

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **28.11.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **19.12.2000 21.12.2000
23.12.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/10063223 2000/10063885
2000/10064992**

(33) Země priority: **DE DE DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.09.2003**
(Věstník č. 9/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/EP01/13915**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/049650**

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 1754

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/519

A 61 P 39/00

(71) Přihlašovatel:

MERCK PATENT GMBH, Darmstadt, DE;

(72) Původce:

Eggenweiler Hans-Michael, Darmstadt, DE;

Eiermann Volker, Rödermark, DE;

(74) Zástupce:

Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000;

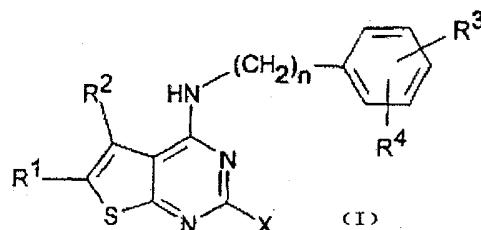
(54) Název přihlášky vynálezu:

**Farmaceutický prostředek obsahující deriváty
thienopyrimidinu a antitrombotika, vápníkové
antagonisty, prostaglandiny nebo deriváty
prostaglandinu (1)**

(57) Anotace:

Farmaceutický prostředek obsahující alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I, kde znamená: R^1 , R^2 na sobě nezávisle H, A nebo atom hal, přičemž jeden ze symbolů R^1 , R^2 vždy znamená H nebo spolu dohromady také C_{3-5} alkylen; R^3 a R^4 na sobě nezávisle H, A, OA, OH nebo Hal nebo spolu dohromady také C_{3-5} alkylen, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ nebo $-O-CH_2-CH_2-O-$; X R^5 nebo R^6 vždy monosubstituovanou R^7 ; R^5 C_{1-10} alkylen, přičemž 1 nebo 2 CH_2 mohou být nahrazeny $-CH=CH-$ nebo skupinu $-C_6H_4-(CH_2)_m-$; R^6 C_6 , $_{12}$ cykloalkylalkylen; R^7 COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂ nebo CN; A C_{1-6} alkyl; Hal F, Cl, Br nebo J a m 1 nebo 2 a n 0,1,2 nebo 3 a/nebo její fyziologicky přijatelné soli a/nebo solváty a a) alespoň jedno antitrombotikum, b) alespoň jeden vápníkový antagonist, c) alespoň jeden prostaglandin nebo derivát prostaglandinu, pro výrobu medikamentu pro ošetřování angíny, vysokého krevního tlaku, pulmonární hypertenze, selhání způsobeného překrvením srdce, chronické obstrukční pulmonární nemoci, hypertrofie nebo selhání pravé komory srdeční důsledkem plicního onemocnění, dextrokardiální nedostatečnosti, aterosklerózy, stavů zahrnujících snížený průchod srdečními cévami, periferních vaskulárních nemocí, mrtvic, bronchitidy, alergického astma, chronického astma, alergické rýmy, glaukomu, dráždivého

střevního syndromu, nádorů, ledvinové nedostatečnosti, cirhozy jater a k ošetřování ženských sexuálních poruch.

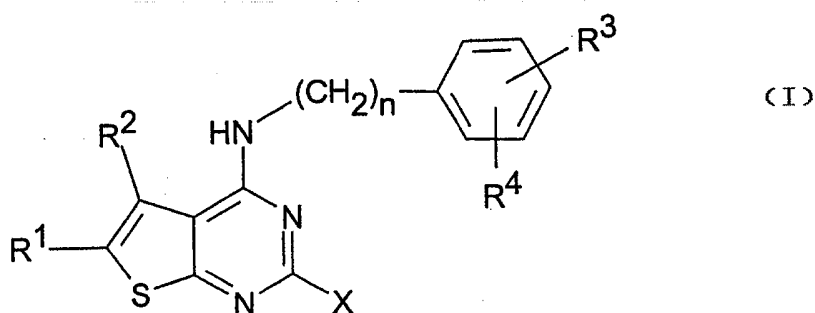


Farmaceutický prostředek obsahující deriváty thienopyrimidinu a antitrombotika, vápníkové antagonisty, prostaglandiny nebo deriváty prostaglandinu (1)

Oblast techniky

Vynález se týká farmaceutických prostředků obsahujících alespoň jeden inhibitor fosfodiesterázy V a/nebo jeho fyziologicky přijatelné soli a/nebo solváty a alespoň jedno antitrombotikum, vápníkové antagonisty, prostaglandiny nebo deriváty prostaglandinu.

Vynález se týká zvláště farmaceutických prostředků obsahujících alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I



kde znamená

R^1 , R^2 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A nebo atom Hal, přičemž jeden ze symbolů R^1 , R^2 vždy neznámá atom vodíku, nebo

R^1 a R^2 spolu dohromady také skupinu alkylenovou se 3 až 5 atomy uhlíku,

R^3 a R^4 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, OA, OH nebo atom Hal nebo

20.08.03

- R^3 a R^4 spolu dohromady také skupinu alkylenovou se 3 až 5 atomy uhlíku, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ nebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,
- X skupinu R^5 nebo R^6 vždy monosubstituovanou skupinou R^7 ,
- R^5 lineární nebo rozvětvenou skupinu alkylenovou s 1 až 10 atomy uhlíku, ve které jedna nebo dvě methylenové skupiny mohou být nahrazeny $-CH=CH-$ nebo skupinu $-C_6H_4-(CH_2)_m-$,
- R^6 cykloalkylalkylenovou skupinu s 6 až 12 atomy uhlíku,
- R^7 skupinu $COOH$, $COOA$, $CONH_2$, $CONHA$, $CON(A)_2$ nebo CN ,
- A alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
- Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu a
- m 1 nebo 2,
- n 0, 1, 2 nebo 3,

a/nebo její fyziologicky přijatelné soli a/nebo solváty a

a) alespoň jedno antitrombotikum,

b) alespoň jeden vápníkový antagonist,

c) alespoň jeden prostaglandin nebo derivát prostaglandinu.

Vynález se dále týká použití prostředku podle vynálezu pro přípravu léčiv pro ošetřování anginy, vysokého krevního tlaku, vysokého pulmonárního tlaku, selhání způsobeného překrvením srdce (CHF), chronické obstrukční pulmonární nemoci (COPD), hypertrofie nebo selhání pravé komory srdeční důsledkem plicního onemocnění, dextrokardiální nedostatečnosti, aterosklerózy, stavů zahrnujících snížený průchod srdečními cévami, periferních vaskulárních nemocí, mrtvic, bronchitidy, a-

20.06.03

lergického astma, chronického astma, alergické rýmy, glaukomu, dráždivého střevního syndromu, nádorů, ledvinové nedostatečnosti, cirhozy jater a k ošetřování ženských sexuálních poruch.

Dosavadní stav techniky

Farmaceutické prostředky, obsahující jiné inhibitory fosfodiesterázy V (PDE V) spolu s další účinnou látkou jsou popsány ve světovém patentovém spise číslo WO 00/15639.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou popsány ve světovém patentovém spise číslo WO 99/28325. Deriváty pyrimidinu jsou popsány například v evropském patentovém spise číslo EP 201188 a ve světovém patentovém spise číslo WO 93/06104. Použití jiných inhibitorů PDE-V je popsáno například ve světovém patentovém spise číslo WO 94/28902.

Farmaceutické prostředky, obsahující jiné inhibitory fosfodiesterázy V (PDE V) spolu s vápníkovými antagonisty (to je s blokátory vápníkových kanálků, jsou popsány ve světovém patentovém spise číslo WO 00/15639.

Farmaceutické prostředky, obsahující jiné inhibitory fosfodiesterázy V (PDE V) spolu s prostaglandinem nebo s deriváty prostaglandinu, jsou popsány ve světovém patentovém spise číslo WO 00/15228 a WO 00/15639.

Použití (jiných) inhibitorů fosfodiesterázy IV nebo V spolu s prostaglandinem nebo s deriváty prostaglandinu pro lokální ošetření erekční dysfunkce je popsáno ve světovém patentovém 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 prostaglandinu J₂ (PGJ₂) v aerosolové

20.08.03

formě se systemickými PDE inhibitory, s výhodou s duál-selektivními PDE III/IV inhibitory v nízkých dávkách pro akutní a chronickou pulmonární hypertenzi.

R.T. Schermuly a kol. (Pneumologie 54, Suppl. 1, S42, 2000) popisuje vliv PDE-V inhibice na prostacyklinem navozenou vaskulární relaxaci v experimentální pulmonární hypertenzi.

Úkolem vynálezu je vyvinout nová medikamenty ve formě farmaceutických prostředků s lepšími vlastnostmi, než mají známé medikamenty, které se používají pro stejný účel.

Úkolem vynálezu je vyvinout nové prostředky.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu jsou farmaceutické prostředky obsahující alespoň jeden shora definovaný inhibitor fosfodiesterázy V a/nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli a/nebo solváty a alespoň jedno antitrombotikum, vápníkové antagonisty, prostaglandiny nebo deriváty prostaglandinu.

Zjistilo se, že sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli mají při dobré snášlivosti velmi hodnotné farmakologické vlastnosti. Obzvláště vykazují specifické inhibování cGMP-fosfodiesterázy (PDE V).

Chinazoliny s cGMP-fosfodiesterázovou brzdící aktivitou jsou popsány například v časopise J. Med. Chem. 36, str. 3765 (1993) a J. Med. Chem. 37, str. 2106 (1994).

Biologická aktivita sloučenin obecného vzorce I se může stanovit například způsoby popsanými ve světovém patentovém spise číslo WO 93/06104. Afinity sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu pro cGMP-fosfodiesterázu a cAMP-fosfodiesterázu

20.08.03

se stanovuje zjištěním jejích IC₅₀ hodnot (koncentrace inhibitoru, které je zapotřebí k dosažení 50% inhibice enzymové aktivity).

Pro provedení testu se mohou používat enzymy izolované o sobě známými způsoby (například W.J. Thompson a kol., Biochem. 10, str. 311, 1971). Pro provedení zkoušek se může používat modifikovaný způsob po dávkách ("batch"-způsob), který popsali W.J. Thompson a M.M. Appleman (Biochem. 18, str. 5228, 1979).

Sloučeniny podle vynálezu se proto hodí pro ošetřování onemocnění srdečního oběhového systému, zvláště nedostatečnosti srdce a k ošetřování a/nebo k terapii poruch potence (dysfunkce erekce).

Použití substituovaných pyrazolopyrimidinonů k ošetřování impotence je popsáno například ve světovém patentovém spise číslo WO 94/28902.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou účinné jako inhibitory fenylefrinem navozených kontrakcí zaječího preparátu corpus cavernosum. Biologické působení se může doložit například způsobem, který popsal F. Holmquist a kol. (J. Urol. 150, str. 1310 až 1315, 1993).

Inhibice kontrakce dokládá účinnost sloučenin podle vynálezu při terapii a/nebo ošetřování impotence.

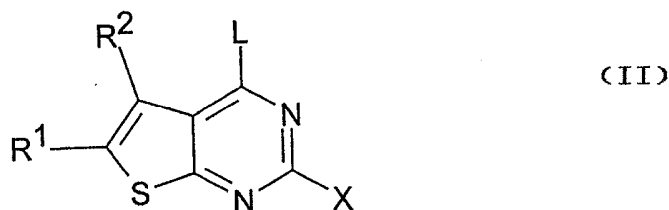
Účinnost farmaceutických prostředků podle vynálezu zvláště při ošetřování pulmonární hypertenze se může doložit způsobem, který popsal E. Braunwald (Heart Disease 5th edition, WB Saunders Company, 1997, kapitola 6: Cardiac Catheterisation, str. 177 až 200).

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou používat jako léči-

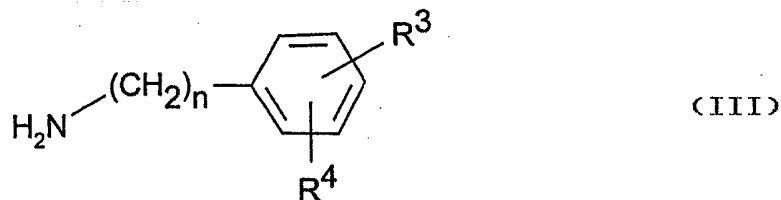
vě působící látky v humánní a ve veterinární medicíně. Kromě toho se mohou používat jakožto meziprodukty pro výrobu dalších léčivě působících účinných látek.

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I a jejich solí spočívá podle vynálezu v tom, že

a) sloučenina obecného vzorce II



kde R^1 , R^2 a X mají shora uvedený význam a kde znamená L atom chloru, bromu, hydroxylovou skupinu, skupinu SCH_3 nebo reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu, se nechává reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



kde R^3 a R^4 mají shora uvedený význam, nebo

b) se ve sloučenině obecného vzorce I skupina X převádí na jinou skupinu X , přičemž se například esterová skupina hydrolyzuje na $COOH$ -skupinu nebo se $COOH$ -skupina převádí na amidovou nebo kyanoskupinu,

a/nebo sloučenina obecného vzorce I se převádí na svoji sůl a/nebo solvát.

Vynález se týká také použití všech opticky aktivních forem (stereoizomerů), enantiomerů, racemátů, diastereomerů a

20.08.03

hydrátů a solvátů sloučenin.

Výrazem solváty se míní sloučeniny, které vznikají adicí molekul inertních rozpouštědel na sloučeniny obecného vzorce I v důsledku vzájemných přitažlivých sil. Solváty jsou například monohydráty, dihydráty a alkoholáty.

Jednotlivé symboly R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X, L a n mají u obecných vzorců I, II a III uvedený význam, pokud není vysloveně uvedeno jinak.

Symbol A znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku. V uvedených obecných vzorcích je alkylová skupina s výhodou nerozvětvená a má 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 atomů uhlíku a s výhodou to je skupina methylová, ethylová nebo propylová, dále s výhodou skupina isopropylová, butylová, isobutylová, sek-butylová nebo terc-butylová, avšak také n-pentylová, neopentylová, isopentylová nebo hexylová skupina.

Symbol X znamená jednou skupinou R^7 substituovanou skupinu R^5 nebo R^6 .

Symbol R^5 znamená lineární nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 10, s výhodou s 1 až 8 atomy uhlíku, přičemž je touto alkylenovou skupinou s výhodou například skupina methylenová, ethylenová, propylenová, isopropylenová, butylenová, isobutylenová, sek-butylenová, pentylenová, 1-, 2- nebo 3-methylbutylenová, 1,1-, 1,2- nebo 2,2-dimethylpropylenová, 1-ethylpropylenová, hexylenová, 1-, 2-, 3- nebo 4-methylpentylenová, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- nebo 3,3-dimethylbutylenová, 1- nebo 2-ethylbutylenová, 1-ethyl-1-methylpropylenová, 1-ethyl-2-methylpropylenová, 1,1,2- nebo 1,2,2-trimethylpropylenová, lineární nebo rozvětvená heptylenová, oktylenová, nonylenová nebo decylenová skupina. Symbol R^5 znamená dále skupinu but-2-enylenovou nebo hex-3-enylenovou.

20.06.03

Symbol R^6 znamená cykloalkylalkylenovou skupinu s 6 až 12 atomy uhlíku, s výhodou například skupinu cyklopentylmethylenovou, cyklohexylmethylenovou, cyklohexylethylenovou, cyklohexylpropylenovou nebo cyklohexylbutylenovou skupinu.

Jeden ze symbolů R^1 a R^2 znamená s výhodou atom vodíku zatímco druhý znamená s výhodou skupinu propylovou nebo butylovou, především však skupinu ethylovou nebo methylovou. Symboly R^1 a R^2 znamenají také spolu dohromady s výhodou skupinu propylenovou, butylenovou nebo pentylenovou.

Hal znamená s výhodou atom fluoru, chloru nebo bromu avšak také atom jodu.

Skupiny R^3 a R^4 mohou být stejné nebo různé a jsou s výhodou v poloze 3 nebo 4 fenylového kruhu. Znamenají například na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu hydroxylovou, alkylovou, atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, nebo spolu dohromady alkylenovou skupinu, například skupinu propylenovou, butylenovou nebo pentylenovou, dále také ethylenoxyskupinu, methylenlendioxyskupinu nebo ethylendioxyskupinu. S výhodou znamenají také vždy alkoxyskupinu, jako například methoxyskupinu, ethoxyskupinu nebo propoxyskupinu.

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

Skupiny, které se v obecných vzorcích vyskytují několikrát, mohou být na sobě nezávisle stejné nebo odlišné.

Výrazem antitrombotika se míní tak zvané antikoagulanty a inhibitory agregace krevních destiček (inhibitory agregace trombocytů).

