 až 100°C.

Karboxylové kyseliny sa môžu napríklad reakciou s tionylchlórídmi prevádzať na odpovedajúce chlóridy karboxylové kyseliny, napríklad pri použití tionylchlóridu

a tieto chlóridy sa môžu prevádzať ďalej na karboxamidy. Odštiepením vody o sebe známym spôsobom sa z týchto amidov získajú karbonitrily.

Kyselina obecného vzorca I sa môže zásadou prevádzať na príslušnú adičnú soľ so zásadou napríklad reakciou ekvivalentného množstva kyseliny a zásady v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad etanol a následným odparením. Pre túto reakciu prichádzajú v úvahu zvlášť zásady poskytujúce fyziologicky prijateľné soli.

Tak sa môžu kyseliny obecného vzorca I prevádzať zásadou (napríklad hydroxidom alebo uhličitanom sodným alebo draselným) na odpovedajúce kovové soli, zvlášť na soli s alkalickým kovom alebo s kovom alkalickéj zeminy alebo na odpovedajúcej amonióvej soli. Pre túto reakciu prichádzajú v úvahu zvlášť tiež organické zásady, poskytujúce fyziologicky prijateľné soli napríklad etanolamín.

Na druhej strane zásada obecného vzorca I sa môže kyselinou prevádzať na príslušnú adičnú soľ s kyselinou, napríklad reakciou ekvivalentného množstva zásady a kyseliny v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad etanol, a následným

odparením rozpúšťadla. Pre túto reakciu prichádzajú v úvahu zvlášť kyseliny, ktoré poskytujú fyziologicky prijateľné soli. Môže sa používať anorganické kyseliny, ako sú kyselina sírová, dusičná, halogénovodíkové kyseliny, ako chlorovodíková alebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, ako kyselina ortofosforečná, sulfaminová kyselina a organické kyseliny, zvlášť alifatické, alicyklické, aralifatické, arómatické alebo héterocyklické jednosýtné alebo niekoľkosýtné karboxylové, sulfónové alebo sírové kyseliny, ako sú kyselina mravčia, octová, propiónová, pivalová, dietyloctová, malónová, jantárová, pimelová, fumarová, maleínová, mliečna, vinná, jablčná, citrónová, glukonová,

askorbová, nikotínová, izonikotínová, metansulfonová, etansulfonová, etandisulfonová, 2-hydroxyetansulfonová, benzénsulfonová, p-toluénsulfonová, naftalénmonosulfonová a naftaléndisulfonová a laurylsírová kyselina. Soli s fyziologicky nevhodnými kyselinami, napríklad pikrátov, sa môže používať na izoláciu a/alebo na čistenie zlúčenín obecného vzorca I.

Vynález sa ďalej týka farmaceutických prostriedkov obsahujúcich aspoň jednu zlúčeninu obecného vzorca I a/alebo jej fyziologicky prijateľné soli a aspoň jeden antitrombotikum, aspoň jeden vápnikový antagonist, prostaglandín alebo derivát prostaglandínu a aspoň jeden excipient a/alebo aspoň jednu pomocnú látku.

Farmaceutické prostriedky sa vyrábajú najmä nechemickou cestou. Za týmto účelom sa účinná látka prevádza na vhodnú dávkovaciu formu s aspoň jedným pevným alebo kvapalným a/alebo polokvapalným excipientom alebo pomocnou látkou.

Toeto prostriedky podľa vynálezu sa môžu používať ako liečivá v humánnej a vo veterinárnej medicíne. Ako nosič prichádzajú v úvahu anorganické alebo organické látky, ktoré

sú vhodné pre enterálne (napríklad orálne) alebo pre parenterálne alebo topické podávanie a ktoré nereagujú so zlúčeninami obecného vzorca I, ako sú napríklad voda, rastlinné oleje, benzylalkohóly, alkylénglykoly, polyetylénglykoly, glyceroltriacetát, želatina, uhľohydráty, ako laktóza alebo škroby, stearát horečnatý, mastenec a vazelína. Pre orálne použitie sa hodia zvlášť tablety, pilulky, povlečené tablety, kapsule, prášky, granuláty, sirupy, štavý alebo kvapky, pre rektálne použitie čipky, pre parenterálne použitie roztoky, zvlášť olejové alebo vodné roztoky, ďalej suspenzie, emulzie alebo implantáty, pre topické použitie masti, krémy alebo púdre. Zlúčeniny podľa

vynálezu sa tiež môžu lyofilizovať a získané lyofilizáty sa môžu napríklad používať pre prípravu vstrekovateľných prostriedkov. Prostriedky sa môžu sterilovať a/alebo môžu obsahovať pomocné látky, ako sú klzné činidlá, konzervačné, stabilizačné činidlá a/alebo zmäčadlá, emulgátory, soli na ovplyvnenie osmotického tlaku, pufre, farbivá, chuťové prísady a/alebo ešte jednu ďalšiu alebo ešte niekoľko ďalších účinných látok, ako sú napríklad vitamíny. Môžu sa podávať tiež ako nosné spreje.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa spravidla používajú v dávkach približne 1 až 500 mg, najmä 5 až 100 mg na dávkovaciu jednotku. Denná dávka je s výhodou približne 0,02 až 10 mg/kg telesnej hmotnosti. Určitá dávka pre každého jednotlivého jedinca závisí od najrôznejších faktorov, napríklad od účinnosti určitej použitej zlúčeniny, od veku, na telesnej hmotnosti, všeobecného zdravotného stavu, pohlavia, stravy, na okamihu a cesty podania, na rýchlosti vylučovania, na kombinácii liečiv a na závažnosti ošetrovaného ochorenia. Výhodné je orálne podávanie.

Vynález sa tiež týka použitia farmaceutických prostriedkov pre prípravu medikamentov na ošetrovanie angíny, vysokého krvného tlaku, vysokého pulmonárneho tlaku, zlyhania spôsobeného prekrvením srdca (CHF), chronickej obštrukčnej pulmonárnej choroby (COPD), hypertrofie alebo zlyhania pravej komory srdcovej v dôsledku pľúcneho ochorenia, dextrokardiálnej nedostatočnosti, aterosklerózy, stavov zahŕňajúcich znížený priechod srdcovými cievami, periférálnych vaskulárnych chorôb, mŕtvic, bronchitídy, alergickej astmy, chronickej astmy, alergického nachladnutia, glaukómu, dráždivého syndrómu čriev, nádorov, ľadvinovej nedostatočnosti, cirhózy pečene a na ošetrovanie ženských sexuálnych porúch.

Vynález sa tiež týka zvlášť použitia farmaceutických prostriedkov pre prípravu medikamentov na ošetrovanie vysokého pulmonárneho tlaku, zlyhania spôsobeného prekrvením srdca (CHF), chronickej obštrukčnej pulmonárnej nemoci (COPD), hypertrofie alebo zlyhania pravej komory srdcovej v dôsledku pľúcneho ochorenia a/alebo dextrokardiálnej nedostatočnosti,

Zložky nového farmaceutického prostriedku sa s výhodou podávajú v kombinácii. Môžu sa však podávať tiež jednotlivo v tu istú dobu alebo postupne.

Vynález sa tiež týka súpravy (kitu) obsahujúceho oddelené balenie

- (a) účinného množstva etanolamínovej soli 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérovej kyseliny a
- (b) účinného množstva antitrombotika.

Kit obsahuje vhodné kontajnery, ako sú krabičky, jednotlivé fľaštičky, kartóny, sáčky alebo ampule. Kit obsahuje napríklad jednotlivé ampule, pričom každá obsahuje účinné množstvo etanolamínovej soli 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérovej kyseliny a antitrombotiká v rozpustenom alebo v lyofilizovanom stave.

Vynález sa tiež týka súpravy (kitu) obsahujúceho oddelené balenie

- (a) účinného množstva etanolamínovej soli 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérovej kyseliny a
- (b) účinného množstva vápnikového antagonisty

Kit obsahuje vhodné kontajnery, ako sú škatuľky, jednotlivé fľaštičky, kartóny, vrecká alebo ampule. Kit obsahuje napríklad jednotlivé ampule, pričom každá obsahuje účinné množstvo etanolamínovej soli 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3d]pyrimidín-2-yl]valérovej kyseliny a vápnikového antagonistu v rozpustenom alebo v lyofilizovanom stave.