Vynález se zvláště týká farmaceutických prostředků obsahujících alespoň jedno antitrombotikum, vápníkový antagonist,

20.06.03

prostaglandin nebo derivát prostaglandinu a alespoň jeden derivát thienopyrimidinu obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze symbolů má shora uvedený výhodný význam. Některými výhodnými skupinami sloučenin obecného vzorce I jsou následující sloučeniny dílčích vzorců Ia až Id, kde zvláště neuvedené symboly mají význam uvedený u obecného vzorce I, přičemž však znamená v obecných vzorcích:

- Ia X skupinu R^5 nebo R^6 , která je substituovaná skupinou COOH nebo COOA;
- Ib R^1 a R^2 na sobě nezávisle H, A nebo Hal, přičemž alespoň jeden ze symbolů R^1 a R^2 neznamená atom vodíku,
 R^3 a R^4 spolu dohromady skupinu alkylenovou se 3 až 5 atomy uhlíku, skupinu $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ nebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,
 X skupinu R^5 nebo R^6 , která je substituovaná skupinou COOH nebo COOA;
- Ic R^1 a R^2 na sobě nezávisle H, A nebo Hal, přičemž alespoň jeden ze symbolů R^1 a R^2 neznamená atom vodíku,
 R^3 a R^4 na sobě nezávisle H, A, OA nebo Hal,
 R^3 a R^4 spolu dohromady skupinu alkylenovou se 3 až 5 atomy uhlíku, skupinu $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ nebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,
 X skupinu R^5 nebo R^6 , která je substituovaná skupinou COOH nebo COOA;
 n 1 nebo 2;
- Id R^1 a R^2 na sobě nezávisle H, A nebo Hal, přičemž alespoň jeden ze symbolů R^1 a R^2 neznamená atom vodíku,
 R^1 a R^2 spolu dohromady alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku,
 R^3 a R^4 na sobě nezávisle H, A, OA, OH nebo Hal nebo
 R^3 a R^4 spolu dohromady skupinu $-O-CH_2-O-$,

20.06.03

- X skupinu R^5 která je monosubstituovaná skupinou R^7 ,
 R^5 lineární nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku nebo skupinu $-C_6H_4-CH_2-$,
 R^7 skupinu COOH nebo COOA,
 A skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku,
 Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,
 m 1 a
 n 1 nebo 2;
- Ie R^1 a R^2 na sobě nezávisle H, A nebo Hal, přičemž alespoň jeden ze symbolů R^1 a R^2 neznámá atom vodíku,
 R^1 a R^2 spolu dohromady alkylenovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku,
 R^3 a R^4 na sobě nezávisle H, A, OA, OH nebo Hal,
 R^3 a R^4 skupinu $-O-CH_2-O-$,
 X skupinu R^5 která je monosubstituovaná skupinou R^7 ,
 R^5 lineární nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku nebo skupinu $-C_6H_4-CH_2-$,
 R^7 skupinu COOH nebo COOA,
 A skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku,
 Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,
 m 1 a
 n 1 nebo 2.

Vynález se zvláště týká prostředků obsahujících 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerovou kyselinu a její fyziologicky přijatelné soli a/nebo solváty a antitrombotikum. Kromě volné kyseliny je výhodná její ethanolaminová sůl.

Výhodnými antitrombotiky jsou antagonisty vitamínu K, heparinové sloučeniny, inhibitory agregace trombocytů, enzymy, inhibitory faktoru Xa, inhibitory faktoru VIIa a jiná antitrombotická činidla.

20.06.03

Výhodné antagonisty vitamínu K se volí ze souboru zahrnujícího dicoumarol, fenindion, warfarin, fenprocumon, acenocoumarol, ethylbiscoumacetát, clorindion, difenadion a tiocloamarol.

Výhodné heparinové sloučeniny se volí ze souboru zahrnujícího heparin, antitrombin III, dalteparin, enoxaparin, nadroparin, parnaparin, reviparin, danaparoid, tinzaparin a sulodexid.

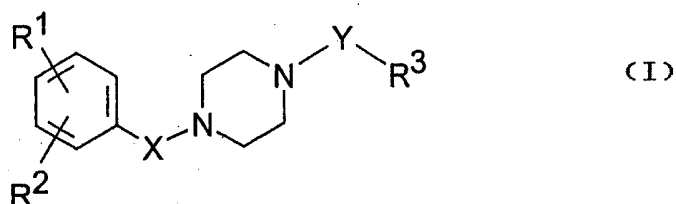
Výhodné inhibitory agregace trombocytů se volí ze souboru zahrnujícího ditazol, cloricromen, picotamid, clopidogrel, ticlopidin, acetylsalicylovou kyselinu, dipyridamol, karbasalát vápenatý, epoprostenol, indobufen, iloprost, abciximab, tirofiban, aloxiprin a intrifiban.

Výhodné enzymy se volí ze souboru zahrnujícího streptokinázu, alteplázu, anistreplázu, urokinázu, fibrinolysin, brinázu, reteplázu a saruplázu.

Výhodnými antitrombotiky jsou dále antagonisty glykoproteínového receptoru krevních destiček (IIb/IIIa), které inhibují agregaci krevních destiček. Výhodné sloučeniny jsou popsány například v evropském patentovém spise číslo EP 0 623615 B (str. 2) nebo číslo EP 0 741133 A2 (str. 2, řádek 2 až str. 4, řádek 56).

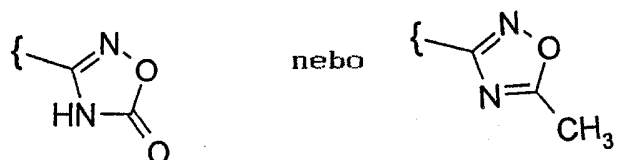
Výhodným faktorem Xa a výhodnými inhibitory VIIa jsou například

a) sloučeniny obecného vzorce I



kde znamená

R¹ skupinu -C(=NH)-NH₂, která je popřípadě monosubstituována skupinou -COA, -CO-[C(R⁶)₂]_n-Ar, -COOA, -OH nebo běžnou skupinou chránicí aminoskupinu, nebo znamená



R² atom H, skupinu A, OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, NHCOAr, NHSO₂A, NHSO₂Ar, COOR⁶, CON(R⁶)₂, CONHAr, COR⁶, COAr, S(O)_nA nebo S(O)_nAr,

R³ skupinu A, cykloalkylovou, -[C(R⁶)₂]_nAr, -[C(R⁶)₂]_n-O-Ar, -[C(R⁶)₂]_n-Het nebo -C(R⁶)₂=C(R⁶)₂-Ar,

R⁶ atom H, skupinu A nebo benzylovou,

X chybí nebo znamená skupinu -CO-, -C(R⁶)₂-, -C(R⁶)₂-C(R⁶)₂-, -C(R⁶)₂-CO-, -C(R⁶)₂-C(R⁶)₂-CO-, -C(R⁶)=C(R⁶)-CO-, -NR⁶CO-, -N([C(R⁶)₂]_nCOOR⁶)-CO- nebo -C(COOR⁶)R⁶-C(R⁶)₂-CO-,

Y skupinu -C(R⁶)₂-, -SO₂-, -CO-, -COO- nebo -CO-NR⁶-,

A skupinu alkylovou s 1 až 20 atomy uhlíku, přičemž jedna nebo dvě methylenové skupiny jsou popřípadě nahrazeny atomem kyslíku nebo síry nebo skupinami -CR⁶=CR⁶- a/nebo 1 až 7 atomů vodíku je popřípadě nahrazeno atomy fluoru,

Ar skupinu naftylovou nebo fenylovou, která je nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná, disubstituovaná nebo trisubstituovaná skupinou A, Ar', OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, NHCOAr', NHSO₂A, NHSO₂Ar', COOR⁶, CON(R⁶)₂, CONHAr', COR⁶, COAr', S(O)_nA nebo S(O)_nAr,

Ar' skupinu naftylovou nebo fenylovou, která je nesubstituo-

vaná nebo je monosubstituovaná, disubstituovaná nebo trisubstituovaná skupinou A, OR^6 , $N(R^6)_2$, NO_2 , CN , Hal, $NHCOA$, $COOR^6$, $CON(R^6)_2$, COR^6 nebo $S(O)_nA$,

Het monocyklický nebo bicyklický, nasycený nebo nenasycený heterocyklický kruhový systém, který obsahuje jeden, dva, tři nebo čtyři stejné nebo různé heteroatomy jako dusík, kyslík a síru a je nesubstituovaný nebo je monosubstituovaný nebo polysubstituovaný skupinou ze souboru zahrnujícího Hal, A, Ar' , $COOR^6$, CN , $N(R^6)_2$, NO_2 , $Ar-CONH-CH_2$ a oxyskupinu,

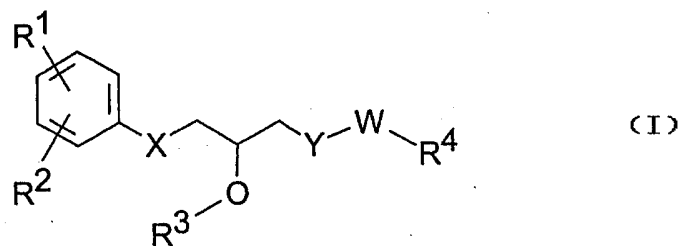
Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

n 0, 1 nebo 2

a jejich soli,

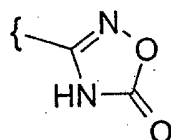
které jsou popsány ve světovém patentovém spise číslo WO 99/16751;

b) sloučeniny obecného vzorce I

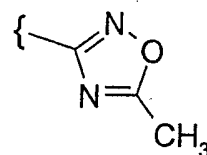


kde znamená

R^1 skupinu $-C(=NH)-NH_2$, která je popřípadě monosubstituovaná skupinou $-COA$, $-CO-[C(R^5)_2]_n-Ar$, $-COOA$, $-OH$ nebo běžnou skupinou chránící aminoskupinu, nebo znamená



nebo



R^2 atom H, skupinu A, OR^5 , $N(R^5)_2$, NO_2 , CN, Hal, NR^5COA , $NHCOAr$, $NHSO_2A$, $NHSO_2Ar$, $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, $CONHAr$, COR^5 , $COAr$, $S(O)_nA$ nebo $S(O)_nAr$.

R^3 R^5 nebo $-[C(R^5)_2]_mCOOR^5$,

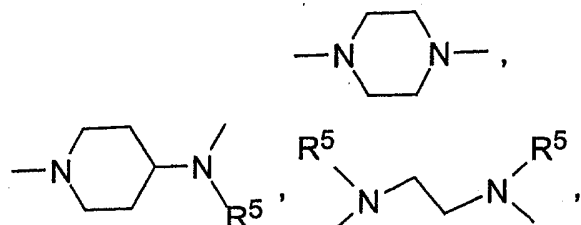
R^3 a X spolu dohromady skupinu $-CO-N-$, za vytváření pětičlen-
ného kruhu, kde znamená R^3 $C=O$ a X znamená C,

R^4 skupinu A, cykloalkylovou, $-[C(R^5)_2]_mAr$, $-[C(R^5)_2]_m-Het$
nebo $-CR^5=CR^5Ar$,

R^5 atom H, skupinu A nebo benzyl,

X atom O, skupinu NR^5 nebo CH_2 ,

Y atom O, skupinu NR^5 , $N[C(R^5)_2]_m-Ar$, $-N[C(R^5)_2]_m-Het$,
 $N[C(R^5)_2]_m-COOR^5$,



$N[C(R^5)_2]_m-CON(R^5)_2$, $N[C(R^5)_2]_m-CONR^5Ar$ nebo
 $N[C(R^5)_2]_m-CONAr_2$,

W vazbu, $-SO_2-$, $-CO-$, $-COO-$ nebo $CONR^5$,

A skupinu alkylovou s 1 až 20 atomy uhlíku, přičemž jedna
nebo dvě methylenové skupiny jsou popřípadě nahrazeny a-
tomem kyslíku nebo síry nebo skupinami $-CR^5=CR^5-$ a/nebo
1 až 7 atomů vodíku je popřípadě nahrazeno atomy fluoru,

Ar skupinu naftyllovou nebo fenylovou, která je nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná, disubstituovaná nebo trisubstituovaná skupinou R^1 , A, Ar' , OR^5 , $N(R^5)_2$, NO_2 , CN, Hal, $NHCOA$, $NHCOAr'$, $NHSO_2A$, $NHSO_2Ar'$, $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, $CONHAr'$, COR^5 , $COAr'$, $S(O)_nA$ nebo $S(O)_nAr$,

Ar' skupinu naftyllovou nebo fenylovou, který je nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná, disubstituovaná nebo trisubstituovaná skupinou R^1 , A, OR^5 , $N(R^5)_2$, NO_2 , CN, Hal, $NHCOA$, $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, COR^5 , nebo $S(O)_nA$,

Het monocyklický nebo bicyklický, nasycený, nenasyčený nebo heterocyklický systém, který obsahuje jeden, dva, tři nebo čtyři stejné nebo různé heteroatomy jako dusík, kyslík a síru a je nesubstituovaný nebo je monosubstituovaný nebo polysubstituovaný skupinou ze souboru zahrnujícího Hal, A, Ar' , $COOR^5$, CN, $N(R^5)_2$, NO_2 , $NHCOA$, $NHCOAr'$ a/nebo oxoskupinu,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

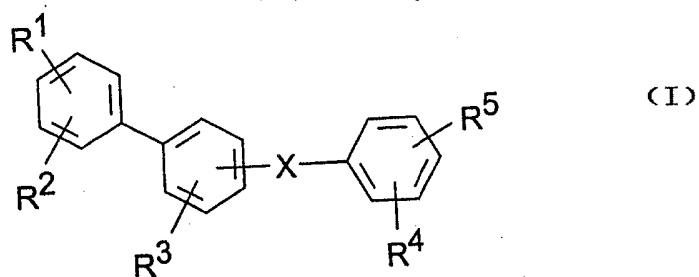
m 0, 1, 2, 3 nebo 4,

n 0, 1 nebo 2

a jejich soli,

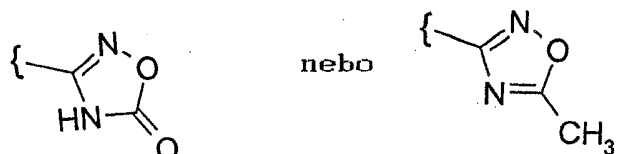
které jsou popsány ve světovém patentovém spise číslo WO 99/31092;

c) sloučeniny obecného vzorce I



kde znamená

R^1, R^4 na sobě nezávisle skupinu $-C(=NH)-NH_2$, která je popřípadě monosubstituovaná skupinou $-COA$, $-CO-[C(R^6)_2]_n-Ar$, $-COOA$, $-OH$ nebo běžnou skupinou chránící aminoskupinu nebo znamená $NH-C(=NH)-NH_2-$, $-CO-N=C(NH_2)_2$,



R^2, R^3, R^5 na sobě nezávisle atom 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 , $COAr$, $S(O)_nA$, $S(O)_nAr$, $-O[C(R^6)_2]_m-COOR^6$, $-[C(R^6)_2]_p-COOR^6$, $-O[C(R^6)_2]_m-CON(R^6)_2$, $-[C(R^6)_2]_p-CON(R^6)_2$, $-O-[C(R^6)_2]_m-CONHAr$ nebo $-[C(R^6)_2]_p-CONHAr$,

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

R^6 atom H, skupinu A nebo benzyl,

A skupinu alkylovou s 1 až 20 atomy uhlíku, přičemž jedna nebo dvě methylenové skupiny jsou popřípadě nahrazeny atomem kyslíku nebo síry nebo skupinami $-CR^6=CR^6-$ a/nebo 1 až 7 atomů vodíku je popřípadě nahrazeno atomy fluoru,

Ar skupinu naftylovou nebo fenylovou, který je nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná, disubstituovaná nebo trisubstituovaná skupinou A, Ar' , OR^6 , OAr' , $N(R^6)_2$, NO_2 , CN , Hal, $NHCOA$, $NHCOAr'$, $NHSO_2A$, $NHSO_2Ar'$, $COOR^6$, $CON(R^6)_2$, $CONHAr'$, COR^6 , $COAr'$, $S(O)_nA$ nebo $S(O)_nAr'$,

Ar' skupinu naftylovou nebo fenylovou, který je nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná, disubstituovaná nebo tri-

substituovaná skupinou A, OR^6 , $N(R^6)_2$, NO_2 , CN , Hal, $NHCOA$, $COOR^6$, $CON(R^6)_2$, COR^6 , nebo $S(O)_nA$,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

m 1 nebo 2,

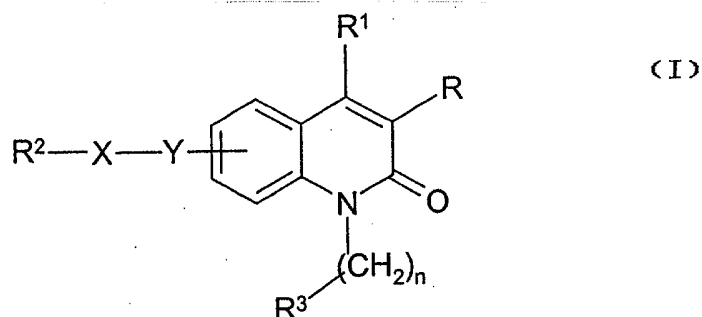
n 0, 1 nebo 2

p 1 nebo 2,

a jejich soli,

které jsou popsány ve světovém patentovém spise číslo WO 99/57096;

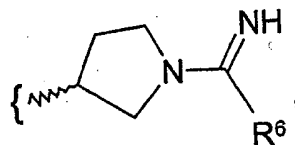
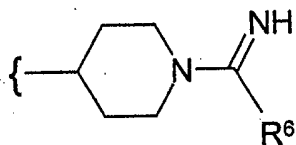
d) sloučeniny obecného vzorce I



kde znamená

R, R^1 , na sobě nezávisle atom H, skupinu A, $-(CH_2)_m-R^4$,
 $-(CH_2)_m-OA$ nebo $-(CH_2)_m-Ar$,

R^2 skupinu Ar,



R³ skupinu Ar,

R⁴ skupinu CN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂ nebo C(=NH)-NH₂,

R⁵ skupinu -C(=NH)-NH₂, -NH-C(=NH)-NH₂ nebo -C(=O)-N=C(NH₂)₂ a každá z těchto skupin je nesubstituovaná nebo je substituovaná skupinou -COA, -COOA, -OH nebo běžnou skupinou chránící aminoskupinu, nebo znamená



R⁶ atom H, skupinu A nebo NH₂,

Ar skupinu fenylovou, naftylovou nebo bifenylovou a každá z těchto skupin je nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná, disubstituovaná nebo trisubstituovaná skupinou A, cykloalkylovou se 3 až 6 atomy uhlíku, OH, OA, Hal, CN, NO₂, CF₃, HH₂, NHA, NA₂, pyrrolidin-1-ylovou, piperidin-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- nebo R⁵,

A skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku,

X chybí nebo znamená skupinu alkylénovou s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo karbonylovou,

Y chybí nebo znamená skupinu NH, atom kyslíku nebo síry,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

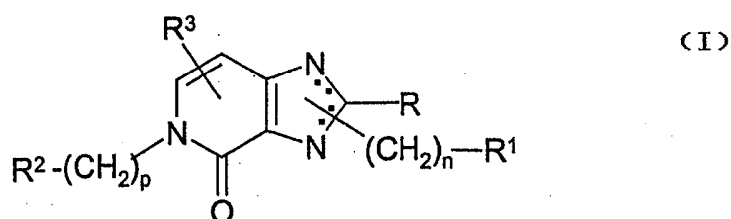
m 0, 1 nebo 2,

n 0, 1, 2 nebo 3

a jejich soli,

které jsou popsány ve světovém patentovém spise číslo WO 00/12479;

e) sloučeniny obecného vzorce I



kde znamená

R atom H, nerozvětvenou nebo rozvětvenou skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylou se 3 až 6 atomy uhlíku,

R¹ skupinu Ar,

R² skupinu Ar',

R³ atom H, skupinu R, R⁴, Hal, CN, COOH, COOA nebo CONH₂,

Ar, Ar' vždy na sobě nezávisle skupinu fenylovou, naftylovou nebo bifenylovou a každá z těchto skupin je nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná, disubstituovaná nebo trisubstituovaná skupinou R, OH, Hal, CN, NO₂, CF₃, HH₂, NHR, HR₂, pyrrolidin-1-ylovou, piperidin-1-ylovou, benzyloxy-skupinou, skupinou SO₂NH₂, SO₂NHR, SO₂NR₂, -CONHR, -CONR₂, -(CH₂)ₙ-NH₂, -(CH₂)ₙ-NHR, -(CH₂)ₙ-NR₂,

$-O-(CH_2)_n-NH_2$, $-O-(CH_2)_n-NHR$, $-O-(CH_2)_n-NR_2$, R^4 nebo společně skupinou $-O-(CH_2)_m-O-$,

R^4 skupinu $-C(=NH)-NH_2$, $-NH-C(=NH)-NH_2$ nebo $-C(=O)-N=C(NH_2)_2$ a každá z těchto skupin je nesubstituovaná nebo je mono-substituovaná skupinou $-COR$, $-COOR$, $-OH$ nebo běžnou skupinou chránící aminoskupinu, nebo znamená



A alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

m 1 nebo 2,

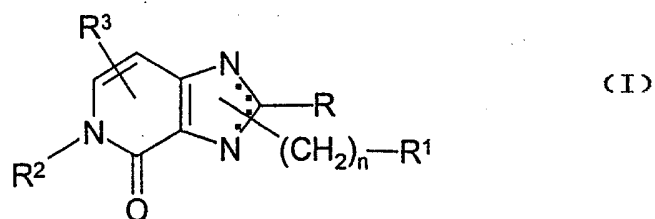
n 0, 1, 2 nebo 3,

p 0 nebo 1,

a jejich soli,

které jsou popsány ve světovém patentovém spise číslo WO 00/20416;

f) sloučeniny obecného vzorce I



kde znamená

R atom H, nerozvětvenou nebo rozvětvenou skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylou se 3 až 6 atomy uhlíku,

R¹ skupinu Ar,

R² skupinu Ar',

R³ atom H, skupinu R, R⁴, Hal, CN, COOH, COOA nebo CONH₂,

Ar, Ar' vždy na sobě nezávisle skupinu fenylovou, naftylovou nebo bifenylovou a každá z těchto skupin je nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná, disubstituovaná nebo trisubstituovaná skupinou R, OH, Hal, CN, NO₂, CF₃, HH₂, NHR, HR₂, pyrrolidin-1-ylovou, piperidin-1-ylovou, benzyloxy-skupinou, skupinou SO₂NH₂, SO₂NHR, SO₂NR₂, -CONHR, -CONR₂, -(CH₂)_n-NH₂, -(CH₂)_n-NHR, -(CH₂)_n-NR₂, -O-(CH₂)_n-NH₂, -O-(CH₂)_n-NHR, -O-(CH₂)_n-NR₂, R⁴ nebo společně skupinou -O-(CH₂)_m-O-, nebo skupinou isochinolinylou, která je substituovaná skupinou NH₂,

R⁴ skupinu -C(=NH)-NH₂, -NH-C(=NH)-NH₂ nebo -C(=O)-N=C(NH₂)₂ a každá z těchto skupin je nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná skupinou -COR, -COOR, -OH nebo běžnou skupinou chránicí aminoskupinu, nebo znamená



A alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

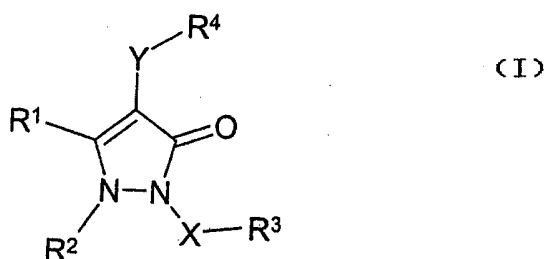
m 1 nebo 2,

n 0 nebo 1,

a jejich soli a solváty,

které jsou popsány ve světovém patentovém spise číslo WO 00/40583;

g) sloučeniny obecného vzorce I

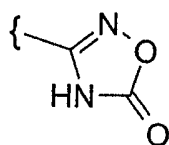


kde znamená

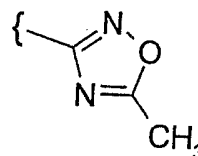
R^1, R^2 vždy na sobě nezávisle atom H, skupinu A, cykloalkyl-
- $[C(R^7, R^{7'})]_n$ nebo $Ar-[C(R^7, R^{7'})]_n$

R^3, R^4 vždy na sobě nezávisle atom H, skupinu Ar, Het nebo R^5 ,
příčemž alespoň jeden ze symbolů R^3, R^4 znamená skupinu R^5 ,

R^5 skupinu fenylovou, naftylovou nebo bifenylovou a každá
z těchto skupin je substituovaná skupinou $-C(=NH)-NH_2$,
která je sama také popřípadě monosubstituovaná skupinou
 $-COA$, $Ar-[C(R^7, R^{7'})]_n-CO-$, $COOA$, OH nebo běžnou skupinou
chránící aminoskupinu, nebo znamená skupinu
 $-NH-C(=NH)-NH_2$, $-CO-N=C(NH_2)_2$,



nebo



a které jsou popřípadě přidavně monosubstituované nebo 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' nebo S(O)_nA,

R⁶, R^{6'} vždy na sobě nezávisle atom H, skupinu A, CR⁷R^{7'}-Ar' nebo CR⁷R^{7'}-Het,

R⁷, R^{7'} vždy na sobě nezávisle atom H nebo skupinu A,

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

A skupinu alkylovou s 1 až 20 atomy uhlíku, přičemž jedna nebo dvě methylenové skupiny jsou popřípadě nahrazeny atomem kyslíku nebo síry nebo skupinami -CH=CH- a/nebo 1 až 7 atomů vodíku je popřípadě nahrazeno atomy fluoru,

Ar skupinu fenylovou, naftylovou nebo bifenylovou, přičemž každá tato skupina je nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná, disubstituovaná nebo 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' nebo S(O)_nA,

Ar' skupinu fenylovou nebo naftylovou, přičemž každá tato skupina je nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná, disubstituovaná nebo trisubstituovaná skupinou A, OR⁷, NR⁷R^{7'}, NO₂, CN, Hal, NR⁷COA, NR⁷SO₂A, COOR⁷, CONR⁷R^{7'}₂, COR⁷, SO₂NR⁷R^{7'} nebo S(O)_nA,

Het monocyklický nebo bicyklický, nasycený, nenasyčený nebo aromatický heterocyklický systém, který obsahuje jeden až čtyři atomy dusíku, kyslíku a/nebo síry a je nesubstituovaný nebo je monosubstituovaný, disubstituovaný nebo trisubstituovaný skupinou A, OR⁷, NR⁷R^{7'}, NO₂, CN, Hal,

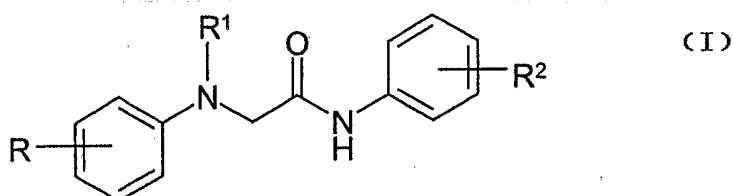
NR^7COA , $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{A}$, COOR^7 , $\text{CONR}^7\text{R}^{7'2}$, COR^7 , $\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^{7'}$,
 $\text{S(O)}_n\text{A}$ a/nebo oxoskupinou,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

n 0, 1 nebo 2

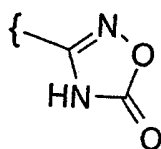
a jejich farmaceuticky přijatelné soli a solváty,
 které jsou popsány ve světovém patentovém spise číslo WO
 00/51989;

h) sloučeniny obecného vzorce I

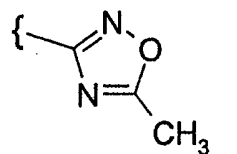


kde znamená

R skupinu $-\text{CO}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$, $-\text{NH}-\text{C}=(\text{NH})-\text{NH}_2$ nebo $\text{C}=(\text{NH})-\text{NH}_2$,
 která je popřípadě monosubstituována skupinou $-\text{OH}$, $-\text{OCOOA}$,
 $-\text{OCOO}(\text{CH}_2)_n\text{NAA}'$, $-\text{COO}(\text{CH}_2)_n\text{NAA}'$, $-\text{OCOO}(\text{CH}_2)_m\text{-Het}$,
 $-\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{-Het}$, $-\text{CO}-\text{CAA}'-\text{R}^3$, $-\text{COO}-\text{CAA}'-\text{R}^3$, COOA , COSA ,
 COOAr , COOAr' nebo běžnou skupinou chránící aminoskupinu,
 nebo znamená skupinu



nebo



R^1 nerozvětvenou, rozvětvenou nebo cyklickou skupinu alkylovou s až 20 atomy uhlíku, přičemž jedna nebo dvě methylenové skupiny jsou popřípadě nahrazeny atomem kyslíku nebo síry nebo skupinu Ar , Ar' nebo X ,

20.08.03

R^2 skupinu fenylovou, která je monosubstituovaná skupinou $S(O)_pA$, $S(O)_pNHA$, CF_3 , $COOA$, CH_2NHA , CN nebo OA ,

R^3 skupinu $-C(Hal)_3$, $-O(C=O)A$ nebo $\left\{ -CH_2 - \begin{array}{c} A \\ \diagup \\ O \\ \diagdown \\ O \\ \diagup \\ O \end{array} \right\}$,

Ar skupinu fenylovou nebo naftylovou, která je nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná, disubstituovaná nebo trisubstituovaná skupinou A , OA , NAA' , NO_2 , CF_3 , CN , Hal , $NHCOA$, $COOA$, $CONAA'$, $S(O)_pA$ nebo $S(O)_pNAA'$,

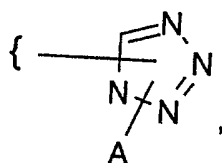
Ar' skupinu $-(CH_2)_n-Ar$,

A, A' vždy na sobě nezávisle atom H , nerozvětvenou, rozvětvenou nebo cyklickou skupinu alkylovou s až 20 atomy uhlíku,

Het monocyklický nebo bicyklický, nasycený, nenasycený nebo aromatický heterocyklický systém, který obsahuje jeden až čtyři atomy dusíku, kyslíku a/nebo a síry vázaný prostřednictvím atomu dusíku nebo uhlíku a je nesubstituovaný nebo je substituovaný skupinou A ,

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

Y skupinu $COOA$ nebo



Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

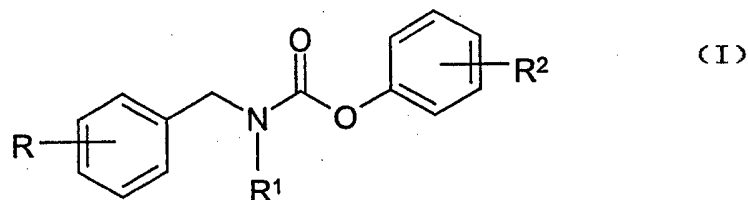
m 0 nebo 1,

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

p 0, 1 nebo 2,

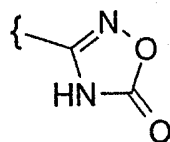
a jejich farmaceuticky přijatelné soli a solváty;

i) sloučeniny obecného vzorce I

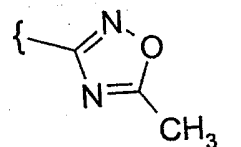


kde znamená

R skupinu $-\text{CO}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ nebo $\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, která je popřípadě monosubstituována skupinou $-\text{OH}$, $-\text{OCOOA}$, $-\text{OCOO}(\text{CH}_2)_n\text{NAA}'$, $-\text{COO}(\text{CH}_2)_n\text{NAA}'$, $-\text{OCOO}(\text{CH}_2)_m\text{-Het}$, $-\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{-Het}$, $-\text{CO}-\text{CAA}'-\text{R}^3$, $-\text{COO}-\text{CAA}'-\text{R}^3$, COOA , COSA , COOAr , COOAr' nebo běžnou skupinou chránící aminoskupinu, nebo znamená skupinu



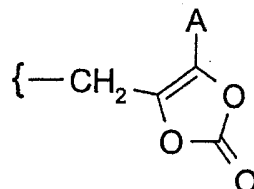
nebo



R¹ nerozvětvenou, rozvětvenou nebo cyklickou skupinu alkylovou s až 20 atomy uhlíku, přičemž jedna nebo dvě methylenové skupiny jsou popřípadě nahrazeny atomem kyslíku nebo síry nebo skupinu Ar, Ar' nebo X,

R² skupinu fenylovou, která je monosubstituovaná skupinou $\text{S}(\text{O})_p\text{A}$, $\text{S}(\text{O})_p\text{NHA}$, CF_3 , COOA , CH_2NHA , CN nebo OA ,

R³ skupinu $-\text{C}(\text{Hal})_3$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{A}$ nebo



Ar skupinu fenylovou nebo naftylovou, která je nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná, disubstituovaná nebo tri-

substituovaná skupinou A, OA, NAA', NO₂, CF₃, CN, Hal, NHCOA, COOA, CONAA', S(O)_pA nebo S(O)_pNAA',

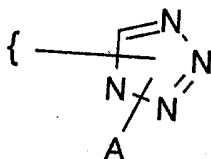
Ar' skupinu -(CH₂)_n-Ar,

A, A' vždy na sobě nezávisle atom H, nerozvětvenou, rozvětvenou nebo cyklickou skupinu alkylovou s až 20 atomy uhlíku,

Het monocyklický nebo bicyklický, nasycený, nenasycený nebo aromatický heterocyklický systém, který obsahuje jeden až čtyři atom dusíku, kyslíku a/nebo a síry, vázaný prostřednictvím atomu dusíku nebo uhlíku, a je nesubstituovaný nebo je substituovaný skupinou A,

X skupinu -(CH₂)_n-Y,

Y skupinu COOA nebo



Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

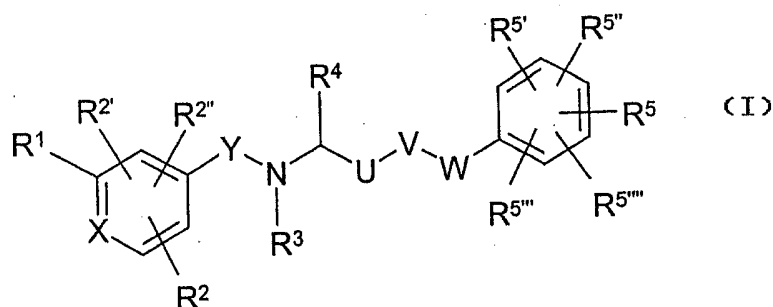
m 0 nebo 1,

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

p 0, 1 nebo 2,

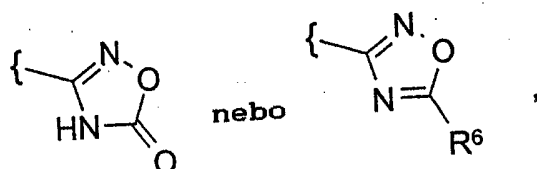
a jejich farmaceuticky přijatelné soli a solváty;

j) sloučeniny obecného vzorce I



kde znamená

R^1 H, Cl, F, OH, OA, $O-(CH_2)_n-Ar$, NH_2 , $NHCOA$,
 $NHCOOA$, $NH-(CH_2)_n-Ar$, CN , $CONH_2$, $CSNH_2$,
 $C(=NH)SA$, $C(=NH)NH_2$, $C(=NH-OH)-NH_2$,
 $C(=NH-O-COA)-NH_2$, $C(=NH-O-COAr)-NH_2$,
 $C(=NH-O-COHet)-NH_2$, $C(=NH)-OA$, $C(=NH)NHNH_2$,
 $C(=NH)NHNHA$, $C(=NH)NH-COOA$, $C(=NH)NH-COA$,
 $C(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Ar$,
 $C(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Het$, $NH-C(=NH)NH_2$,
 $NH-C(=NH)NH-COOA$, $NHC(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Ar$,



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

a $R^{2''}$ vždy na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, CF_3 , Cl, F, COA, COOH, COOA, $CONH_2$, CONHA, $CONA_2$, CH_2NH_2 , CH_2NHCOA , $CH_2NHCOOA$, OH, OA, OCF_3 , NO_2 , SO_2A , SO_2NH_2 nebo SO_2NHA .