Vynález sa tiež týka súpravy (kitu) obsahujúcej oddelené balenia

- (a) účinného množstva etanolamínovej soli 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérovej kyseliny a
- (b) účinného množstva prostaglandínu alebo derivátu prostaglandínu.

Kit obsahuje vhodné kontajnery, ako sú škatuľky, jednotlivé fľaštičky, kartóny, vrecká alebo ampule. Kit obsahuje napríklad jednotlivé ampule, pričom každá obsahuje účinné množstvo etanolamínovej soli 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérovej kyseliny a prostaglandínu alebo derivátu prostaglandínu v rozpustenom alebo v lyofilizovanom stave.

Vynález sa ďalej týka použitia etanolamínovej soli 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérovej kyseliny pre výrobu medikamentu NA ošetrovaníE pulmonárnej hypertenzie, zlyhania spôsobeného prekrvením srdca (CHF), chronickej obštrukčnej pulmonárnej nemoci (COPD), hypertrofie alebo zlyhania pravej komory srdcovej v dôsledku pľúcneho ochorenia a dextrokardiálnej nedostatočnosti.

Vynález sa ďalej týka použitia farmaceutického prostriedku obsahujúceho aspoň jeden inhibítor fosfodiesterázy V a aspoň jeden prostaglandín alebo derivát prostaglandínu pre výrobu medikamentu pre orálnE podanie pre ošetrovanie pulmonárnej hypertenzie, zlyhania spôsobeného prekrvením srdca (CHF), chronickej obštrukčnej pulmonárnej nemoci (COPD), hypertrofie alebo zlyhania pravej komory srdcovej v dôsledku pľúcneho ochorenia a dextrokardiálnej nedostatočnosti.

Vynález objasňujú, nijak však neobmedzujú nasledujúce príklady praktického uskutočnenia. Teploty sa uvádzajú vždy v stupňoch Celsia. Výraz "spracovanie zvyčajným spôsobom" v nasledujúcich príkladoch praktického uskutočnenia znamená:

Poprípade sa pridáva voda, poprípade podľa konštitúcie konečného produktu sa hodnota pH nastavuje na 2 až 10, reakčná zmes sa extrahuje etylacetátom alebo dichlórmetánom, uskutoční sa oddelenie, vysušenie organickej fázy síranom sodným, odparenie a čistenie chromatografiou na silikagéle a/alebo kryštalizáciou.

Hmotová spektrometria (MS):

EI (elektrónový ráz-ionizácie) M^+

FAB (bombardovanie rýchlym atómom) $(M+H)^+$

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Mieša sa 1,9 g metyl-3-(4-chlór-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)propionátu [pripraveného cyklizáciou metyl-2-amino-4,5,6,7-tetrahydrobezotiofen-3-karboxylátu za použitia metyl-3-kyanopropionátu následným chlórovaním za použitia systému oxychlóríd fosforečný/dimetylamín] a 2,3 g 3-chlór-4-metoxybenzylaminu ("A") v 20 ml N-metylpyrrolidonu 5 hodín pri teplote 110°C. Rozpúšťadlo sa odstráni a zmes sa spracuje zvyčajným spôsobom, čím sa získa 2,6 g metyl-3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)propionátu v podobe bezfarebného oleja.

Obdobnou reakciou "A"

s metyl-3-(4-chlór-5,6-cyklopenten[1]benzotieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl)propionátom sa získa

metyl-3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6-cyklopenten-[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propionát;

s metyl-3-(4-chlór-5,6-cyklohepten[1]benzotieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl)propionátom sa získa

metyl-3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6-cyklohepten-[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propionát;

s metyl-3-(4-chlór-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)propionátom sa získa

metyl-3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-6-metyltieno-[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propionát;

s metyl-3-(4-chlór-5,6-dimetyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-
propionátom sa získa

metyl-3-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-5,6-dimetyltieno-
[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propionát;

s metyl-3-(4-chlór-6-etyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-
propionátom sa získa

metyl-3-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-6-etyltieno-[2,3-
d]pyrimidín-2-yl]propionát;

s metyl-3-(4,6-dichlórtieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)propionátom
sa získa

metyl-3-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-6-chlórtieno[2,3-
d]pyrimidín-2-yl]propionát;

s metyl-2-(4-chlór-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]-
pyrimidín-2-yl)acetátom sa získa

~~metyl-2-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-~~
[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]acetát;

Obdobnou reakciou 3,4-metylendioxybenzylamínu

s metyl-3-(4-chlór-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]-
pyrimidín-2-yl)propionátom sa získa

metyl-3-[4-(3,4-metylendioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-
[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propionát;

s metyl-3-(4-chlór-5,6-cyklopenten[1]benzotieno[2,3-d]-
pyrimidín-2-yl)propionátom sa získa

metyl-3-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6-cyklopentén-
[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propionát;

s metyl-3-(4-chlór-5,6-cykloheptén[1]benzotieno[2,3-d]-
pyrimidín-2-yl)propionátom sa získa

metyl-3-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6-cykloheptén-
[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propionát;

s metyl-3-(4-chlór-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-
propionátom sa získa

metyl-3-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-6-metyltieno-[2,3-
d]pyrimidín-2-yl]propionát;

s metyl-3-(4-chlór-5,6-dimetyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-
propionátom sa získa

metyl-3-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6-dimetyltieno-
[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propionát;

s metyl-3-(4-chlór-6-etyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-
propionátom sa získa

metyl-3-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-6-etyltieno-[2,3-
d]pyrimidín-2-yl]propionát;

s metyl-3-(4,6-dichlórtieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)propionátom
sa získa

metyl-3-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-6-chlórtieno-[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propionát;

Obdobnou reakciou "A"

s metyl-4-(4-chlór-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl)butyrátom sa získa

metyl-4-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]butyrát;

s metyl-4-(4-chlór-5,6-cyklopenten[1]benzotieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl)butyrátom sa získa

metyl-4-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-5,6-cyklopentén-[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]butyrát;

s metyl-4-(4-chlór-5,6-cyklohepten[1]benzotieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl)butyrátom sa získa

metyl-4-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-5,6-cykloheptén-[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]butyrát;

s metyl-4-(4-chlór-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-butyrátom sa získa

metyl-4-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-6-metyltieno-[2,3-d]pyrimidín-2-yl]butyrát;

s metyl-4-(4-chlór-5,6-dimetyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-butyrátom sa získa

metyl-4-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-5,6-dimetyltieno-
[2,3-d]pyrimidín-2-yl]butyrát;

s metyl-4-(4-chlór-6-etyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-
butyrátom sa získa

metyl-4-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-6-etyltieno-[2,3-
d]pyrimidín-2-yl]butyrát;

s metyl-4-(4,6-chlór-6-chlórtieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)buty-
rátom sa získa

metyl-4-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-6-chlórtieno-[2,3-
d]pyrimidín-2-yl]butyrát;

Obdobnou reakciou 3,4-metyléndioxybenzylaminu

s metyl-4-(4-chlór-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]-
pyrimidín-2-yl)butyrátom sa získa

metyl-4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6,7,8-
tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]butyrát;

s metyl-4-(4-chlór-5,6-cyklopenten[1]benzotieno[2,3-d]-
pyrimidín-2-yl)butyrátom sa získa

metyl-4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6-cyklopentén-
[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]butyrát;

s metyl-4-(4-chlór-5,6-cykloheptén[1]benzotieno[2,3-d]-
pyrimidín-2-yl)butyrátom sa získa

metyl-4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6-cykloheptén-
[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]butyrát;

s metyl-4-(4-chlór-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-
butyrátom sa získa

metyl-4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-6-metyltieno-[2,3-
d]pyrimidín-2-yl]butyrát;

s metyl-4-(4-chlór-5,6-dimetyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-
butyrátom sa získa

metyl-4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6-dimetyltieno-
[2,3-d]pyrimidín-2-yl]butyrát;

s metyl-4-(4-chlór-6-etyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-
butyrátom sa získa

metyl-4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-6-etyltieno-[2,3-
d]pyrimidín-2-yl]butyrát;

s metyl-4-(4,6-dichlórtieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)butyrátom sa
získa

metyl-4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-6-chlórtieno-[2,3-
d]pyrimidín-2-yl]butyrát.