R^3, R^4 spolu dohromady skupinu $(CH_2)_p$, $CO(CH_2)_p$, $COO(CH_2)_n$, $COOCH(A)-$, $COOCH(Ar)-$, $CONH(CH_2)_n$, $CH_2CH(OR^7)-(CH_2)_n$, $CH_2-O-(CH_2)_n$, $CH_2-S-(CH_2)_n$, $CA_2-O-(CH_2)_n$, $CA_2-S-(CH_2)_n$, $CHAr-S-(CH_2)_n$, $(CH_2)_2NHCH_2$, $(CH_2)_2-N(R^8)-CH_2$,

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

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

R^6 skupinu OH, A nebo AR,

R^7 atom H, skupinu A, Ar nebo Het,

- R^8 atom 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 nebo SO_3H ,
- R^9 atom H, skupinu A nebo benzylovou,
- U skupinu CO nebo CH_2 ,
- V skupinu NH nebo CO,
- W chybí nebo znamená skupinu CO,
- X skupinu CH nebo atom N,
- Y chybí nebo znamená skupinu CH_2 , CO nebo SO_2 ,
- A nerozvětvenou, rozvětvenou nebo cyklickou skupinu alkylovou s až 20 atomy uhlíku, ve které jsou jedna nebo dvě methylenové skupiny nahrazeny atomem O nebo S, skupinou $-CH=CH-$ nebo $-C\equiv C-$ a/nebo 1 až 7 atomů vodíku je nahrazeno atomy fluoru,
- Ar skupinu fenylovou nebo naftylovou vždy popřípadě monosubstituovaná, disubstituovaná nebo 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 fenylovou nebo naftylovou vždy popřípadě monosub-

20.06.03

stituovaná, disubstituovaná nebo trisubstituovaná skupinou A, OR^9 , $N(R^9)_2$, NO_2 , CN, Hal, $NHCOA$, $COOR^9$, $CON(R^9)_2$, COR^9 nebo $S(O)_2A$.

Het monocyklický nebo bicyklický, nasycený, nenasycený nebo aromatický heterocyklický systém, který obsahuje jeden až čtyři atomy dusíku, kyslíku a/nebo a síry, vázaný prostřednictvím atomu dusíku nebo uhlíku, který je popřípadě monosubstituovaný, disubstituovaný nebo 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, $CSNH_2$, $C(=NH)SA$, $C(=NH)OA$, $C(=NH)NH_2$, $C(=NH)NHOH$, $C(=NH)NHCOOA$, $C(=NH)COOAr'$ a/nebo oxoskupinu,

Py skupinu 2-, 3- nebo 4-pyridylovou, která je vždy popřípadě monosubstituovaná nebo polysubstituovaná 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 atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

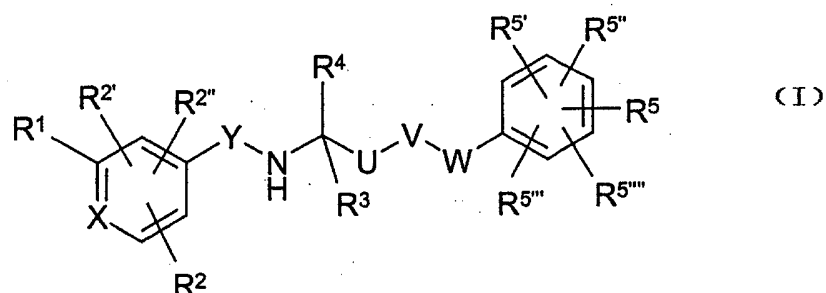
n 1 nebo 2,

m 0, 1 nebo 2,

p 2, 3 nebo 4,

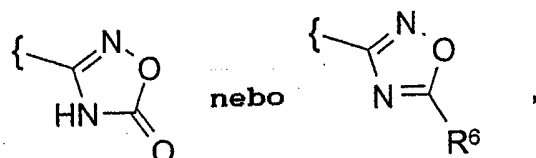
a jejich farmaceuticky přijatelné soli a solváty;

k) sloučeniny obecného vzorce I



kde znamená

R^1 H, Cl, F, OH, OA, $O-(CH_2)_n-Ar$, NH_2 , $NHCOA$, $NHCOOA$, $NH-(CH_2)_n-Ar$, CN, $CONH_2$, $CSNH_2$, $C(=NH)SA$, $C(=NH)NH_2$, $C(=NH-OH)-NH_2$, $C(=NH-O-COA)-NH_2$, $C(=NH-O-COAr)-NH_2$, $C(=NH-O-COHet)-NH_2$, $C(=NH)-OA$, $C(=NH)NHNH_2$, $C(=NH)NHNHA$, $C(=NH)NH-COOA$, $C(=NH)NH-COA$, $C(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Ar$, $C(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Het$, $NH-C(=NH)NH_2$, $NH-C(=NH)NH-COOA$, $NHC(=NH)NH-COO-(CH_2)_m-Ar$,



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

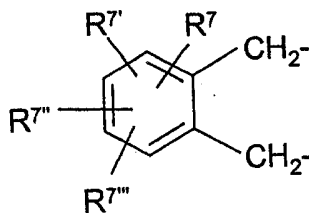
a $R^{2''}$ vždy na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, CF_3 , Cl, F, COA, COOH, COOA, $CONH_2$, CONHA, $CONA_2$, CH_2NH_2 , CH_2NHCOA , $CH_2NHCOOA$, OH, OA, OCF_3 , NO_2 , SO_2A , SO_2NH_2 , SO_2NHA nebo SO_2NA_2 .

R^3 skupinu A, $(CH_2)_n-Ar$ nebo $(CH_2)_n-Het$,

R^4 skupinu A nebo

20.06.03

R^3, R^4 spolu dohromady skupinu $(CH_2)_p$, $(CH_2)_n N(R^8) - (CH_2)_2$,
 $(CH_2)_2 - CH(NH_2) - (CH_2)_2$, $(CH_2)_2 - CH(NH-COOA) - (CH_2)_2$,
 $(CH_2)_2 - CH(NH-CH_2-COOA) - (CH_2)_2$,
 $(CH_2)_2 - CH[NH-CH(A)-COOA] - (CH_2)_2$, $(CH_2)_2 - O - (CH_2)_2$,
 $(CH_2)_2 - S(O)_m - (CH_2)_2$ nebo



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

$R^{5''}$ a $R^{5''''}$ vždy na sobě nezávisle skupinu $(CH_2)_n - COOH$,
 $(CH_2)_n - COOA$, $(CH_2)_n - COO - (CH_2)_m - Ar$, $(CH_2)_n - COO - (CH_2)_m - Het$,
 Ar , Py nebo R^2 ,

R^6 skupinu OH , A nebo AR ,

$R^7, R^{7'}, R^{7''}$

$R^{7''}$ a $R^{7''''}$ vždy na sobě nezávisle skupinu H , Hal , OH ,

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

R^9 atom H , skupinu A nebo benzylovou,

U skupinu CO nebo CH_2 ,

V skupinu NH nebo CO ,

W chybí nebo znamená skupinu CO ,

- X skupinu CH nebo atom N,
- Y chybí nebo znamená skupinu CH₂, CO nebo SO₂,
- A nerozvětvenou, rozvětvenou nebo cyklickou skupinu alkylovou s až 20 atomy uhlíku, ve které jsou jedna nebo dvě methylenové skupiny nahrazeny atomem O nebo S, skupinou -CH=CH- nebo -C≡C- a/nebo 1 až 7 atomů vodíku je nahrazeno atomy fluoru,
- Ar skupinu fenylovou nebo naftylovou vždy popřípadě monosubstituovaná, disubstituovaná nebo trisubstituovaná skupinou A, CF₃, Hal, OH, OA, OCF₃, SO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, NH₂, NHA, NA₂, NHCHO, NHCOA, NHCOOA, NACOOA, NHSO₂A, NHSO₂Ar, COOH, COOA, COO-(CH₂)_m-Ar', COO-(CH₂)_m-Het, CONH₂, CONHA, CONA₂, CONHAr', CHO, COA, COAr', CH₂Ar', (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mNHA, (CH₂)_mNA₂, (CH₂)_mNHCHO, (CH₂)_mNHCOA, (CH₂)_mNHCOOA, (CH₂)_mNHCOO-(CH₂)_mAr', (CH₂)_mNHCOO-(CH₂)_mHet, NO₂, CN, CSNH₂, C(=NH)SA, C(=NH)OA, C(=NH)NH₂, C(=NH)NHOH, C(=NH)NHCOOA, C(=NH)NHCOOAr',
- Ar' skupinu fenylovou nebo naftylovou vždy popřípadě monosubstituovaná, disubstituovaná nebo trisubstituovaná skupinou A, OR⁹, N(R⁹)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, COOR⁹, CON(R⁹)₂, COR⁹ nebo S(O)₂A,
- Het monocyklický nebo bicyklický, nasycený, nenasycený nebo aromatický heterocyklický systém, který obsahuje jeden, dva, tři nebo čtyři atomy dusíku, kyslíku a/nebo a síry, vázaný prostřednictvím atomu dusíku nebo uhlíku, který je nasubstituovaný nebo je monosubstituovaný, disubstituovaný, trisubstituovaný nebo tetrasubstituovaný skupinou A, CF₃, Hal, OH, OA, OCF₃, SO₂A, SO₂-(CH₂)_m-Ar, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, NH₂, NHA, NA₂, NHCHO, NHCOA, NHCOOA, NACOOA, NHSO₂A,

NHSO_2Ar , COOH , COOA , $\text{COO}-(\text{CH}_2)_m-\text{Ar}'$, CONH_2 ,
 CONHA , COA , COAr' , CH_2NH_2 , CH_2NHA , CH_2NHCHO ,
 CH_2NHCOA , CH_2NHCOOA , NO_2 , CN , CSNH_2 ,
 $\text{C}(=\text{NH})\text{SA}$, $\text{C}(=\text{NH})\text{OA}$, $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{C}(=\text{NH})\text{NHOH}$,
 $\text{C}(=\text{NH})\text{NHCOOA}$, $\text{C}(=\text{NH})\text{COOAr}'$ a/nebo oxoskupinu,

Py skupinu 2-, 3- nebo 4-pyridylovou, která je vždy nesubstituovaná, monostituovaná nebo 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 nebo NA_2 ,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

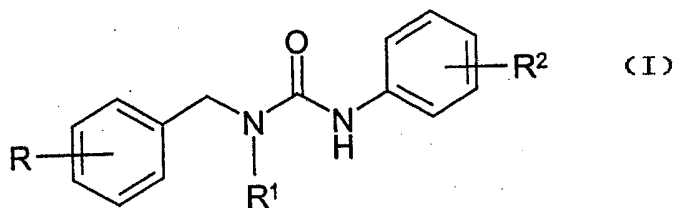
n 1 nebo 2,

m 0, 1 nebo 2,

p 2, 3, 4 nebo 5,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli a solváty;

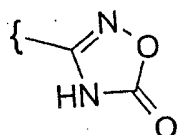
1) sloučeniny obecného vzorce I



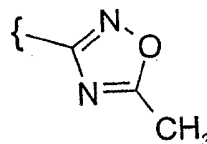
kde znamená

R skupinu CN, CH_2NH_2 , $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$, nebo

C-(=NH)-NH₂, která je popřípadě monosubstituována skupinou Ar', -OH, -COA, -COAr, OCOA, OCOO(CH₂)_nN(A)₂, -COO(CH₂)_nNA₂, -OCO(CH₂)_m-Het, -COO(CH₂)_m-Het, -CO-C(A)₂-R³, COOA, COSA, COSAr, COOAr, COOAr', COA, COAr, COAr' nebo běžnou skupinou chránící aminoskupinu, nebo znamená skupinu



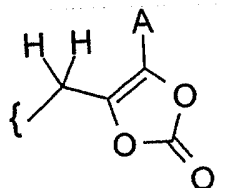
nebo



R¹ skupinu R⁴, Ar, Ar' nebo X,

R² skupinu fenylovou, která je monosubstituovaná skupinou SA-, SOA, SO₂A, SONHA, SO₂NHA, CF₃, COOA, CH₂NHA, CN nebo OA,

R³ skupinu C(Hal)₃, OCOA nebo



R⁴ skupinu alkylovou s 1 až 20 atomy uhlíku, ve které jsou jedna nebo dvě methylenové skupiny nahrazeny atomem O nebo S a/nebo skupinou -CH=CH- a/nebo přidavně 1 až 7 atomů vodíku je nahrazeno atomy fluoru,

A atom vodíku nebo skupinu alkylovou s 1 až 20 atomy uhlíku,

A' skupinu alkylovou s 1 až 10 atomy uhlíku,

Ar skupinu fenylovou nebo naftylovou vždy popřípadě monosubstituovaná, disubstituovaná nebo 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,

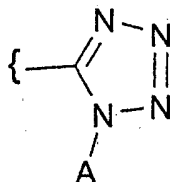
Ar' skupinu $(CH_2)_n-Ar$,

Het monocyklický nebo bicyklický, nasycený, nenasycený nebo aromatický heterocyklický systém, který obsahuje jeden až čtyři atomy dusíku, kyslíku nebo síry, který je nesubstituovaný monosubstituovaný, disubstituovaný nebo trisubstituovaný skupinou A', OA',

NH_2 , NHA' , NA'_2 , NO_2 , CN , Hal, $NHCOA'$, $NHSO_2A'$,
 $COOA$, $CONH_2$, $CONHA'$, $CONA'_2$, COA , SO_2NH_2 , SA' ,
 SOA' , SO_2A' a/nebo oxoskupinu,

X skupinu $(CH_2)_n-Y$,

Y skupinu $COOA$ nebo



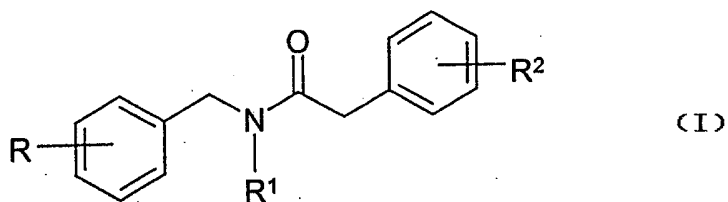
Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

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

m 0 nebo 1,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli a solváty;

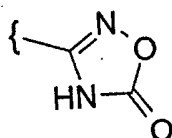
m) sloučeniny obecného vzorce I



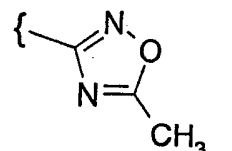
kde znamená

R skupinu CH_2NH_2 , $-CO-N=C(NH_2)_2$, $-NH-C(=NH)-NH_2$ nebo $C(=NH)-NH_2$, která je popřípadě monosubstituovaná skupi-

nou -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' nebo běžnou sku-
 pinou chránící aminoskupinu, nebo znamená skupinu