Obdobnou reakciou "A"

s metyl-5-(4-chlór-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]-
pyrimidín-2-yl)valerátom sa získa

metyl-5-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)valerát;

s metyl-5-(4-chlór-5,6-cyklopentén[1]benzotieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl)valerátom sa získa

metyl-5-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-5,6-cyklopentén[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valerát;

s metyl-5-(4-chlór-5,6-cykloheptén[1]benzotieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl)valerátom sa získa

metyl-5-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-5,6-cykloheptén[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valerát;

s metyl-5-(4-chlór-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-valerátom sa získa

metyl-5-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-6-metyltieno-[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valerát;

s metyl-5-(4-chlór-5,6-dimetyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-valerátom sa získa

metyl-5-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-5,6-dimetyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valerát;

s metyl-5-(4-chlór-6-etyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-valerátom sa získa

metyl-5-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-6-etyltieno-[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valerát;

s metyl-5-(4,6-dichlórtieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)valerátom sa získa

metyl-5-[4-(3-chlór-4-metoxýbenzylamino)-6-chlórtieno-[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valerát;

Obdobnou reakciou 3,4-metyléndioxybenzylaminu

s metyl-5-(4-chlór-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl)valerátom sa získa

metyl-5-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valerát;

s metyl-5-(4-chlór-5,6-cyklopenten[1]benzotieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl)valerátom sa získa

metyl-5-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6-cyklopentén-[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valerát;

s metyl-5-(4-chlór-5,6-cykloheptén[1]benzotieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl)valerátom sa získa

metyl-5-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6-cykloheptén-[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valerát;

s metyl-5-(4-chlór-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-valerátom sa získa

metyl-5-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-6-metyltieno-[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valerát;

s metyl-5-(4-chlór-5,6-dimetyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-
valerátom sa získa

metyl-5-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6-dimetyltieno-
[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valerát;

s metyl-5-(4-chlór-6-etyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-
valerátom sa získa

metyl-5-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-6-etyltieno-[2,3-
d]pyrimidín-2-yl]valerát;

s metyl-5-(4,6-dichlórtieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)valerátom sa
získa

metyl-5-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-6-chlórtieno-[2,3-
d]pyrimidín-2-yl]valerát.

Obdobnou reakciou "A"

~~s metyl-7-(4-chlór-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]-~~
~~pyrimidín-2-yl)heptanoátom sa získa~~

~~metyl-7-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-5,6,7,8-~~
~~tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)heptanoát;~~

s metyl-7-(4-chlór-5,6-cyklopentén[1]benzotieno[2,3-d]-
pyrimidín-2-yl)heptanoátom sa získa

metyl-7-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-5,6-cyklopentén-
[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanoát;

s metyl-7-(4-chlór-5,6-cykloheptén[1]benzotieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl)heptanoátom sa získa

metyl-7-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-5,6-cykloheptén-[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanoát;

s metyl-7-(4-chlór-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-heptanoátom sa získa

metyl-7-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-6-metyltieno-[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanoát;

s metyl-7-(4-chlór-5,6-dimetyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-heptanoátom sa získa

metyl-7-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-5,6-dimetyltieno-[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanoát;

s metyl-7-(4-chlór-6-etyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-heptanoátom sa získa

~~metyl-7-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-6-etyltieno-[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanoát;~~

s metyl-7-(4-chlór-6-chlórtieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-heptanoátoem sa získa

metyl-7-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-6-chlórtieno-[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanoát.

Obdobnou reakciou 3,4-metyléndioxybenzylamínu

s metyl-7-(4-chlór-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl)heptanoátom sa získa

metyl-7-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanoát;

s metyl-7-(4-chlór-5,6-cyklopenten[1]benzotieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl)heptanoátom sa získa

metyl-7-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6-cyklopentén-[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanoát;

s metyl-7-(4-chlór-5,6-cykloheptén[1]benzotieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl)heptanoátom sa získa

metyl-7-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6-cykloheptén-[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanoát;

s metyl-7-(4-chlór-6-metyltien[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-heptanoátom sa získa

metyl-7-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-6-metyltieno-[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanoát;

s metyl-7-(4-chlór-5,6-dimetyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-heptanoátom sa získa

metyl-7-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6-dimetyltieno-[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanoát;

s metyl-7-(4-chlór-6-etyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-heptanoátom sa získa

metyl-7-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-6-etyltieno-[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanoát;

s metyl-7-(4,6-dichlórtieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)heptanoátom sa získa

metyl-7-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-6-chlórtieno-[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanoát.

Obdobnou reakci "A"

s metyl-2-[4-(4-chlór-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl)cyklohexyl-1-yl]acetátom sa získa

metyl-2-{4-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]cyklohexyl-1-yl}-acetát;

s metyl-2-[4-(4-chlór-6-etyltieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl)-cyklohexyl-1-yl]acetátom sa získa

metyl-2-{4-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-6-etyltieno-[2,3-d]pyrimidín-2-yl]cyklohexyl-1-yl}acetát;

Obdobnou reakciou 3,4-metylédioxybenzylamínu

s metyl-2-[4-(4-chlór-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno-[2,3-d]pyrimidín-2-yl)cyklohexyl-1-yl]acetátom sa získa

metyl-2-{4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]cyklohexyl-1-yl}acetát;

Obdobnou reakciou benzylamínu

s metyl-3-(4-chlór-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl)propionátom sa získa

metyl-3-(4-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno-[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propionát;

s metyl-4-(4-chlór-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl)butyrátom sa získa

metyl-4-(4-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno-[2,3-d]pyrimidín-2-yl]butyrát;

s metyl-5-(4-chlór-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl)valerátom sa získa

metyl-5-(4-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno-[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valerát;

s metyl-4-(4-chlór-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-butyrátom sa získa

metyl-4-(4-benzylamino)-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]-butyrát;

s metyl-5-(4-chlór-6-etyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-valerátom sa získa

metyl-5-(4-benzylamino)-6-etyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]-valerát.

Príklad 2

Rozpustí sa 2,2 g metyl-3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propionátu v 20 ml etylénglykolmonometyléteru, pridá sa 10 ml 32% roztoku hydroxidu sodného a zmes sa mieša 5 hodín pri teplote 110° C. Po pridaní 20% kyseliny chlorovodíkovej sa zmes extrahuje dichlórmetanom. Výsledkom pridania petroléteru sú 2,0 g 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propiónovej kyseliny pri teplote topenia 229° C. Vyzrážané krystaly sa rozpustia v 30 ml izopropanolu a pridá sa 0,5 g etanolamínu. Vykryštalizovaním sa získa 1,35 g etanolamínovej soli kyseliny 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propiónovej pri teplote topenia 135°C.

Obdobnými reakciami estérov uvedených v príklade 1 sa získajú nasledujúce karboxylové kyseliny:

kyselina 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6-cyklopentén-

[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propiónová;

kyselina 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6-cykloheptén-

[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propiónová;

kyselina 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-6-metyltieno-

[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propiónová;

kyselina 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6-dimetyl-

tieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propiónová;

kyselina 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-6-etyltieno-

[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propiónová;

kyselina 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-6-chlórtieno-

[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propiónová;

etanolaminová soľ kyseliny 2-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]octovej pri teplote topenia 126° C;

kyselina 3-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propiónová;

kyselina 3-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6-cyklopentén[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propiónová;

kyselina 3-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6-cykloheptén[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propiónová;

kyselina 3-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propiónová;

kyselina 3-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6-dimetyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propiónová;

kyselina 3-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-6-etyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propiónová;

kyselina 3-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-6-chlórtieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propiónová;

kyselina 4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]maslová;

kyselina 4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6-cyklopentén[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]maslová;

kyselina 4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6-cykloheptén[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]maslová;

etanolaminová soľ kyseliny 4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylami-

no)-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]maslovej pri teplote topenia 142° C;

kyselina 4-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-5,6-metyltieno-
[2,3-d]pyrimidín-2-yl]maslová;