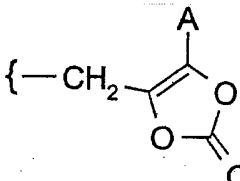


nebo



R¹ nerozvětvenou, rozvětvenou nebo cyklickou skupinu alkylo-
 vou s až 20 atomy uhlíku, přičemž jedna nebo dvě methy-
 lenové skupiny jsou popřípadě nahrazeny atomem kyslíku
 nebo síry nebo skupinu Ar, Ar' nebo X,

R² skupinu fenylovou, která je monosubstituovaná skupinou
 S(O)_pA, S(O)_pNHA, CF₃, COOA, CH₂NHA, CN nebo OA,

R³ skupinu -C(Hal)₃, -O(C=O)A nebo 

Ar skupinu fenylovou nebo naftylovou, která je nesubstituo-
 vaná nebo je monosubstituovaná, disubstituovaná nebo tri-
 substituovaná skupinou A, OA, NAA', NO₂, CF₃, CN, Hal,
 NHCOA, COOA, CONAA', S(O)_pA nebo S(O)_pNAA',

Ar' skupinu -(CH₂)_n-Ar,

A atom H, nerozvětvenou, rozvětvenou nebo cyklickou skupinu
 alkylovou s až 20 atomy uhlíku,

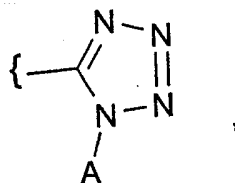
A' nerozvětvenou, rozvětvenou nebo cyklickou skupinu alkylo-
 vou s až 10 atomy uhlíku,

Het monocyklický nebo bicyklický, nasycený, nenasyčený nebo
 aromatický heterocyklický systém, který obsahuje jeden až

čtyři atomy dusíku, kyslíku a/nebo a síry vázaný prostřednictvím atomu dusíku nebo uhlíku a je nesubstituovaný nebo je substituovaný skupinou A,

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

Y skupinu COOA nebo



Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

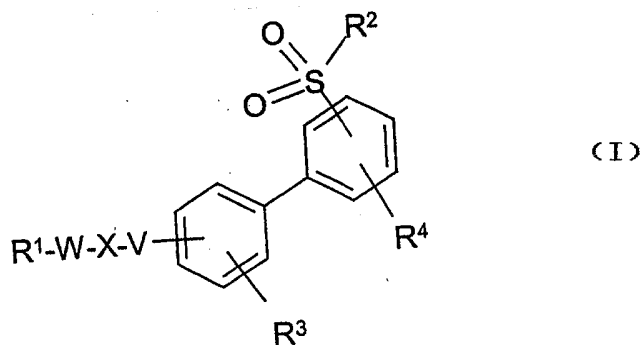
m 0 nebo 1,

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

p 0, 1 nebo 2,

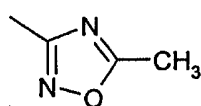
a jejich farmaceuticky přijatelné soli a solváty;

n) sloučeniny obecného vzorce I

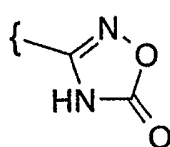
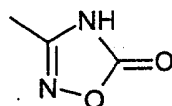


kde znamená

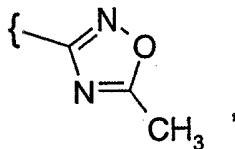
R^1 skupinu fenylovou nebo naftylovou, přičemž každá je substituovaná skupinou $-C(=NH)NH_2$, která je popřípadě monosubstituovaná skupinou $-COA$, $-CO-C(R^6)_2-Ar'$, $COOH$, OH nebo běžnou skupinou chránící aminoskupinu, nebo znamená skupinu $-NHC(=NH)-NH_2$,



nebo



nebo



a která je popřípadě substituovaná skupinou $-A$, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NO_2$, CN , Hal , $-NR^5COA$, $-NR^5COAr'$, $-NR^5SO_2A$, NR^5SO_2Ar' , $COOR^5$, $-CON(R^5)_2$, $-CONR^5Ar'$, $-COR^6$, $-COAr'$ nebo $S(O)_nA$,

R^2 skupinu $-N(R^5)_2$, $-NR^5COA$, $-NR^5COAr$, $-NR^5COOR^5$,

R^3 a

R^4 vždy na sobě nezávisle atom H , skupinu $-A$, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NO_2$, CN , Hal , $-NR^5COA$, $-NR^5COAr'$, $-NR^5SO_2A$, NR^5SO_2Ar' , $COOR^5$, $-CON(R^5)_2$, $-CONR^5Ar'$, $-COR^6$, $-COAr'$, $SOAr'$, nebo $S(O)_nA$,

R^5 atom H , skupinu A , $-C(R^6R^7)Ar'$ nebo $C(R^6R^7)Het$,

R^6 a

R^7 vždy na sobě nezávisle atom H , skupinu $-A$, nebo $(CH_2)_1-Ar'$,

R^8 atom H nebo skupinu A ,

X atom $-O-$, skupinu $-NR^5$, $-CONR^5$, $-N(SO_2Ar)-$ nebo $-N(SO_2Het)-$

W skupinu $-C(R^6R^7)_n-$, $-OCR^6R^7-$, 1,3-fenylenovou, 1,3-fenylene- $C(R^6)_2$, 1,4-fenylenovou nebo 1,4-fenylene- $C(R^6)_2$,

V skupinu $(C(R^6)_2)_m-$

A skupinu alkylovou s 1 až 20 atomy uhlíku, ve které jsou

jedna nebo dvě methylenové skupiny nahrazeny atomem O nebo S nebo skupinou $-\text{CH}=\text{CH}-$ a přídatně 1 až 7 atomů vodíku je nahrazeno atomy fluoru,

Ar skupinu fenylovou nebo naftylovou, která je nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná, disubstituovaná nebo trisubstituovaná skupinou A, Ar', Het, $-\text{OR}^5$, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{NO}_2$, CN, Hal, $-\text{NR}^5\text{COA}$, $-\text{NR}^5\text{COAr}$, $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{A}$, $\text{NR}^5\text{SO}_2\text{Ar}'$, COOR^5 , $-\text{CON}(\text{R}^5)_2$, $-\text{CONR}^5\text{Ar}'$, $-\text{COR}^6$, $-\text{COAr}'$ nebo $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$,

Ar' skupinu fenylovou nebo naftylovou, která je nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná, disubstituovaná nebo trisubstituovaná skupinou A, $-\text{OR}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{NO}_2$, CN, Hal, $-\text{NR}^6\text{COA}$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{A}$, COOR^6 , $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6$ nebo $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$,

Het monocyklický nebo bicyklický, nasycený, nenasycený nebo aromatický heterocyklický systém, který obsahuje jeden až čtyři atomy dusíku, kyslíku a/nebo a síry vázaný prostřednictvím atomu dusíku nebo uhlíku a je nesubstituovaný nebo je monosubstituovaný, disubstituovaný nebo trisubstituovaný, skupinou A, $-\text{OR}^6$, $-\text{N}(\text{R}^6)_2$, $-\text{NO}_2$, CN, Hal, $-\text{NR}^6\text{COA}$, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{A}$, COOR^6 , $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$, $-\text{COR}^6$, $-\text{SO}_2\text{NR}^6$ nebo $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$ nebo oxoskupinou,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

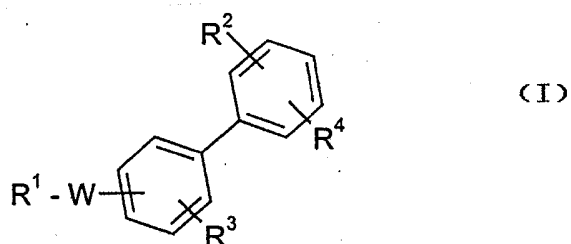
l 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5,

m 0 nebo 1,

n 0, 1 nebo 2,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli a solváty;

o) sloučeniny obecného vzorce I



kde znamená

R^1 skupinu fenylovou nebo naftylovou, přičemž každá je substituovaná skupinou $-C(=NH)NH_2$, která je popřípadě mono-substituovaná skupinou $-COA$, $-CO-[C(R^7)_2]_n-Ar'$, $COOA$, OH nebo běžnou skupinou chránící aminoskupinu, nebo znamená skupinu $-NHC(=NH)-NH_2$, $-CON=C(NH_2)_2$



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

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

R^3 a

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

R^5 a

R^6 vždy na sobě nezávisle atom H , skupinu A , $-[C(R^7R^8)]_nAr'$ nebo $[C(R^7R^8)]_nHet$,

R^7 a

R^8 vždy na sobě nezávisle atom H , skupinu $-A$,

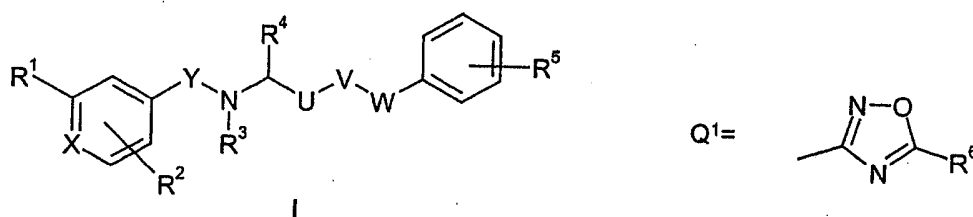
- W skupinu $-[C(R^5R^6)]_mCONR^5[C(R^5R^6)]_1-$ nebo $-OC(R^5R^6)CONR^5[C(R^5R^6)]_1-$
- A skupinu alkylovou s 1 až 20 atomy uhlíku, ve které jsou jedna nebo dvě methylenové skupiny nahrazeny atomem O nebo S nebo skupinou $-CH=CH-$ a přídatně 1 až 7 atomů vodíku je nahrazeno atomy fluoru,
- Ar skupinu fenylovou nebo naftylovou, která je nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná, disubstituovaná nebo 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 , $S(O)_nAr'$ nebo $S(O)_nA$,
- Ar' skupinu fenylovou nebo naftylovou, která je nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná, disubstituovaná nebo trisubstituovaná skupinou A, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-NO_2$, CN, Hal, $-NR^7COA$, $-NR^7SO_2A$, $COOR^7$, $-CON(R^7)_2$, $-COR^7$, $-SO_2NR^7$ nebo $S(O)_nA$,
- Het monocyklický nebo bicyklický, nasycený, nenasycený nebo aromatický heterocyklický systém, který obsahuje jeden až čtyři atomy dusíku, kyslíku a/nebo a síry vázaný prostřednictvím atomu dusíku nebo uhlíku a je nesubstituovaný nebo je monosubstituovaný, disubstituovaný nebo trisubstituovaný, skupinou A, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-NO_2$, CN, Hal, $-NR^7COA$, $-NR^7SO_2A$, $COOR^7$, $-CON(R^7)_2$, $-COR^7$, $-SO_2NR^7$ nebo $S(O)_nA$ nebo oxoskupinou,
- Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,
- l 0 nebo 1,
- m 1 nebo 2,

20.06.03

n 0, 1 nebo 2,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli a solváty;

p) sloučeniny obecného vzorce 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

atom vodíku nebo jednu nebo několik skupin A, CF₃, Br,
Cl, F, COA, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂, CH₂NH₂,
CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA, NHCOA, OH, OA, OCF₃,
NO₂, SO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA,

R³

H, COH, COA, COCF₃, COOA, SO₂A

R⁴

H, A, -(CH₂)_n-Ar, -(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,

20.06.03

- R⁶ skupinu OH, A nebo Ar,
- R⁷ atom H, skupinu A, Ar nebo Het,
- U skupinu CO nebo CH₂,
- V skupinu NH, CO nebo atom O,
- W vazbu nebo znamená skupinu CO,
- X skupinu CH nebo atom N,
- Y vazbu nebo znamená skupinu CH₂, CO nebo SO₂,
- n 1 nebo 2,
- m 0, 1 nebo 2,
- o 1, 2, 3, 4 nebo 5,
- p 2, 3 nebo 4,
- A nerozvětvenou, rozvětvenou nebo cyklickou skupinu alkylovou s až 20 atomy uhlíku, ve které jsou jedna nebo dvě methylenové skupiny nahrazeny atomem O nebo S, skupinou -CH=CH- nebo -C≡C- a přídatně 1 až 7 atomů vodíku je nahrazeno atomy fluoru,
- Ar skupinu fenylovou nebo naftylovou vždy popřípadě monosubstituovaná, disubstituovaná nebo trisubstituovaná skupinou A,
 CF₃, Hal, OA, OCF₃, SO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂,
 NH₂, NHA, NA₂, NHCHO, NHCOA, NHCOOA,
 NACOOA, NHSO₂A, NHSO₂Ar, COOH, COOA,
 COO-(CH₂)_m-Ar, COO-(CH₂)_m-Het CONH₂, CONHA,
 CONA₂, CONHAr, COA, COAr, CH₂Ar, -(CH₂)_m-NH₂,
 -(CH₂)_m-NHA, -(CH₂)_m-NA₂, -(CH₂)_m-NHCHO,
 -(CH₂)_m-NHCOA, -(CH₂)_m-NHCOOA
 -(CH₂)_m-NHCOO-(CH₂)_mAr,

20.05.03

$-(CH_2)_m-NHCOO-(CH_2)_m-Het$, $-(CH_2)_m-Hal$, $-(CH_2)_m-Het$,
 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 nebo bicyklický, nasycený, nenasycený nebo aromatický heterocyklický systém, který obsahuje jeden, dva, tři nebo čtyři atomy dusíku, kyslíku a/nebo a síry, vázaný prostřednictvím atomu dusíku nebo uhlíku, který je nesubstituovaný nebo je monosubstituovaný, disubstituovaný, trisubstituovaný nebo tetrasubstituovaný skupinou A, CF_3 , Hal, OH, OA, SO_2A ,

$SO_2-(CH_2)_m-Ar$, SO_2NH_2 , SO_2NHA , SO_2NA_2 , NH_2 , NHA ,
 NA_2 , $NHCHO$, $NHCOA$, $NHCOOA$, $NHSO_2A$, $NHSO_2Ar$,
 $COOH$, $COOA$, $COO-[CH_2]_m-Ar$, $CONH_2$, $CONHA$, COA ,
 $COAr$, CH_2NH_2 , CH_2NHA , CH_2NHCHO , CH_2NHCOA ,
 $CH_2NHCOOA$, NO_2 , CN , $CSNH_2$, $C[NH]SA$, $C[NH]OA$,
 $C[NH]NH_2$, $C[NH]NHOH$, $C[NH]NHCOOA$,
 $C[NH]NHCOOAr$ a/nebo oxoskupinu,

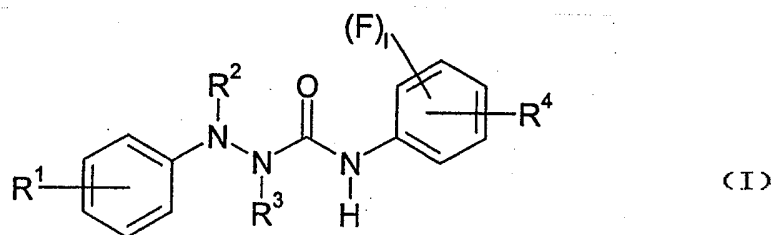
Py skupinu 2-, 3- nebo 4-pyridylovou, která je vždy nesubstituovaná, monosubstituovaná nebo polysubstituovaná A, Hal, CN, $CONH_2$, $CONHA$, $COOH$, $COOA$, CH_2NH_2 , CH_2NHA , CH_2NHCHO , CH_2NHCOA , $CH_2NHCOOA$, CH_2OH , CH_2OA , CH_2OAr , CH_2OCoA , NO_2 , NH_2 , NHA nebo NA_2 ,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli a solváty;

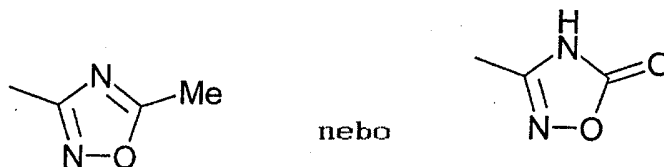
q) sloučeniny obecného vzorce I

20.08.03



kde znamená

R^1 skupinu $-(CH_2)_n-NH_2$, $-CON=C(NH_2)_2$, $-NH-C-(=NH)-NH_2$ nebo $C-(=NH)-NH_2$, která je nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná skupinou $-OH$, $-OCOOA$, $-OCOO(CH_2)_nN(A)_2$, $-OCOO(CH_2)_m-Het$, $-CO-C(A)_2-R^5$, $COOA$, $COSA$, $COOAr$, $COOAr'$ nebo skupinou

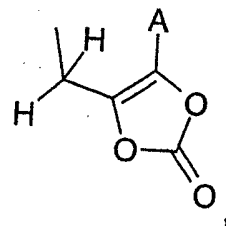


R^2 atom vodíku nebo skupinu $COOA$,

R^3 nerozvětvenou, rozvětvenou nebo cyklickou skupinu alkylovou s až 20 atomy uhlíku, přičemž jedna nebo dvě methylenové skupiny jsou popřípadě nahrazeny atomem kyslíku nebo síry nebo skupinu Ar , Ar' , X nebo Hal ,

R^4 skupinu fenylovou, která je monosubstituovaná skupinou $S(O)_kA$, $S(O)_kNHA$, CF_3 , $COOA$, CH_2NHA , CN nebo OA ,

R^5 skupinu $-C(Hal)_3$, $-O(C=O)A$ nebo



Ar skupinu fenylovou nebo naftylovou, která je nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná, disubstituovaná nebo trisubstituovaná skupinou A , OH , OA , NH_2 , NHA , NA_2 , NO_2 , CF_3 , CN , Hal , $NHCOA$, $COOA$, $CONH_2$, $CONHA$, $CONA_2$, $S(O)_nA$,

20.08.03

$S(O)_nNH_2$, $S(O)_nNHA$, nebo $S(O)_nNA_2$,

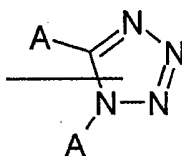
Ar' skupinu $-(CH_2)_n-Ar$,

Het. monocyklický nebo bicyklický, nasycený nenasycený nebo aromatický heterocyklický systém, který obsahuje jeden až čtyři atomy dusíku, kyslíku a/nebo a síry vázaný prostřednictvím atomu dusíku nebo uhlíku a je nesubstituovaný nebo je substituovaný skupinou A,

A atom H, nerozvětvenou, rozvětvenou nebo cyklickou skupinu alkylovou s až 20 atomy uhlíku,

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

Y skupinu COOA nebo



Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

k 0, 1 nebo 2,

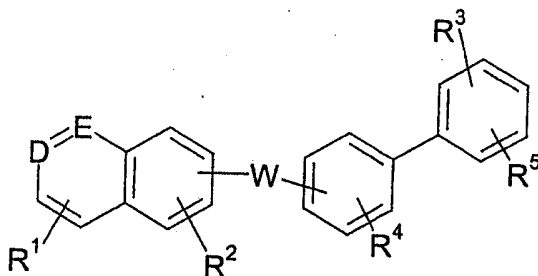
l 0, 1, 2, 3 nebo 4,

m 0 nebo 1,

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

a jejich farmaceuticky přijatelné soli a solváty;

r) sloučeniny obecného vzorce I



(I)

20.05.03

kde znamená

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

R^1, R^2 vždy na sobě nezávisle atom 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 , $COAr'$ nebo $S(O)_nA$,

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

R^4, R^5 vždy na sobě nezávisle atom 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 , $COAr'$ nebo $S(O)_nA$,

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

R^7 atom H nebo skupinu A,

W skupinu $-CONR^6C(R^6)_2CONR^6[C(R^6)_2]_1$, $-NR^6C(R^6)_2CONR^6[C(R^6)_2]_1$, $-[C(R^6)_2]_m-CONR^6[C(R^6)_2]_1$ nebo $-OC(R^6)_2CONR^6[C(R^6)_2]_1-$,

A skupinu alkylovou s 1 až 20 atomy uhlíku, ve které jsou jedna nebo dvě methylenové skupiny nahrazeny atomem O nebo S nebo skupinou $-CH=CH-$ a přídatně 1 až 7 atomů vodíku je nahrazeno atomy fluoru,

Ar skupinu fenylovou nebo naftylovou, která je nesubstituovaná nebo je monosubstituovaná, disubstituovaná nebo trisubstituovaná skupinou A, Ar' , Het, $-OR^6$, $-N(R^6)_2$, $-NO_2$, CN, Hal, $-NR^6COA$, $-NR^6COAr'$, $-NR^6SO_2A$, NR^6SO_2Ar' , $COOR^6$, $-CON(R^6)_2$, $-CONR^6Ar'$, $-COR^7$, $-COAr'$, SO_2NR^6 , $S(O)_nAr'$ nebo $S(O)_nA$,

kde znamená

200503

- D skupinu fenylovou nebo pyridylovou, která je nesubstituovaná nebo je polysubstituovaná atomem Hal, skupinou A, $-OR^2$, $-N(R^2)_2$, $-NO_2$, CN, $COOR^2$ nebo $CON(R^2)_2$,
- R¹ atom H, skupinu Ar, Het, cykloalkylovou nebo A, které jsou popřípadě substituované skupinou $-OR^2$, $-SR^2$, $-N(R^2)_2$, Ar, Het, cykloalkylovou, CN, $COOR^2$ nebo $CON(R^2)_2$,
- R² atom H nebo skupinu A,
- E skupinu fenylenovou popřípadě monosubstituovanou nebo polysubstituovanou atomem Hal, skupinou A, $-OR^2$, $-N(R^2)_2$, $-NO_2$, CN, $COOR^2$ nebo $CON(R^2)_2$, nebo znamená skupinu piperidin-1,4-dylovou,
- W skupinu Ar, Het nebo $-N(R^2)_2$ a pokud znamená E skupinu piperidin-1,4-dylovou, znamená skupinu R² nebo cykloalkylovou,
- X skupinu NH nebo atom O,
- A nerozvětvenou nebo rozvětvenou skupinu alkylovou s 1 až 10 atomy uhlíku, ve které jsou jedna nebo dvě methylenové skupiny nahrazeny atomem O nebo S a/nebo skupinou $-CH=CH-$ a/nebo přídavně 1 až 7 atomů vodíku je nahrazeno atomy fluoru,
- Ar skupinu fenylovou popřípadě monosubstituovaná, disubstituovaná nebo trisubstituovaná atomem Hal, skupinou A, $-OR^2$, $-N(R^2)_2$, $-NO_2$, CN, $COOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA , NR^2SO_2A , COR^2 , SO_2NR^2 , SO_3H nebo $S(O)_m A$,
- Het monocyklický nebo bicyklický, nasycený, nenasycený nebo aromatický heterocyklický systém, který obsahuje jeden, dva, tři nebo čtyři atomy dusíku, kyslíku a/nebo a síry,

20.06.03

který je nesubstituovaný nebo je monosubstituovaný, di-substituovaný nebo trisubstituovaný atomem Hal, skupinou A, $-OR^2$, $-N(R^2)_2$, $-NO_2$, CN, $COOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA , NR^2SO_2A , COR^2 , SO_2NR^2 , SO_3H , $S(O)_m A$ nebo oxoskupinou,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

m 0, 1 nebo 2,

n 0 nebo 1,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli a solváty.

Jinými výhodnými inhibitory faktoru Xa jsou například sloučeniny popsané v následujících dokumentech:

- a) WO 97/30971, str. 4, řádek 5 až str. 13, řádek 19;
- b) EP 0 921116 A1, str. 2, řádek 1 až řádek 51;
- c) EP 0 540051 B1 str. 2, řádek 41 až str. 3, řádek 14;
- d) EP 0 798295 A1, str. 69, řádek 10 až str. 71, řádek 53.

Jiné výhodné sloučeniny jsou vybrány ze souboru zahrnujícího defibrotid, desirudin a lepirudin.

Vynález se zvláště týká prostředků, které obsahují 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerovou kyselinu a její fyziologicky přijatelné soli a/nebo solváty a alespoň jeden vápníkový antagonist. Kromě volné kyseliny je výhodná také její ethanolaminová sůl.

Přednost se dává vápníkovým antagonistům ze souboru zahrnujícího selektivní a neselektivní vápníkové antagonisty.

Přednost se dává selektivním vápníkovým antagonistům ze souboru zahrnujícího deriváty dihydropyridinu, deriváty fenyl-

alkylaminu, deriváty benzothiazepinu a jiné selektivní vápníkové antagonisty.

Deriváty dihydropyridinu se s výhodou volí ze souboru zahrnujícího amlodipin, felodipin, isradipin, nicardipin, nifedipin, nimodipin, nizoldipin, nitrendipin, lacidipin, nilvadipin, manidipin, barnidipin, a lercanidipin.

Deriváty fenylalkylaminu se s výhodou volí ze souboru zahrnujícího verapamil a gallopamil.

Derivátem benzothiazepinu je s výhodou diltiazem.

Jiným selektivním vápníkovým antagonistem je s výhodou mibefradil.

Neselektivní vápníkové antagonisty se s výhodou volí ze souboru zahrnujícího fendilin, bepridil, lidoflazin a perhexilin.

Vynález se zvláště týká prostředků, které obsahují 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerovou kyselinu a její fyziologicky přijatelné soli a/nebo solváty a alespoň jeden prostaglandin nebo derivát prostaglandinu. Kromě volné kyseliny je výhodná také její ethanolaminová sůl.

Výhodné jsou prostaglandiny nebo deriváty prostaglandinu ze souboru zahrnujícího PGE₀, PGA₁, PGB₁, PGF_{1α}, PGA₂, PGB₂, 19-hydroxy-PGA₁, 19-hydroxy-PGB₁, 19-hydroxy-PGA₂, 19-hydroxy-PGB₂, PGE₃, PGF_{3α}, alprostadil (PGE₁), dinoprost (PGF₂), dinoproston (PGE₂), natriumepoprostenol (PGI₂; natriumprosta-cyklin), gemeprost, iloprost, latanoprost, misoprostol, sulproston, carboprost thromethamin, dinoprost thromethamin, lipoprost, metenoprost a tiaprost.

Obzvláště výhodné jsou prostaglandiny nebo deriváty prostaglandinu ze souboru zahrnujícího alprostadil (PGE_1), dinoprost (PGE_2), dinoproston (PGE_2), natriumepoprostenol (PGI_2 ; natriumprostacyklin), gemeprost, iloprost, latanoprost, misoprostol, sulproston, carboprost thromethamin, dinoprost thromethamin, lipoprost, metenoprost a tiaprost.

Zvláště se dává přednost PGE_1 nebo prostacyklinu a především prostacyklinu.

Sloučeniny obecného vzorce I a výchozí látky pro jejich přípravu se připravují o sobě známými způsoby, které jsou popsány v literatuře (například ve standardních publikacích jako Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme Verlag, Stuttgart), a to za reakčních podmínek, které jsou pro jmenované reakce známy a vhodné. Přitom se může také používat o sobě námých, zde blíže nepopisovaných variant.

Ve sloučeninách obecného vzorce II nebo III mají R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X a n uvedený význam, zvláště shora uvedený výhodný význam.

Pokud L znamená reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu, znamená s výhodou alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (zvláště methylsulfonyloxyskupinu) nebo arylsulfonyloxyskupinu se 6 až 10 atomy uhlíku (zvláště fenylsulfonyloxyskupinu nebo p-tolylsulfonyloxyskupinu a dále také 2-naftalensulfonyloxyskupinu).

Sloučeniny obecného vzorce I se s výhodou získají tak, že se nechávají reagovat sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninami obecného vzorce III.

Výchozí látky se popřípadě mohou také vytvářet in situ, to znamená, že se z reakční směsi neizolují, nýbrž se reakční směsi ihned používá pro přípravu sloučenin obecného vzorce I. Jinak je také možné provádět reakci postupně.

Sloučeniny obecného vzorce II a III jsou zpravidla známé. Pokud nejsou známé, mohou se připravovat o sobě známými způsoby. Sloučeniny obecného vzorce II se mohou připravovat způsoby popsány v literatuře například z thiofenových derivátů a z esterů alkylenkarboxylových kyselin substituovaných kyano skupinou (Eur. J. Med. Chem. 23, str. 453, 1988) reakcí s oxychloridem fosforečným.

Reakce sloučenin obecného vzorce II se sloučeninami obecného vzorce III se provádí v přítomnosti nebo v nepřítomnosti inertního rozpouštědla při teplotě v rozmezí přibližně -20 až přibližně 150 °C, s výhodou v rozmezí 20 až 100 °C.

Může být příznivá přísada činidla vázajícího kyselinu, například hydroxidu, uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy nebo jiné soli slabé kyseliny s alkalickým kovem nebo s kovem alkalické zeminy, s výhodou draslíku, sodíku nebo vápníku, nebo přísada organické zásady, jako je například triethylamin, dimethylamin, pyridin nebo chinolin nebo je možné použití nadbytku aminové složky.

Jakožto inertní rozpouštědla jsou vhodné například uhlovodíky jako hexan, petrolether, benzen, toluen nebo xylen; chlorované uhlovodíky jako trichlorethylen, 1,2-dichlorethan nebo tetrachormethan, chloroform nebo dichlormethan; alkoholy jako methanol, ethanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol nebo terc-butanol; ethery jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran (THF) nebo dioxan; glykolethery jako ethylenglykolmonomethylether nebo ethylenglykolmonoethylether, ethylenglykoldimethylether (diglyme); ketony jako aceton nebo butanon; amidy jako acetamid, dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon, dimethylformamid (DMF); nitrily jako acetonitril; sulfoxidy jako dimethylsulfoxid (DMSO); nitrosloučeniny jako nitromethan nebo nitrobenzen; estery jako ethylacetát; nebo směsi těchto rozpouštědel.

Je také možné, ve sloučenině obecného vzorce I převádět skupinu symbolu X na jinou skupinu symbolu X, například tak, že se esterová skupina nebo kyanoskupina hydrolyzuje na skupinu COOH. Esterová skupina se může například hydroxidem sodným nebo hydroxidem draselným ve vodě, v systému voda-tetrahydrofuran nebo voda-dioxan zmýdelňovat při teplotě 0 až 100 °C.

Karboxylové kyseliny se mohou například reakcí s thionylchloridem převádět na odpovídající chloridy karboxylové kyseliny, například za použití thionylchloridu a tyto chloridy se mohou převádět dále na karboxamidy. Odštěpením vody o sobě známým způsobem se z těchto amidů získají karbonitrily.

Kyselina obecného vzorce I se může zásadou převádět na příslušnou adiční sůl se zásadou například reakcí ekvivalentního množství kyseliny a zásady v inertním rozpouštědle, jako je například ethanol a následným odpařením. Pro tuto reakci přicházejí v úvahu zvláště zásady poskytující fyziologicky přijatelné soli.

Tak se mohou kyseliny obecného vzorce I převádět zásadou (například hydroxidem nebo uhličitánem sodným nebo draselným) na odpovídající kovové soli, zvláště na soli s alkalickým kovem nebo s kovem alkalické zeminy nebo na odpovídající amoniové soli. Pro tuto reakci přicházejí v úvahu zvláště také organické zásady, poskytující fyziologicky přijatelné soli například ethanolamin.

Na druhé straně zásada obecného vzorce I se může kyselinou převádět na příslušnou adiční sůl s kyselinou, například reakcí ekvivalentního množství zásady a kyseliny v inertním rozpouštědle, jako je například ethanol, a následným odpařením rozpouštědla. Pro tuto reakci přicházejí v úvahu zvláště kyseliny, které poskytují fyziologicky přijatelné soli. Může se používat anorganických kyselin, jako jsou kyselina sírová, du-

sičná, halogenovodíkové kyseliny, jako chlorovodíková nebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, jako kyselina ortofosforečná, sulfaminová kyselina a oorganické kyseliny, zvláště alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické nebo heterocyklické jednosytné nebo několikasytné karboxylové, sulfonové nebo sírové kyseliny, jako jsou kyselina mravenčí, octová, propionová, pivalová, diethyloctová, malonová, jantarová, pimelová, fumarová, maleinová, mléčná, vinná, jablečná, citronová, glukonová, askorbová, nikotinová, isonikotinová, methansulfonová, ethansulfonová, ethandisulfonová, 2-hydroxyethansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, naftalenmonosulfonová a naftalendisulfonová a laurylsírová kyselina. Soli s fyziologicky nevhodnými kyselinami, například pikrátů, se může používat k izolaci a/nebo k čištění sloučenin obecného vzorce I.

Vynález se dále týká farmaceutických prostředků obsahujících alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I a/nebo její fyziologicky přijatelné soli a alespoň jedno antitrombotikum, alespoň jeden vápníkový antagonist, prostaglandin nebo derivát prostaglandinu a alespoň jeden excipient a/nebo alespoň jednu pomocnou látku.

Farmaceutické prostředky se vyrábějí zvláště nechemickou cestou. Za tímto účelem se účinná látka převádí na vhodnou dávkovací formu s alespoň jedním pevným nebo kapalným a/nebo polokapalným excipientem nebo pomocnou látkou.

Těchto prostředků podle vynálezu se může používat jakožto léčiv v humánní a ve veterinární medicíně. Jakožto nosiče přicházejí v úvahu anorganické nebo organické látky, které jsou vhodné pro enterální (například orální) nebo pro parenterální nebo topické podávání a které nereagují se sloučeninami obecného vzorce I, jako jsou například voda, rostlinné oleje, benzylalkoholy, alkylenglykoly, polyethylenglykoly, glyceroltriacetát, želatina, uhlohydráty, jako laktóza nebo škroby, stea-

rát hořčnatý, mastek a vaselina. Pro orální použití se hodí zvláště tablety, pilulky, povlečené tablety, kapsle, prášky, granuláty, sirupy, šťávy nebo kapky, pro rektální použití čípky, pro parenterální použití roztoky, zvláště olejové nebo vodné roztoky, dále suspenze, emulze nebo implantáty, pro topické použití masti, krémy nebo pudry. Sloučeniny podle vynálezu se také mohou lyofilizovat a získaných lyofilizátů se může například používat pro přípravu vstřikovatelných prostředků. Prostředky se mohou sterilovat a/nebo mohou obsahovat pomocné látky, jako jsou kluzná činidla, konzervační, stabilizační činidla a/nebo smáčedla, emulgátory, soli k ovlivnění osmotického tlaku, pufrů, barviva, chuťové přísady a/nebo ještě jednu další nebo ještě několik dalších účinných látek, jako jsou například vitaminy. Mohou se podávat také jako nosní spreje.