etanolaminová soľ kyseliny 4-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylami-
no)-6-etyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]maslovej pri teplote
topenia 170° C;

kyselina 4-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-6-chlórtieno-
[2,3-d]pyrimidín-2-yl]maslová;

etanolaminová soľ kyseliny 4-[4-(3-chlór-4-metyléndioxy-
benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-
2-yl]maslovej pri teplote topenia 114° C;

kyselina 4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6-cyklopentén-
[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]maslová;

kyselina 4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6-cykloheptén-
[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]maslová;

etanolaminová soľ kyseliny 4-[4-(3,4-metyléndioxybenzyl-
amino)-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]maslovej pri teplote
topenia 170° C;

kyselina 4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6-dimetyl-
tieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]maslová;

kyselina 4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-6-etyltieno-
[2,3-d]pyrimidín-2-yl]maslová;

kyselina 4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-6-chlórtieno-
[2,3-d]pyrimidín-2-yl]maslová;

kyselina 5-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-5,6,7,8-tetrahyd-

ro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)valérová pri teplote topenia 165° C, etanoamiónová soľ pri teplote topenia 112° C;

kyselina 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6-cyklopentén-[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérová;

kyselina 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6-cykloheptén-[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérová;

etanolaminová soľ kyseliny 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérovej pri teplote topenia 156° C;

etanolaminová soľ kyseliny 7-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanovej pri teplote topenia 130° C;

kyselina 7-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6-cyklopentén-[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanová;

kyselina 7-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6-cykloheptén-[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanová;

kyselina 7-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-6-metyltieno-[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanová;

kyselina 7-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6-dimetyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanová;

kyselina 7-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-6-etyltieno-[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanová;

kyselina 7-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-6-chlórtieno-[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanová.

etanolaminová soľ kyseliny 7-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]-heptanovej pri teplote topenia 137° C;

kyselina 7-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6-cyklo-
penténo[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanová;

kyselina 7-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6-cyklohep-
ten[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanová;

kyselina 7-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-6-metyl-
tieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérová;

kyselina 7-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6-dimetyl-
tieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanová;

kyselina 7-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-6-etyltieno-
[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanová;

kyselina 7-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-6-chlórtieno-
[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanová;

kyselina 2-{4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetra-
hydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-ylcyklohexyl]octová;

kyselina 2-{4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-6-etyltieno-
[2,3-d]pyrimidín-2-ylcyklohexyl]octová;

kyselina 2-{4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetra-
hydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-ylcyklohexyl]octová;

etanolaminová soľ kyseliny 3-(4-benzylamino-5,6,7,8-tetrahyd-
ro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)propiónovej pri teplote
topenia 126° C;

etanolaminová soľ kyseliny 4-(4-benzylamino-5,6,7,8-tetrahyd-
ro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)maslovej pri teplote
topenia 133° C;

etanolaminová soľ kyseliny 5-(4-benzylamino-5,6,7,8-tetrahyd-

ro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)valérovej pri teplote topenia 135° C;

etanolaminová soľ kyseliny 4-(4-benzylamino-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)maslovej pri teplote topenia 165° C;

etanolaminová soľ kyseliny 5-(4-benzylamino-6-etyltieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)valérovej pri teplote topenia 162° C.

Príklad 3

Mieša sa 1 ekvivalent kyseliny 3-[4-(3-chlór-4-metoxymethylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)propionovej a 1,2 ekvivalentov tionylchlóridu dve hodiny s dichlórmetanom. Rozpúšťadlo sa odstráni, čím sa získa 3-[4-(3-chlór-4-metoxymethylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)propionylchlóríd. Produkt sa prevedie do vodného amoniaku a zmes sa mieša jednu hodinu, spracuje sa zvyčajným spôsobom, čím sa získa 3-[4-(3-chlór-4-metoxymethylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)propionamid.

Príklad 4

Rozpustí sa 1 ekvivalent dimetylformamidu 1 ekvivalent oxalylchlóridu v acetonitrilu pri teplote 0°C. Pridá sa 1 ekvivalent 3-[4-(3-chlór-4-metoxymethylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)propionamidu. Zmes sa mieša jednu hodinu. Zvyčajným spracovaním sa získa 3-[4-(3-chlór-4-metoxymethylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)propionnitrilu.

Príklad 5

Obdobne ako podľa príkladu 1 a 2 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

kyselina 6-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)hexanová pri teplote topenia 165° C;

etanolaminová soľ kyseliny 2-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)propiónovej pri teplote topenia 150° C;

etanolaminová soľ kyseliny 4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-2,2-dimetylmaslovej kyseliny pri teplote topenia 130° C;

etanolaminová soľ kyseliny 4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-2,2-dimetylmaslovej pri teplote topenia 126° C;

kyselina 5-[4-(3-chlór-4-hydroxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)valérová pri teplote topenia 179° C;

etanolaminová soľ kyseliny 5-[4-(3,4-dichlórbenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)valérovej pri teplote topenia 136° C;

etanolaminová soľ kyseliny 5-[4-(3-chlór-4-isopropoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)valérovej pri teplote topenia 118° C;

etanolaminová soľ kyseliny 2-[4-(4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl)-fenyloctovej pri teplote topenia 119° C;

etanolaminová soľ kyseliny 2-[4-(4-(3,4-metyléndioxy-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro [1]benzotieno [2,3-d]pyrimidín-2-yl)fenyloctovej pri teplote topenia 214° C.

Nasledujúce príklady bližšie objasňujú, nijak však neobmezuujú, farmaceutické prostriedky podľa vynálezu:

Príklad A: Injekčné ampulky

Roztok 100 g účinnej látky obecného vzorca I, 100 g antitrombotika a 5 g dinatriumhydrogenfosfátu sa v 3 litroch dvakrát destilovanej vody upraví 2 N kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6,5, sterilne sa sfiltruje, plní sa do injekčných ampuliek, za sterilných podmienok sa lyofilizuje a sterilne sa uzatvoria. Každá injekčná ampulka obsahuje 5 mg každej účinnej látky.

Príklad B: Čípky

Roztopí sa zmes 20 g účinnej látky obecného vzorca I, 20 g antitrombotika so 100 g sojového lecitínu a 1400 g kakaového masla, vleje sa do foriem a nechá sa stuhnúť. Každý čípok obsahuje 20 mg každej účinnej látky.

Príklad C: Roztok

Pripraví sa roztok 1 g účinnej látky obecného vzorca I a 1g antitrombotika, 9,38 g dihydrátu natriumdihydrogenfosfátu, 28,48 g dinatriumhydrogenfosfátu s 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkoniumchlóridu v 940 ml dvakrát destilovanej vody. Hodnota pH sa upraví na 6,8, doplní sa na jeden liter

a steriluje sa ožiarením. Tento roztok sa môže používať napríklad ako očné kvapky.

Príklad D: Masť

Zmieša sa 500 mg účinnej látky obecného vzorca I, 500 mg antitrombotika a 99,5 g vazelíny za aseptických podmienok.

Príklad E: Tablety

Zmes 1 kg účinnej látky obecného vzorca I, 1 kg antitrombotika, 4 kg laktózy, 1,2 kg zemiakového škrobu, 0,2 kg mastenca a 0,1 kg stearátu horečnatého sa lisuje o sebe známym spôsobom na tablety, pričom každá tableta obsahuje 10 mg každej účinnej látky.

Príklad F: Povlečené tablety

Podobne ako podľa príkladu E sa lisujú tablety, ktoré sa o sebe známym spôsobom povlečú povlakom zo sacharózy, zemiakového škrobu, mastenca, tragantu a farbiva.

Príklad G: Kapsuly

Plní sa 2 kg účinnej látky obecného vzorca I a 2 kg antitrombotika do tvrdých želatinových kapslí, pričom každá kapsula obsahuje 20 mg každej účinnej látky.

Príklad H: Ampuly

Roztok 1 kg účinnej látky obecného vzorca I a 1 kg antitrombotika v 60 litroch dvakrát destilovanej vody sa sterilne sfiltruje, plní sa do ampúl, za sterilných podmienok

sa lyofilizuje a sterilne sa uzatvorí. Každá ampula obsahuje 10 mg každej účinnej látky.