Sloučenin podle vynálezu se zpravidla používá v dávkách přibližně 1 až 500 mg, zvláště 5 až 100 mg na dávkovací jednotku. Denní dávka je s výhodou přibližně 0,02 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti. Určitá dávka pro každého jednotlivého jedince závisí na nejrůznějších faktorech, například na účinnosti určité použité sloučeniny, na stáří, na tělesné hmotnosti, všeobecném zdravotním stavu, pohlaví, stravě, na okamžiku a cestě podání, na rychlosti vylučování, na kombinaci léčiv a na závažnosti ošetřovaného onemocnění. Výhodné je orální podávání.

Vynález se také týká použití farmaceutických prostředků pro přípravu medikamentů k ošetřování anginy, vysokého krevního tlaku, vysokého pulmonárního tlaku, selhání způsobeného překrvením srdce (CHF), chronické obstrukční pulmonární nemoci (COPD), hypertrofie nebo selhání pravé komory srdeční důsledkem plicního onemocnění, dextrokardiální nedostatečnosti, aterosklerózy, stavů zahrnujících snížený průchod srdečními cévami, periferních vaskulárních nemocí, mrtvic, bronchitidy, alergického astma, chronického astma, alergické rýmy, glaukomu,

20.06.03

dráždivého střevního syndromu, nádorů, ledvinové nedostatečnosti, cirhozy jater a k ošetřování ženských sexuálních poruch.

Vynález se také týká zvláště použití farmaceutických prostředků pro přípravu medikamentů k ošetřování vysokého pulmonárního tlaku, selhání způsobeného překrvením srdce (CHF), chronické obstrukční pulmonární nemoci (COPD), hypertrofie nebo selhání pravé komory srdeční důsledkem plicního onemocnění a/nebo dextrokardiální nedostatečnosti,

Složky nového farmaceutického prostředku se s výhodou podávají v kombinaci. Mohou se však podávat také jednotlivě v tutéž dobu nebo postupně.

Vynález se také týká soupravy (kitu) obsahující oddělená balení

- (a) účinného množství ethanolaminové soli 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny a
- (b) účinného množství antitrombotika.

Kit obsahuje vhodné kontejnery, jako jsou krabičky, jednotlivé lahvičky, kartony, sáčky nebo ampule. Kit obsahuje například jednotlivé ampule, přičemž každá obsahuje účinné množství ethanolaminové soli 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny a antitrombotika v rozpuštěném nebo v lyofilizovaném stavu.

Vynález se také týká soupravy (kitu) obsahující oddělená balení

- (a) účinného množství ethanolaminové soli 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny a

20.08.03

(b) účinného množství vápníkového antagonistu

Kit obsahuje vhodné kontejnery, jako jsou krabičky, jednotlivé lahvičky, kartony, sáčky nebo ampule. Kit obsahuje například jednotlivé ampule, přičemž každá obsahuje účinné množství ethanolaminové soli 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny a vápníkového antagonistu v rozpuštěném nebo v lyofilizovaném stavu.

Vynález se také týká soupravy (kitu) obsahující oddělená balení

(a) účinného množství ethanolaminové soli 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny a

(b) účinného množství prostaglandinu nebo derivátu prostaglandinu.

Kit obsahuje vhodné kontejnery, jako jsou krabičky, jednotlivé lahvičky, kartony, sáčky nebo ampule. Kit obsahuje například jednotlivé ampule, přičemž každá obsahuje účinné množství ethanolaminové soli 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny a prostaglandinu nebo derivátu prostaglandinu v rozpuštěném nebo v lyofilizovaném stavu.

Vynález se dále týká použití ethanolaminové soli 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny pro výrobu medikamentu pro ošetřování pulmonární hypertenze, selhání způsobeného překrvením srdce (CHF), chronické obstrukční pulmonární nemoci (COPD), hypertrofie nebo selhání pravé komory srdeční důsledkem plicního onemocnění a dextrokardiální nedostatečnosti.

20.05.03

Vynález se dále týká použití farmaceutického prostředku obsahujícího alespoň jeden inhibitor fosfodiesterázy V a alespoň jeden prostaglandin nebo derivát prostaglandinu pro výrobu medikamentu pro orální podání pro ošetřování pulmonární hypertenze, selhání způsobeného překrvením srdce (CHF), chronické obstrukční pulmonární nemoci (COPD), hypertrofie nebo selhání pravé komory srdeční důsledkem plicního onemocnění a dextrokardiální nedostatečnosti.

Vynález objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení. Teploty se uvádějí vždy ve stupních Celsia. Výraz "zpracování obvyklým způsobem" v následujících příkladech praktického provedení znamená:

Popřípadě se přidává voda, popřípadě podle konstituce konečného produktu se hodnota pH nastavuje na 2 až 10, reakční směs se extrahuje ethylacetátem nebo dichlormethanem, provádí se oddělení, vysušení organické fáze síranem sodným, odpaření a čištění chromatografií na silikagelu a/nebo krystalizací.

Hmotová spektrometrie (MS): EI (elektronový ráz-ionizace) M^+
FAB (bombardování rychlým atomem) $(M+H)^+$

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Míchá se 1,9 g methyl-3-(4-chlor-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)propionátu [připravitelného cyklizací methyl-2-amino-4,5,6,7-tetrahydrobezothiofen-3-karboxylátu za použití methyl-3-kyanopropionátu následným chlorováním za použití systému oxychlorid fosforečný/dimethylamin] a 2,3 g

3-chlor-4-methoxybenzylaminu ("A") ve 20 ml N-methylpyrrolidinu pět 5 hodin při teplotě 110 °C. Rozpouštědla se odstraní a směs se zpracuje obvyklým způsobem, čímž se získá 2,6 g methyl-3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionátu v podobě bezbarvého oleje.

Obdobnou reakcí "A"

s methyl-3-(4-chlor-5,6-cyklopenten[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)propionátem se získá methyl-3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyklopenten[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionát;

s methyl-3-(4-chlor-5,6-cyklohepten[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)propionátem se získá methyl-3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyklohepten[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionát;

s methyl-3-(4-chlor-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)propionátem se získá methyl-3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionát;

s methyl-3-(4-chlor-5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)propionátem se získá methyl-3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionát;

s methyl-3-(4-chlor-6-ethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)propionátem se získá methyl-3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-ethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionát;

s methyl-3-(4,6-dichlorthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)propio-

nátem se získá

methyl-3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-chlorthieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionát;

s methyl-2-(4-chlor-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl)acetátem se získá

methyl-2-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-
[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]acetát;

Obdobnou reakcí 3,4-methylenedioxybenzylaminu

s methyl-3-(4-chlor-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl)propionátem se získá

methyl-3-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-
tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionát;

s methyl-3-(4-chlor-5,6-cyklopenten[1]benzothieno[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl)propionátem se získá

methyl-3-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-cyklopenten-
[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionát;

s methyl-3-(4-chlor-5,6-cyklohepten[1]benzothieno[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl)propionátem se získá

methyl-3-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-cyklohepten-
[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionát;

s methyl-3-(4-chlor-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-
propionátem se získá

methyl-3-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-methylthieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionát;

s methyl-3-(4-chlor-5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-
propionátem se získá

methyl-3-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-dimethylthieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionát;

s methyl-3-(4-chlor-6-ethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-
propionátem se získá

methyl-3-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-ethylthieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionát;

s methyl-3-(4,6-dichlorthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)propioná-
tem se získá

methyl-3-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-chlorthieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionát;

Obdobnou reakcí "A"

s methyl-4-(4-chlor-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl)butyrátem se získá

methyl-4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-
tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]butyrát;

s methyl-4-(4-chlor-5,6-cyklopenten[1]benzothieno[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl)butyrátem se získá

methyl-4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyklopenten-
[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]butyrát;

s methyl-4-(4-chlor-5,6-cyklohepten[1]benzothieno[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl)butyrátem se získá

methyl-4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyklohepten-
[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]butyrát;

s methyl-4-(4-chlor-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-
butyrátem se získá

methyl-4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methylthieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]butyrát;

s methyl-4-(4-chlor-5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-
butyrátem se získá

methyl-4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-dimethylthieno-

[2,3-d]pyrimidin-2-yl]butyrát;

s methyl-4-(4-chlor-6-ethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-
butyrátem se získá
methyl-4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-ethylthieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]butyrát;

s methyl-4-(4,6-chlor-6-chlorthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)bu-
tyrátem se získá
methyl-4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-chlorthieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]butyrát;

Obdobnou reakcí 3,4-methylendioxybenzylaminu

s methyl-4-(4-chlor-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl)butyrátem se získá
methyl-4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6,7,8-
tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]butyrát;

s methyl-4-(4-chlor-5,6-cyklopenten[1]benzothieno[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl)butyrátem se získá
methyl-4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6-cyklopenten-
[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]butyrát;

s methyl-4-(4-chlor-5,6-cyklohepten[1]benzothieno[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl)butyrátem se získá
methyl-4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6-cyklohepten-
[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]butyrát;

s methyl-4-(4-chlor-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-
butyrátem se získá
methyl-4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-6-methylthieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]butyrát;

s methyl-4-(4-chlor-5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-

butyrátem se získá

methyl-4-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-dimethylthieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]butyrát;

s methyl-4-(4-chlor-6-ethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-
butyrátem se získá

methyl-4-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-ethylthieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]butyrát;

s methyl-4-(4,6-dichlorthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)butyrátem
se získá

methyl-4-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-chlorthieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]butyrát.

Obdobnou reakcí "A"

s methyl-5-(4-chlor-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl)valerátem se získá

methyl-5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahyd-
ro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerát;

s methyl-5-(4-chlor-5,6-cyklopenten[1]benzothieno[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl)valerátem se získá

methyl-5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyklopenten-
[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerát;

s methyl-5-(4-chlor-5,6-cyklohepten[1]benzothieno[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl)valerátem se získá

methyl-5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyklohepten-
[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerát;

s methyl-5-(4-chlor-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-
valerátem se získá

methyl-5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methylthieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerát;

s methyl-5-(4-chlor-5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-
valerátem se získá

methyl-5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-dimethylthieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerát;

s methyl-5-(4-chlor-6-ethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-
valerátem se získá

methyl-5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-ethylthieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerát;

s methyl-5-(4,6-dichlorthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)valerátem
se získá

methyl-5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-chlorthieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerát;

Obdobnou reakcí 3,4-methylendioxybenzylaminu

s methyl-5-(4-chlor-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl)valerátem se získá

methyl-5-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6,7,8-
tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerát;

s methyl-5-(4-chlor-5,6-cyklopenten[1]benzothieno[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl)valerátem se získá

methyl-5-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6-cyklopenten-
[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerát;

s methyl-5-(4-chlor-5,6-cyklohepten[1]benzothieno[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl)valerátem se získá

methyl-5-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6-cyklohepten-
[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerát;

s methyl-5-(4-chlor-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-
valerátem se získá

methyl-5-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-6-methylthieno-

[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerát;

s methyl-5-(4-chlor-5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-
valerátem se získá

methyl-5-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-dimethylthieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerát;

s methyl-5-(4-chlor-6-ethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-
valerátem se získá

methyl-5-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-ethylthieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerát;

s methyl-5-(4,6-dichlorthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)valerátem
se získá

methyl-5-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-chlorthieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerát.

Obdobnou reakcí "A"

s methyl-7-(4-chlor-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl)heptanoátem se získá

methyl-7-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-
tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanoát;

s methyl-7-(4-chlor-5,6-cyklopenten[1]benzothieno[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl)heptanoátem se získá

methyl-7-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyklopenten-
[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanoát;

s methyl-7-(4-chlor-5,6-cyklohepten[1]benzothieno[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl)heptanoátem se získá

methyl-7-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyklohepten-
[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanoát;

s methyl-7-(4-chlor-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-

heptanoátem se získá

methyl-7-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methylthieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanoát;

s methyl-7-(4-chlor-5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-
heptanoátem se získá

methyl-7-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-dimethylthieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanoát;

s methyl-7-(4-chlor-6-ethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-
heptanoátem se získá

methyl-7-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-ethylthieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanoát;

s methyl-7-(4-chlor-6-chlorthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-
heptanoátem se získá

methyl-7-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-chlorthieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanoát.

Obdobnou reakcí 3,4-methylendioxybenzylaminu

s methyl-7-(4-chlor-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl)heptanoátem se získá

methyl-7-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6,7,8-
tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanoát;

s methyl-7-(4-chlor-5,6-cyklopenten[1]benzothieno[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl)heptanoátem se získá

methyl-7-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6-cyklopenten-
[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanoát;

s methyl-7-(4-chlor-5,6-cyklohepten[1]benzothieno[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl)heptanoátem se získá

methyl-7-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6-cyklohepten-
[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanoát;

s methyl-7-(4-chlor-6-methylthien[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-heptanoátem se získá
methyl-7-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanoát;

s methyl-7-(4-chlor-5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-heptanoátem se získá
methyl-7-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanoát;

s methyl-7-(4-chlor-6-ethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-heptanoátem se získá
methyl-7-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-ethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanoát;

s methyl-7-(4,6-dichlorthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)heptanoátem se získá
methyl-7-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-chlorthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanoát.

Obdobnou reakcí "A"

s methyl-2-[4-(4-chlor-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)cyklohexyl-1-yl]acetátem se získá
methyl-2-{4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexyl-1-yl}-acetát;

s methyl-2-[4-(4-chlor-6-ethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-cyklohexyl-1-yl]acetátem se získá
methyl-2-{4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-ethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexyl-1-yl}acetát;

Obdobnou reakcí 3,4-methylenedioxybenzylaminu

s methyl-2-[4-(4-chlor-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)cyklohexyl-1-yl]acetátem se získá methyl-2-[4-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexyl-1-yl]acetát;

Obdobnou reakcí benzylaminu

s methyl-3-(4-chlor-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)propionátem se získá methyl-3-(4-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionát;

s methyl-4-(4-chlor-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)butyrátem se získá methyl-4-(4-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]butyrát;

s methyl-5-(4-chlor-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)valerátem se získá methyl-5-(4-benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerát;

s methyl-4-(4-chlor-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-butyrátem se získá methyl-4-(4-benzylamino)-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-butyrát;

s methyl-5-(4-chlor-6-ethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-valerátem se získá methyl-5-(4-benzylamino)-6-ethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-valerát.

Příklad 2

Rozpustí se 2,2 g methyl-3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylami-

no)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionátu ve 20 ml ethylenglykolmonomethyletheru, přidá se 10 ml 32% roztoku hydroxidu sodného a směs se míchá pět hodin při teplotě 110 °C. Po přidání 20% kyseliny chlorovodíkové se směs extrahuje dichlormethanem. Výsledkem přidání petroletheru jsou 2,0 g 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionové kyseliny o teplotě tání 229 °C. Vysrážené krystaly se rozpustí ve 30 ml isopropanolu a přidá se 0,5 g ethanolminu. Vykrytalováním se získá 1,35 g ethanolaminové soli kyseliny 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionové o teplotě tání 135 °C.