Príklad I: Inhalačný sprej

Rozpustí sa 14 g účinnej látky obecného vzorca I a 14 g antitrombotika v 10 l izotonického roztoku chlórídu sodného a plní sa do bežných obchodných nádob pre striekanie s pumpovým mechanizmom. Roztok sa môže striekať do úst alebo do nosa. Každé vstreknutie (približne 0,1 ml) odpovedá dávke približne 0,14 mg každej účinnej látky.

Príklad A': Injekčné ampule

Roztok 100 g účinnej látky obecného vzorca I, 100 g vápnikového antagonisty a 5 g dinátriumhydrogenfosfátu sa v 3 litroch dvakrát destilovanej vody upraví 2 N kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6,5, sterilne sa sfiltruje, plní sa do injekčných ampúl, za sterilných podmienok sa lyofilizuje a sterilne sa uzatvorí. Každá injekčná ampula obsahuje 5 mg každej účinnej látky.

Príklad B': Čípky

Roztopí sa zmes 20 g účinnej látky obecného vzorca I, 20 g vápnikového antagonisty so 100 g sójového lecitínu a 1400 g kakaového masla, vleje sa do foriem a nechá sa stuhnúť. Každý čípok obsahuje 20 mg každej účinnej látky.

Príklad C': Roztok

Pripraví sa roztok 1 g účinnej látky obecného vzorca I a 1 g vápnikového antagonisty, 9,38 g dihydrátu

nátriumpdihydrogenfosfátu, 28,48 g dinátriumpdihydrogenfosfátu s 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkóniumchloridu v 940 ml dvakrát destilovanej vody. Hodnota pH sa upraví na 6,8, doplní sa na jeden liter a steriluje sa ožiarením. Tento roztoku sa môže používať napríklad ako očné kvapky.

Príklad D': Masť

Zmieša sa 500 mg účinnej látky obecného vzorca I, 500 mg vápnikového antagonisty a 99,5 g vazelíny za aseptických podmienok.

Príklad E': Tablety

Zmes 1 kg účinnej látky obecného vzorca I, 1 kg vápnikového antagonisty, 4 kg laktózy, 1,2 kg zemiakového škrobu, 0,2 kg mastenca a 0,1 kg stearátu horečnatého sa lisuje o sebe známym spôsobom na tablety, pričom každá tableta obsahuje 10 mg každej účinnej látky.

Príklad F': Povlečené tablety

Podobne ako podľa príkladu E sa lisujú tablety, ktoré sa o sebe známym spôsobom povlečú povlakom zo sacharózy, zemiakového škrobu, mastenca, tragantu a farbiva.

Príklad G': Kapsule

Plní sa 2 kg účinnej látky obecného vzorca I a 2 kg vápnikového antagonisty do tvrdých želatínových kapsúl, pričom každá kapsula obsahuje 20 mg každej účinnej látky.

Príklad H': Ampule

Roztok 1 kg účinnej látky obecného vzorca I a 1 kg vápnikového antagonisty v 60 litroch dvakrát destilovanej vody sa sterilne sfiltruje, plní sa do ampúl, za sterilných podmienok sa lyofilizuje a sterilne sa uzatvoria. Každá ampula obsahuje 10 mg každej účinnej látky.

Príklad I': Inhalačný sprej

Rozpustí sa 14 g účinnej látky obecného vzorca I a 14 g vápnikového antagonisty v 10 l izotonického roztoku chlórídu sodného a plní sa do bežných obchodných nádob pre striekanie s pumpovým mechanizmom. Roztok sa môže striekať do úst alebo do nosa. Každé vstreknutie (približne 0,1 ml) odpovedá dávke približne 0,14 mg každej účinnej látky.

Príklad A'': Injekčné ampuly

Roztok 100 g účinnej látky obecného vzorca I, 100 g prostaglandínu alebo derivátu prostaglandínu a 5 g ~~dinátriumhydrogénfosfátu sa v 3 litroch dvakrát destilovanej~~ vody upraví 2 N kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6,5, sterilne sa sfiltruje, plní sa do injekčných ampúl, za sterilných podmienok sa lyofilizuje a sterilne sa uzatvoria. Každá injekčná ampula obsahuje 5 mg každej účinnej látky.

Príklad B'': Čípky

Roztaví sa zmes 20 g účinnej látky obecného vzorca I, 20 g prostaglandínu alebo derivátu prostaglandínu so 100 g sojového lecitínu a 1400 g kakaového masla, vleje sa do foriem a nechá sa stuhnúť. Každý čípek obsahuje 20 mg každej účinnej látky.

Príklad C'': Roztok

Pripraví sa roztok 1 g účinnej látky obecného vzorca I a 1 g prostaglandínu alebo derivátu prostaglandínu, 9,38 g dihydrátu natriumdihydrogenfosfátu, 28,48 g dinatriumhydrogenfosfátu s 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkoniumchlóridu v 940 ml dvakrát destilovanej vody. Hodnota pH sa upraví na 6,8, doplní sa na jeden liter a steriluje sa ožiarením. Tento roztok sa môže používať napríklad ako očné kvapky.

Príklad D'': Masť

Zmieša sa 500 mg účinnej látky obecného vzorca I, 500 mg prostaglandínu alebo derivátu prostaglandínu a 99,5 g vazelíny za aseptických podmienok.

Príklad E'': Tablety

Zmes 1 kg účinnej látky obecného vzorca I, 1 kg prostaglandínu alebo derivátu prostaglandínu, 4 kg laktózy, ~~1,2 kg zemiakového škrobu, 0,2 kg mastenca a 0,1 kg stearátu~~ horečnatého sa lisuje o sebe známym spôsobom na tablety, pričom každá tableta obsahuje 10 mg každej účinnej látky.

Príklad F'': Povlečené tablety

Podobne ako podľa príkladu E sa lisujú tablety, ktoré sa o sebe známym spôsobom povlečú povlakom zo sacharózy, zemiakového škrobu, mastenca, tragantu a farbiva.

Príklad G': Kapsule

Plní sa 2 kg účinnej látky obecného vzorca I a 2 kg prostaglandínu alebo derivátu prostaglandínu do tvrdých želatínových kapsúl, pričom každá kapsula obsahuje 20 mg každej účinnej látky.

Príklad H': Ampule

Roztok 1 kg účinnej látky obecného vzorca I a 1 kg prostaglandínu alebo derivátu prostaglandínu v 60 litroch dvakrát destilovanej vody sa sterilne sfiltruje, plní sa do ampúl, za sterilných podmienok sa lyofilizuje a sterilne sa uzatvoria. Každá ampula obsahuje 10 mg každej účinnej látky.

Príklad I': Inhalačný sprej

Rozpustí sa 14 g účinnej látky obecného vzorca I a 14 g prostaglandínu alebo derivátu prostaglandínu v 10 l izotonického roztoku chlórídu sodného a plní sa do bežných obchodných nádob pre striekanie s pumpovým mechanizmom. ~~Roztok sa môže striekať do úst alebo do nosa. Každé~~ vstreknutie (približne 0,1 ml) odpovedá dávke približne 0,14 mg každej účinnej látky.

Priemyselná využiteľnosť

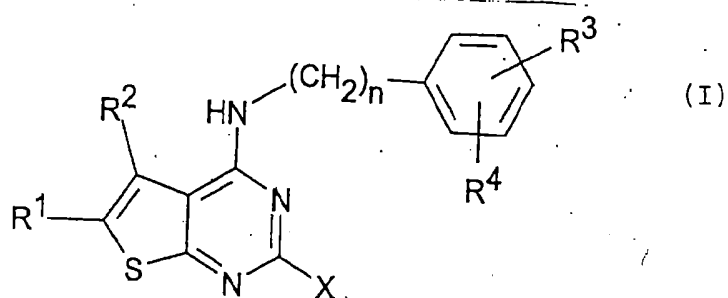
Derivát tienopyrimidínu ako inhibítor fosfodiesterázy V a antitrombotika, vápnikové antagonisty a prostaglandíny alebo derivátu prostaglandínu pre výrobu farmaceutických prostriedkov pre ošetrovanie chorôb zvlášť angíny, zlyhania spôsobeného prekrvením srdca, chronickej obštrukčnej

pulmonárnej choroby, stavov zahŕňajúcich znížený priechod srdcovými cievami, periférálnych vaskulárnych chorôb, dráždivého črevného syndrómu, nádorov a obličkovej nedostatočnosti.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje aspoň jeden inhibítor fosfodiesterázy V a/alebo jeho fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty a aspoň jedno antitrombotikum.

2. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu obecného vzorca I



kde znamená

R^1 , R^2 na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu A alebo atóm Hal, pričom jeden zo symbolov R^1 , R^2 vždy neznamená atóm vodíka, alebo

R^1 a R^2 spolu dohromady tiež skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami uhlíka,

R^3 a R^4 na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu A, OA, OH alebo atóm Hal alebo

R^3 a R^4 spolu dohromady tiež skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami uhlíka, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ nebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,

X skupinu R^5 alebo R^6 vždy monosubstituovanú skupinou R^7 ,

- R⁵ lineárnu alebo rozvetvenú skupinu alkylénovú s 1 až 10 atómmi uhlíka, v ktorej jedna alebo dve metylénové skupiny môžu byť nahradené -CH=CH- alebo skupinu -C₆H₄-(CH₂)_m-,
- R⁶ cykloalkylalkylénovú skupinu s 6 až 12 atómmi uhlíka,
- R⁷ skupinu COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂ alebo CN,
- A alkylovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka,
- Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu a
- m 1 alebo 2,
- n 0, 1, 2 alebo 3,
- a/alebo jej fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty a
- a) aspoň jedno antitrombotikum,
- b) aspoň jeden vápnikový antagonist,
- c) aspoň jeden prostaglandín alebo derivát prostaglandínu.

3. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 2, v y z n a č u-
j ú c i s a t ý m , že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu
obecného vzorca I podľa nároku 2, kde znamená X skupinu R⁵
alebo R⁶ substituovanú skupinou COOH alebo COOA a/alebo jej
fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty a aspoň jedno
antitrombotikum.

4. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 2, v y z n a č u-
j ú c i s a t ý m , že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu
obecného vzorca I podľa nároku 2, kde znamená

- R^1, R^2 na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu A alebo atóm Hal, pričom jeden zo symbolov R^1, R^2 vždy neznamená atóm vodíka,
- R^3 a R^4 spolu dohromady skupinu alkylénovú so 3 až 5 atómami uhlíka, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ alebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,
- X skupinu R^5 alebo R^6 substituovanú skupinou COOH alebo COOA
- a/nebo jej fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty a aspoň jedno antitrombotikum.

5. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu obecného vzorca I podľa nároku 2, kde znamená

- R^1, R^2 na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu A alebo atóm Hal, pričom jeden zo symbolov R^1, R^2 vždy neznamená atóm vodíka,
- R^3 a R^4 na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu A, OA alebo atóm Hal alebo
-
- R^3 a R^4 spolu dohromady tiež skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami uhlíka, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ alebo $-O-CH_2-CH_2-O-$
- X skupinu R^5 alebo R^6 substituovanú skupinou COOH alebo COOA a
- n 1 alebo 2,

a/nebo jej fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty a aspoň jedno antitrombotikum.

6. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 2, v y z n a č u-
j ú c i s a t ý m , že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu
obecného vzorca I podľa nároku 2, kde znamená

R^1, R^2 na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu A alebo atóm
Hal, pričom jeden zo symbolov R^1, R^2 vždy neznamená
atóm vodíka alebo

R^1 a R^2 spolu dohromady tiež skupinu alkylénovú s 3 až 5
atómmi uhlíka,

R^3 a R^4 na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu A, OA alebo
atóm Hal alebo

R^3 a R^4 spolu dohromady tiež skupinu $-O-CH_2-O-$,

X skupinu R^5 monosubstituovanú skupinou R^7 , R^5
lineárnu alebo rozvetvenú skupinu alkylénovú s 1 až
10 atómmi uhlíka alebo skupinu $-C_6H_4-(CH_2)-$,

R^7 skupinu COOH alebo COOA,

A alkylovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka,

~~Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu a~~

m 1 a

n 1 alebo 2,

a/alebo jej fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty a
aaspoň jedno antitrombotikum.

7. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 2, v y z n a č u
j ú c i s a t ý m , že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu
obecného vzorca I podľa nároku 2, kde znamená

- R^1, R^2 na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu A alebo atóm Hal, pričom jeden zo symbolov R^1, R^2 vždy neznamená atóm vodíka alebo
- R^1 a R^2 spolu dohromady tiež skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami uhlíka,
- R^3 a R^4 na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu A, OA, OH alebo atóm Hal alebo
- R^3 a R^4 spolu dohromady tiež skupinu $-O-CH_2-O-$,
- X skupinu R^5 monosubstituovanú skupinou R^7 , R^5 lineárnu alebo rozvetvenú skupinu alkylénovú s 1 až 10 atómami uhlíka alebo skupinu $-C_6H_4-(CH_2)-$,
- R^7 skupinu COOH alebo COOA,
- A alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,
- Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu a
- m 1 a
- n 1 alebo 2,

a/alebo jej fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty a aspoň jedno antitrombotikum.

8. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 2, v y z n a - č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu zo súboru zahŕňajúceho

(a) 3-[4-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propiónovou kyselinu,

(b) 4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]maslovou kyselinu,

- (c) 7-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanovou kyselinu,
- (d) 7-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanovou kyselinu,
- (e) 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérovou kyselinu,
- (f) 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-6-metyltieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl]valérovou kyselinu,
- (g) 4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-6-metyltieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl]maslovou kyselinu,
- (h) 4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-6-metyltieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl]maslovou kyselinu,
- (i) 2-{4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]cyklohexyl-1-yl}-octovou kyselinu,
- (k) 5-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-6-metyltieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl]valérovou kyselinu.

9. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 8, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje aspoň etanolamínovou soľ kyseliny 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérovej kyseliny a aspoň jedno antitrombotikum.

10. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1 až 9, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje antitrombotikum zo súboru zahŕňajúceho antagonisty vitamínu K, heparínovej zlúčeniny, inhibítory agregácie trombocytov, enzýmy, inhibítory faktoru Xa, inhibítory faktoru VIIa a iné antitrombotické činidlá.

11. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 10, v y z n a-
č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje antagonisty vitamínu
K zo súboru zahŕňajúceho dicoumarol, fenindion, warfarín,
fenprocoumon, acenocoumarol, etylbiscoumacetát, clorindion,
difenadion a tiocloamarol.

12. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 10, v y z n a-
č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje heparinové zlúčeniny zo
súboru zahŕňajúceho heparín, antitrombín III, dalteparín,
enoxaparín, nadroparín, parnaparín, reviparín, danaparoid,
tinzaparín a sulodexid.

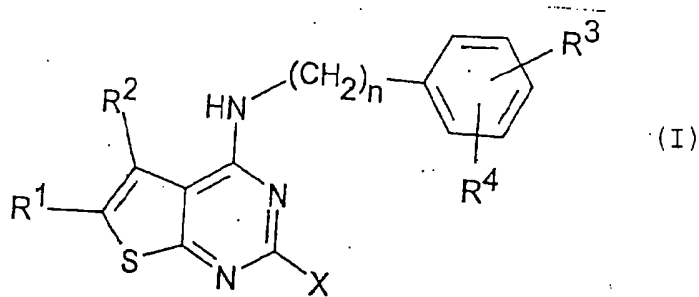
13. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 10, v y z n a-
č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje inhibítory agregácie
trombocytov zo súboru zahŕňajúceho ditazol, cloricromen,
picotamid, clopidogrel, ticlopidín, acetylsalicylovú
kyselinu, dipyridamol, karbasalát vápenatý, epoprostenol,
indobufen, iloprost, abciximab, tirofiban, aloxiprín
a intrifiban.

14. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 10, v y z n a-
č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje enzýmy zo súboru
zahŕňajúceho streptokinázu, alteplázu, anistreplázu,
urokinázu, fibrinolysín, brinázu, reteplázu a saruplázu.

15. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 10, v y z n a-
č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje ako iná antitrombotické
činidlá defibrotid, desirudín a lepirudín.

16. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1 až 9, v y -
z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje antitrombotické
činidlá zo súboru zahŕňajúceho antagonisty glykoproteinového
receptoru krvných doštičiek.

17. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 2, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu
obecného vzorca I



kde znamená

R^1, R^2 na sebe nezávisle atóm vodíku, skupinu A alebo atóm
Hal, pričom jeden zo symbolov R^1, R^2 vždy neznamená
atóm vodíka, alebo

R^1 a R^2 spolu dohromady tiež skupinu alkylénovú s 3 až 5
atómami uhlíka,

R^3 a R^4 na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu A, OA, OH
alebo atóm Hal alebo

R^3 a R^4 spolu dohromady tiež skupinu alkylénovú s 3 až 5
atómami uhlíka, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ alebo $-O-CH_2-$
 CH_2-O- ,

X skupinu R^5 alebo R^6 vždy monosubstituovanú skupinou
 R^7 ,

R^5 lineárnu alebo rozvetvenú skupinu alkylénovú s 1 až
10 atómami uhlíka, v ktorej jedna alebo dve
metylénové skupiny môžu byť nahradené $-CH=CH-$ alebo

- skupinu $-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_m-$, R^6 cykloalkylalkylénovú skupinu so 6 až 12 atómmi uhlíka,
- R^7 skupinu COOH , COOA , CONH_2 , CONHA , $\text{CON}(\text{A})_2$ alebo CN ,
- A alkylovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka,
- Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu a
- m 1 alebo 2,
- n 0, 1, 2 alebo 3,
- a/alebo jej fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty a aspoň jeden vápnikový antagonist.

18. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 17, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu
obecného vzorca I podľa nároku 17, kde znamená X skupinu R^5
alebo R^6 substituovanú skupinou COOH alebo COOA a/alebo jej
fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty a aspoň jeden
vápnikový antagonist.

19. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 17, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu
obecného vzorca I podľa nároku 17, kde znamená

- R^1, R^2 na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu A alebo atóm
 Hal , pričom jeden zo symbolov R^1, R^2 vždy neznamená
atóm vodíka,
- R^3 a R^4 spolu dohromady skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómmi
uhlíka, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ alebo $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$,
- X skupinu R^5 alebo R^6 substituovanú skupinou COOH
alebo COOA

a/alebo jej fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty a aspoň jeden vápnikový antagonist.

20. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 17, v y z n a - č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu obecného vzorca I podľa nároku 17, kde znamená

R^1, R^2 na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu A alebo atóm Hal, pričom jeden zo symbolov R^1, R^2 vždy neznamená atóm vodíka, alebo

R^3 a R^4 na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu A, OA alebo atóm Hal alebo

R^3 a R^4 spolu dohromady skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami uhlíka, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ alebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,

X skupinu R^5 alebo R^6 substituovanú skupinou COOH alebo COOA a

n 1 alebo 2,

a/alebo jej fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty a aspoň jeden vápnikový antagonist.

21. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 17, v y z n a - č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu obecného vzorca I podľa nároku 17, kde znamená

R^1, R^2 na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu A alebo atóm Hal, pričom jeden zo symbolov R^1, R^2 vždy neznamená atóm vodíka alebo

R^1 a R^2 spolu dohromady tiež skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami uhlíka,

R^3 a R^4 na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu A, OA alebo atóm Hal alebo

R^3 a R^4 spolu dohromady tiež skupinu $-O-CH_2-O-$,

X skupinu R^5 monosubstituovanú skupinou R^7 , R^5 lineárnu alebo rozvetvenú skupinu alkylénovú s 1 až 10 atómami uhlíka alebo skupinu $-C_6H_4-(CH_2)-$,

R^7 skupinu COOH alebo COOA,

A alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu a

m 1 a

n 1 alebo 2,

a/alebo jej fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty a aspoň jeden vápnikový antagonist.

22. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 17, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu
obecného vzorca I podľa nároku 17, kde znamená

R^1 , R^2 na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu A alebo atóm Hal, pričom jeden zo symbolov R^1 , R^2 vždy neznamená atóm vodíka alebo

R^1 a R^2 spolu dohromady tiež skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami uhlíka,

R^3 a R^4 na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu A, OA, OH alebo atóm Hal alebo

R^3 a R^4 spolu dohromady tiež skupinu $-O-CH_2-O-$,

X skupinu R^5 monosubstituovanú skupinou R^7 , R^5 lineárnu alebo rozvetvenú skupinu alkylénovú s 1 až 10 atómmi uhlíka alebo skupinu $-C_6H_4-(CH_2)$,

R^7 skupinu COOH alebo COOA,

A alkylovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu a

m 1 a

n 1 alebo 2,

a/alebo jej fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty a aspoň jeden vápnikový antagonist.

23. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 17, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu zo súboru zahŕňajúceho

(a) 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propiónovou kyselinu,

(b) 4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]maslovú kyselinu,

(c) 7-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanovú kyselinu,

(d) 7-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanovú kyselinu,

(e) 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérovú kyselinu,

(f) 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-6-metyltieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl]valérovú kyselinu,

(g) 4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-6-metyltieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl]maslovú kyselinu,

(h) 4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-6-metyltieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl]maslovú kyselinu,

(i) 2-{4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]cyklohexyl-1-yl}-octovú kyselinu,

(k) 5-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-6-metyltieno[2,3-d]-pyrimidín-2-yl]valérovú kyselinu

a/alebo jej fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty a aspoň jeden vápnikový antagonist.

24. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 23, v y z n a - č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje alespoň etanolamínovú soľ kyseliny 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérovej a aspoň jeden vápnikový antagonist.

25. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 2 a 17 až 24, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje vápnikový ~~antagonist zo súboru zahŕňajúceho selektívne a neselektívne~~ vápnikové antagonisty.

26. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 25, v y z n a - č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje selektívne vápnikové antagonisty zo súboru zahŕňajúceho deriváty dihydropyrimidínu, deriváty fenylalkylamínu, deriváty benzotiazepínu a iné selektívne vápnikové antagonisty.

27. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 26, v y z n a - č u j ú c i s a t ý m , že deriváty dihydropyrimidínu sú volené zo súboru zahŕňajúceho amlodipín, felodipín,

izradipín, nicardipín, nifedipín, nimodipín, nisoldipín, nitrendipín, lacidipín, nilvadipín, manidipín, barnidipín a lercanidipín.

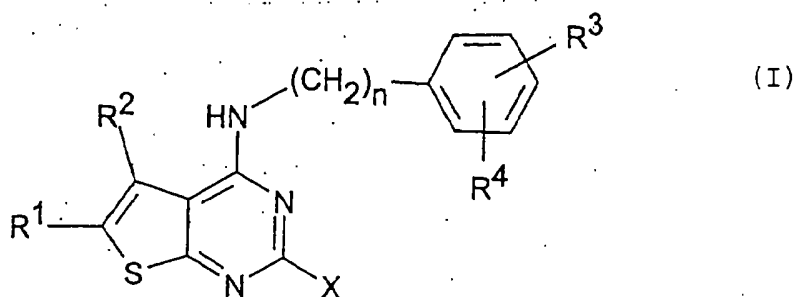
28. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 26, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že deriváty fenylalkylamínu sú
volené zo súboru zahŕňajúceho verapamil a gallopamil.

29. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 26, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že derivátom benzotiazepínu je
diltiazem.

30. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 26, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že iným selektívnym vápnikovým
antagonistom je mibefradil.

31. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 25, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že neselektívni vápnikovní
antagonisti sú zo súboru zahŕňajúceho fendilín, bepridil,
lidoflazín a perhexilín.

32. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 2, v y z n a č u -
j ú c i s a t ý m, že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu
obecného vzorca I



kde znamená

R^1, R^2 na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu A alebo atóm Hal, pričom jeden zo symbolov R^1, R^2 vždy neznamená atóm vodíka, alebo

R^1 a R^2 spolu dohromady tiež skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami uhlíka,

R^3 a R^4 na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu A, OA, OH alebo atóm Hal alebo

R^3 a R^4 spolu dohromady tiež skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami uhlíka, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ alebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,

X skupinu R^5 alebo R^6 vždy monosubstituovanú skupinou R^7 ,

R^5 lineárnu alebo rozvetvenú skupinu alkylénovú s 1 až 10 atómami uhlíka, vo ktorej jedna alebo dve metylénové skupiny môžu byť nahradené $-CH=CH-$ alebo skupinu $-C_6H_4-(CH_2)_m-$,

R^6 cykloalkylalkylénovú skupinu s 6 až 12 atómami uhlíka,

R^7 skupinu $COOH$, $COOA$, $CONH_2$, $CONHA$, $CON(A)_2$ alebo CN ,

A alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu a

m 1 alebo 2,

n 0, 1, 2 alebo 3,

a/alebo jej fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty a aspoň jeden prostaglandín alebo derivát prostaglandínu.

33. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 32, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje aspoň jednu
zlúčeninu obecného vzorca I podľa nároku 32, kde znamená
X skupinu R^5 alebo R^6 substituovanú skupinou COOH alebo
COOA a/alebo jej fyziologicky prijateľné soli a/alebo
solváty a aspoň jeden prostaglandín alebo derivát
prostaglandínu.

34. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 32, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu
obecného vzorca I podľa nároku 32, kde znamená

R^1, R^2 na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu A alebo atóm
Hal, pričom jeden zo symbolov R^1, R^2 vždy neznamená
atóm vodíka,

R^3 a R^4 spolu dohromady skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami
uhlíka, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ alebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,

X skupinu R^5 alebo R^6 substituovanú skupinou COOH
alebo COOA

a/alebo jej fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty a
aspoň jeden prostaglandín alebo derivát prostaglandínu.

35. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 32, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu
obecného vzorca I podľa nároku 32, kde znamená

R^1, R^2 na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu A alebo atóm
Hal, pričom jeden zo symbolov R^1, R^2 vždy neznamená
atóm vodíka, alebo

R^3 a R^4 na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu A, OA alebo
atóm Hal alebo

R^3 a R^4 spolu dohromady skupinu alkylénovú so 3 až 5 atómmi uhlíka, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ alebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,
 X skupinu R^5 alebo R^6 substituovanú skupinou $COOH$ alebo $COOA$ a
 n 1 alebo 2,
 a/alebo jej fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty a aspoň jeden prostaglandín alebo derivát prostaglandínu.

36. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 32, v y z n a -
 č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu
 obecného vzorca I podľa nároku 32, kde znamená

R^1 , R^2 na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu A alebo atóm Hal, pričom jeden zo symbolov R^1 , R^2 vždy neznamená atóm vodíka alebo

R^1 a R^2 spolu dohromady tiež skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómmi uhlíka,

R^3 a R^4 na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu A, OA alebo atóm Hal alebo

R^3 a R^4 spolu dohromady tiež skupinu $-O-CH_2-O-$,

X skupinu R^5 monosubstituovanú skupinou R^7 , R^5 lineárnu alebo rozvetvenú skupinu alkylénovú s 1 až 10 atómmi uhlíka alebo skupinu $-C_6H_4-(CH_2)$,

R^7 skupinu $COOH$ alebo $COOA$,

A alkylovú skupinu s 1 až 6 atómmi uhlíka,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu a

m 1 a

n 1 alebo 2,

a/alebo jej fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty a aspoň jeden prostaglandín alebo derivát prostaglandínu.

37. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 32, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu
obecného vzorca I podľa nároku 32, kde znamená

R^1, R^2 na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu A alebo atóm
Hal, pričom jeden zo symbolov R^1, R^2 vždy neznamená
atóm vodíka alebo

R^1 a R^2 spolu dohromady tiež skupinu alkylénovú s 3 až 5
atómami uhlíka,

R^3 a R^4 na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu A, OA, OH
alebo atóm Hal alebo

R^3 a R^4 spolu dohromady tiež skupinu $-O-CH_2-O-$,

X skupinu R^5 monosubstituovanú skupinou R^7 , R^5
lineárnu alebo rozvetvenú skupinu alkylénovú s 1 až
10 atómami uhlíka alebo skupinu $-C_6H_4-(CH_2)-$,

R^7 skupinu COOH alebo COOA,

A alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu a

m 1 a

n 1 alebo 2,

a/alebo jej fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty a
aspoň jeden prostaglandín alebo derivát prostaglandínu.

38. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 32, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu
zo súboru zahŕňajúceho

(a) 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-
benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]propiónovú kyselinu,

(b) 4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-
benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]maslovú kyselinu,

(c) 7-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-
benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanovú kyselinu,

(d) 7-[4-(3-chlor-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-
benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]heptanovú kyselinu,

(e) 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-
benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérovú kyselinu,

(f) 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-6-metyltieno[2,3-d]-
pyrimidín-2-yl]valérovú kyselinu,

(g) 4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-6-metyltieno[2,3-d]-
pyrimidín-2-yl]maslovú kyselinu,

(h) 4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-6-metyltieno[2,3-d]-
pyrimidín-2-yl]maslovú kyselinu,

(i) 2-{4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahyd-
ro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]cyklohexyl-1-yl}-octovú
kyselinu,

(k) 5-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-6-metyltieno[2,3-d]-
pyrimidín-2-yl]valérovú kyselinu

a/alebo jej fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty a
aspoň jeden prostaglandín alebo derivát prostaglandínu.

39. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 38, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje aspoň etanolamínovú soľ

kyseliny 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérovej a aspoň jeden prostaglandín alebo derivát prostaglandínu.

40. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 2 a 32 až 39, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje prostaglandín alebo derivát prostaglandínu zo súboru zahrňajúceho alprostadil (PGE_1), dinoprost (PGF_2), dinoproston (PGE_2), nátriumpoprostenol (PGI_2 ; nátriumprostacyklin), gemeprost, iloprost, latanoprost, misoprostol, sulproston, carboprost trometamin, dinoprost trometamin, lipoprost, metenoprost a tiaprost.

41. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 40, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje ako prostaglandín PGE_1 alebo prostacyklin.

42. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 40, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje ako prostaglandín prostacyklín.

43. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1 až 42, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje jeden alebo niekoľko excipientov a/alebo pomocných látok.

44. Použitie farmaceutického prostriedku podľa nároku 1 až 43 pre výrobu medikamentu na ošetrovanie angíny, vysokého krvného tlaku, pulmonárnej hypertenzie, zlyhania spôsobeného prekrvením srdca (CHF), chronickej obštrukčnej pulmonárnej

46. Súprava, kit, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že
obsahuje oddelené balenie

47. Použitie etanolamínovej soli 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valerové kyseliny pro výrobu léčiva pre ošetrovanie pulmonárnej hypertenzie, zlyhanie spôsobeného prekrvením srdca (CHF), chronickej obštrukčnej pulmonárnej choroby (COPD), hypertrofie alebo zlyhanie pravej komory srdcovej

dôsledkom pľúcneho ochorenia a/lebo dextrokardiálnej nedostatočnosti.

48. Súprava, kit, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje oddelené balenie

(a) účinného množstva etanolamínovej soli 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérovej kyseliny a

(b) účinného množstva vápnikového antagonisty.

49. Súprava, kit, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje oddelené balenie

(a) účinného množstva etanolamínovej soli 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidín-2-yl]valérovej kyseliny a

(b) účinného množstva prostaglandínu alebo derivátu prostaglandínu.

50. Použitie farmaceutického prostriedku obsahujúceho aspoň jeden inhibítor fosfodiesterázy V a aspoň jeden prostaglandín alebo derivát prostaglandínu na výrobu liečiv pre orálne ošetrovanie pulmonárnej hypertenzie, zlyhania spôsobeného prekrvením srdca (CHF), chronickej obštrukčnej pulmonárnej choroby (COPD), hypertrofie alebo zlyhania pravej komory srdcovej dôsledkom pľúcneho ochorenia a/alebo dextrokardiálnej nedostatočnosti.