Obdobnými reakcemi esterů uvedených v příkladu 1 se získají následující karboxylové kyseliny:

kyselina 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyklopenten-1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionová;

kyselina 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyklohepten-1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionová;

kyselina 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionová;

kyselina 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionová;

kyselina 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-ethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionová;

kyselina 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-chlorthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionová;

ethanolaminová sůl kyseliny 2-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylami-

no)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]oc-
tové o teplotě tání 126 °C;

kyselina 3-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetra-
hydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionová;

kyselina 3-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-cyklopenten-
[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionová;

kyselina 3-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-cyklohepten-
[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionová;

kyselina 3-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-methylthieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionová;

kyselina 3-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-dimethyl-
thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionová;

kyselina 3-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-ethylthieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionová;

kyselina 3-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-chlorthieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionová;

kyselina 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetra-
hydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]máselná;

kyselina 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyklopenten-
[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]máselná;

kyselina 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyklohepten-
[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]máselná;

ethanolaminová sůl kyseliny 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylami-
no)-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]máselná o teplotě tá-

ní 142 °C;

kyselina 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-methylthieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]másečná;

ethanolaminová sůl kyseliny 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylami-
no)-6-ethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]másečná o teplotě tání
170 °C;

kyselina 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-chlorthieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]másečná;

ethanolaminová sůl kyseliny 4-[4-(3-chlor-4-methylendioxy-
benzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-
2-yl]másečná o teplotě tání 114 °C;

kyselina 4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6-cyklopenten-
[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]másečná;

kyselina 4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6-cyklohepten-
[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]másečná;

ethanolaminová sůl kyseliny 4-[4-(3,4-methylendioxybenzyl-
amino)-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]másečné o teplotě
tání 170 °C;

kyselina 4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6-dimethyl-
thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]másečná;

kyselina 4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-6-ethylthieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]másečná;

kyselina 4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-6-chlorthieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]másečná;

kyselina 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerová o teplotě tání 165 °C, ethanoamionová sůl o teplotě tání 112 °C;

kyselina 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyklopenten-[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerová;

kyselina 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyklohepten-[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerová;

ethanolaminová sůl kyseliny 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerové o teplotě tání 156 °C;

ethanolaminová sůl kyseliny 7-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanové o teplotě tání 130 °C;

kyselina 7-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyklopenten-[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanová;

kyselina 7-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-cyklohepten-[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanová;

kyselina 7-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanová;

kyselina 7-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanová;

kyselina 7-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-ethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanová;

kyselina 7-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-chlorthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanová.

ethanolaminová sůl kyseliny 7-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-heptanové o teplotě tání 137 °C;

kyselina 7-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-cyklopenteno[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanová;

kyselina 7-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-cyklohepten[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanová;

kyselina 7-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerová;

kyselina 7-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6-dimethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanová;

kyselina 7-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-ethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanová;

kyselina 7-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-6-chlorthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanová;

kyselina 2-{4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexyl}octová;

kyselina 2-{4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-ethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexyl}octová;

kyselina 2-{4-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexyl}octová;

ethanolaminová sůl kyseliny 3-(4-benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)propionové o teplotě tání 126 °C;

ethanolaminová sůl kyseliny 4-(4-benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)másečné o teplotě tání 133 °C;

ethanolaminová sůl kyseliny 5-(4-benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)valerové o teplotě tání 135 °C;

ethanolaminová sůl kyseliny 4-(4-benzylamino-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)másečné o teplotě tání 165 °C;

ethanolaminová sůl kyseliny 5-(4-benzylamino-6-ethylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)valerové o teplotě tání 162 °C.

Příklad 3

Míchá se 1 ekvivalent kyseliny 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionové a 1,2 ekvivalentů thionylchloridu dvě hodiny s dichlormethanem. Rozpouštědlo se odstraní, čímž se získá 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionylchlorid. Produkt se převede do vodného amoniaku a směs se míchá jednu hodinu, zpracovává se obvyklým způsobem, čímž se získá 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionamid.

Příklad 4

Rozpustí se 1 ekvivalent dimethylformamidu 1 ekvivalent oxalylchloridu v acetonitrilu při teplotě 0 °C. Přidá se 1 ekvivalent 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionamidu. Směs se míchá jednu hodinu. Obvyklým zpracováním se získá 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno-

[2,3-d]pyrimidin-2-yl)propionnitrilu.

Příklad 5

Obdobně jako podle příkladu 1 a 2 se získají následující sloučeniny:

kyselina 6-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)hexanová o teplotě tání 165 °C;

ethanolaminová sůl kyseliny 2-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)propionové o teplotě tání 150 °C;

ethanolaminová sůl kyseliny 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-2,2-dimethylmáselné kyseliny o teplotě tání 130 °C;

ethanolaminová sůl kyseliny 4-[4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-2,2-dimethylmáselné o teplotě tání 126 °C;

kyselina 5-[4-(3-chlor-4-hydroxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)valerová o teplotě tání 179 °C;

ethanolaminová sůl kyseliny 5-[4-(3,4-dichlorbenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)valerové o teplotě tání 136 °C;

ethanolaminová sůl kyseliny 5-[4-(3-chlor-4-isopropyloxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)valerové o teplotě tání 118 °C;

ethanolaminová sůl kyseliny 2-[4-(4-(3-chlor-4-methoxybenzyl-amino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothien[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-fenyloctové o teplotě tání 119 °C;

ethanolaminová sůl kyseliny 2-[4-(4-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothien[2,3-d]pyrimidin-2-yl)fenyloctové o teplotě tání 214 °C.

Následující příklady blíže objasňují, nijak však neome-
zují, farmaceutické prostředky podle vynálezu:

Příklad A: Injekční ampulky

Roztok 100 g účinné látky obecného vzorce I, 100 g anti-
trombotika a 5 g dinatriumhydrogenfosfátu se ve 3 litrech dva-
krát destilované vody upraví 2 N kyselinou chlorovodíkovou na
hodnotu pH 6,5, sterilně se filtruje, plní se do injekčních
ampulí, za sterilních podmínek se lyofilizuje a sterilně se u-
zavře. Každá injekční ampulka obsahuje 5 mg každé účinné látky.

Příklad B: Čípky

Roztaví se směs 20 g účinné látky obecného vzorce I, 20 g
antitrombotika se 100 g sojového lecithinu a 1400 g kakaového
másla, vlije se do forem a nechá se ztuhnout. Každý čípek ob-
sahuje 20 mg každé účinné látky.

Příklad C: Roztok

Připraví se roztok 1 g účinné látky obecného vzorce I a
1 g antitrombotika, 9,38 g dihydrátu natriumdihydrogenfosfátu,
28,48 g dinatriumhydrogenfosfátu s 12 molekulami vody a 0,1 g
benzalkoniumchloridu v 940 ml dvakrát destilované vody. Hodno-
ta pH se upraví na 6,8, doplní se na jeden litr a steriluje se
ozářením. Tohoto roztoku se může používat například jako oč-

ních kapek.

Příklad D: Mast

Smísí se 500 mg účinné látky obecného vzorce I, 500 mg antitrombotika a 99,5 g vaseliny za aseptických podmínek.

Příklad E: Tablety

Směs 1 kg účinné látky obecného vzorce I, 1 kg antitrombotika, 4 kg laktózy, 1,2 kg bramborového škrobu, 0,2 kg mastku a 0,1 kg stearátu hořečnatého se lisuje o sobě známým způsobem na tablety, přičemž každá tableta obsahuje 10 mg každé účinné látky.

Příklad F: Povlečené tablety

Podobně jako podle příkladu E se lisují tablety, které se o sobě známým způsobem povléknou povlakem ze sacharózy, bramborového škrobu, mastku, tragantu a barviva.

Příklad G: Kapsle

Plní se 2 kg účinné látky obecného vzorce I a 2 kg antitrombotika do tvrdých želatinových kapslí, přičemž každá kapsle obsahuje 20 mg každé účinné látky.

Příklad H: Ampule

Roztok 1 kg účinné látky obecného vzorce I a 1 kg antitrombotika v 60 litrech dvakrát destilované vody se sterilně zfiltruje, plní se do ampulí, za sterilních podmínek se lyofilizuje a sterilně se uzavře. Každá ampule obsahuje 10 mg každé účinné látky.

Příklad I: Inhalační sprej

Rozpustí se 14 g účinné látky obecného vzorce I a 14 g antitrombotika v 10 l isotonického roztoku chloridu sodného a plní se do běžných obchodních nádob pro stříkání s pumpovým mechanismem. Roztok se může stříkat do úst nebo do nosu. Každý střík (přibližně 0,1 ml) odpovídá dávce přibližně 0,14 mg každé účinné látky.

Příklad A': Injekční ampulky

Roztok 100 g účinné látky obecného vzorce I, 100 g vápníkového antagonistu a 5 g dinatriumhydrogenfosfátu se ve 3 litrech dvakrát destilované vody upraví 2 N kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6,5, sterilně se filtruje, plní se do injekčních ampulí, za sterilních podmínek se lyofilizuje a sterilně se uzavře. Každá injekční ampulka obsahuje 5 mg každé účinné látky.

Příklad B': Čípky

Roztaví se směs 20 g účinné látky obecného vzorce I, 20 g vápníkového antagonistu se 100 g sojového lecithinu a 1400 g kakaového másla, vlije se do forem a nechá se ztuhnout. Každý čípek obsahuje 20 mg každé účinné látky.

Příklad C': Roztok

Připraví se roztok 1 g účinné látky obecného vzorce I a 1 g vápníkového antagonistu, 9,38 g dihydrátu natriumdihydrogenfosfátu, 28,48 g dinatriumhydrogenfosfátu s 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkoniumchloridu v 940 ml dvakrát destilované vody. Hodnota pH se upraví na 6,8, doplní se na jeden litr a steriluje se ozářením. Tohoto roztoku se může používat například jako očních kapek.

20.08.03

Příklad D': Mast

Smísí se 500 mg účinné látky obecného vzorce I, 500 mg vápníkového antagonistu a 99,5 g vaseliny za aseptických podmínek.

Příklad E': Tablety

Směs 1 kg účinné látky obecného vzorce I, 1 kg vápníkového antagonistu, 4 kg laktózy, 1,2 kg bramborového škrobu, 0,2 kg mastku a 0,1 kg stearátu hořečnatého se lisuje o sobě známým způsobem na tablety, přičemž každá tableta obsahuje 10 mg každé účinné látky.

Příklad F': Povlečené tablety

Podobně jako podle příkladu E se lisují tablety, které se o sobě známým způsobem povléknou povlakem ze sacharózy, bramborového škrobu, mastku, tragantu a barviva.

Příklad G': Kapsle

Plní se 2 kg účinné látky obecného vzorce I a 2 kg vápníkového antagonistu do tvrdých želatinových kapslí, přičemž každá kapsle obsahuje 20 mg každé účinné látky.

Příklad H': Ampule

Roztok 1 kg účinné látky obecného vzorce I a 1 kg vápníkového antagonistu v 60 litrech dvakrát destilované vody se sterilně zfiltruje, plní se do ampulí, za sterilních podmínek se lyofilizuje a sterilně se uzavře. Každá ampule obsahuje 10 mg každé účinné látky.

Příklad I': Inhalační sprej

Rozpustí se 14 g účinné látky obecného vzorce I a 14 g vápníkového antagonistu v 10 l isotonického roztoku chloridu sodného a plní se do běžných obchodních nádob pro stříkání s pumpovým mechanismem. Roztok se může stříkat do úst nebo do nosu. Každý střík (přibližně 0,1 ml) odpovídá dávce přibližně 0,14 mg každé účinné látky.

Příklad A'': Injekční ampulky

Roztok 100 g účinné látky obecného vzorce I, 100 g prostaglandinu nebo derivátu prostaglandinu a 5 g dinatriumhydrogenfosfátu se ve 3 litrech dvakrát destilované vody upraví 2 N kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6,5, sterilně se filtruje, plní se do injekčních ampulí, za sterilních podmínek se lyofilizuje a sterilně se uzavře. Každá injekční ampulka obsahuje 5 mg každé účinné látky.

Příklad B'': Čípky

Roztaví se směs 20 g účinné látky obecného vzorce I, 20 g prostaglandinu nebo derivátu prostaglandinu se 100 g sojového lecithinu a 1400 g kakaového másla, vlije se do forem a nechá se ztuhnout. Každý čípek obsahuje 20 mg každé účinné látky.

Příklad C'': Roztok

Připraví se roztok 1 g účinné látky obecného vzorce I a 1 g prostaglandinu nebo derivátu prostaglandinu, 9,38 g dihydrátu natriumdihydrogenfosfátu, 28,48 g dinatriumhydrogenfosfátu s 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkoniumchloridu v 940 ml dvakrát destilované vody. Hodnota pH se upraví na 6,8, doplní se na jeden litr a steriluje se ozářením. Tohoto roztoku se může používat například jako očních kapek.

20.08.03

Příklad D'': Mast

Smísí se 500 mg účinné látky obecného vzorce I, 500 mg prostaglandinu nebo derivátu prostaglandinu a 99,5 g vazeliny za aseptických podmínek.

Příklad E'': Tablety

Směs 1 kg účinné látky obecného vzorce I, 1 kg prostaglandinu nebo derivátu prostaglandinu, 4 kg laktózy, 1,2 kg bramborového škrobu, 0,2 kg mastku a 0,1 kg stearátu hořečnatého se lisuje o sobě známým způsobem na tablety, přičemž každá tableta obsahuje 10 mg každé účinné látky.

Příklad F'': Povlečené tablety

Podobně jako podle příkladu E se lisují tablety, které se o sobě známým způsobem povléknou povlakem ze sacharózy, bramborového škrobu, mastku, tragantu a barviva.

Příklad G'': Kapsle

Plní se 2 kg účinné látky obecného vzorce I a 2 kg prostaglandinu nebo derivátu prostaglandinu do tvrdých želatinových kapslí, přičemž každá kapsle obsahuje 20 mg každé účinné látky.

Příklad H'': Ampule

Roztok 1 kg účinné látky obecného vzorce I a 1 kg prostaglandinu nebo derivátu prostaglandinu v 60 litrech dvakrát destilované vody se sterilně zfiltruje, plní se do ampulí, za sterilních podmínek se lyofilizuje a sterilně se uzavře. Každá ampule obsahuje 10 mg každé účinné látky.

20.08.03

Příklad I'': Inhalační sprej

Rozpustí se 14 g účinné látky obecného vzorce I a 14 g prostaglandinu nebo derivátu prostaglandinu v 10 l isotonického roztoku chloridu sodného a plní se do běžných obchodních nádob pro stříkání s pumpovým mechanismem. Roztok se může stříkat do úst nebo do nosu. Každý střík (přibližně 0,1 ml) odpovídá dávce přibližně 0,14 mg každé účinné látky.

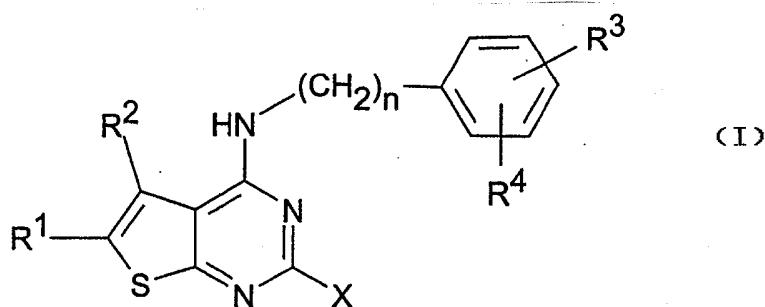
Průmyslová využitelnost

Derivát thienopyrimidinu jakožto inhibitor fosfodiesterázy V a antitrombotika, vápníkové antagonisty a prostaglandiny nebo deriváty prostaglandinu pro výrobu farmaceutických prostředků k ošetřování nemocí zvláště anginy, selhání způsobeného překrvením srdce, chronické obstrukční pulmonární nemoci, stavů zahrnujících snížený průchod srdečními cévami, periferních vaskulárních nemocí, dráždivého střevního syndromu, nádorů a ledvinové nedostatečnosti.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň jeden inhibitor fosfodiesterázy V a/nebo jeho fyziologicky přijatelné soli a/nebo solváty a alespoň jedno antitrombotikum.

2. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I



kde znamená

R^1 , R^2 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A nebo atom Hal, přičemž jeden ze symbolů R^1 , R^2 vždy neznámá atom vodíku, nebo

R^1 a R^2 spolu dohromady také skupinu alkylenovou se 3 až 5 atomy uhlíku,

R^3 a R^4 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, OA, OH nebo atom Hal nebo

R^3 a R^4 spolu dohromady také skupinu alkylenovou se 3 až 5 atomy uhlíku, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ nebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,

X skupinu R^5 nebo R^6 vždy monosubstituovanou skupinou R^7 ,

R^5 lineární nebo rozvětvenou skupinu alkylenovou s 1 až 10 atomy uhlíku, ve které jedna nebo dvě methylenové

20.08.03

- skupiny mohou být nahrazeny $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo skupinu $-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2)_m-$,
- R^6 cykloalkylalkylenovou skupinu s 6 až 12 atomy uhlíku,
- R^7 skupinu COOH , COOA , CONH_2 , CONHA , $\text{CON}(\text{A})_2$ nebo CN ,
- A alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
- Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu a
- m 1 nebo 2,
- n 0, 1, 2 nebo 3,

a/nebo její fyziologicky přijatelné soli a/nebo solváty a

a) alespoň jedno antitrombotikum,

b) alespoň jeden vápníkový antagonist,

c) alespoň jeden prostaglandin nebo derivát prostaglandinu.

3. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, v y z n a č u -
j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň jednu sloučeninu
obecného vzorce I podle nároku 2, kde znamená X skupinu R^5 ne-
bo R^6 substituovanou skupinou COOH nebo COOA a/nebo její fy-
ziologicky přijatelné soli a/nebo solváty a alespoň jedno an-
titrombotikum.

4. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, v y z n a č u -
j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň jednu sloučeninu
obecného vzorce I podle nároku 2, kde znamená

R^1 , R^2 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A nebo atom Hal ,
příčemž jeden ze symbolů R^1 , R^2 vždy neznámá atom
vodíku,

R^3 a R^4 spolu dohromady skupinu alkylenovou se 3 až 5 atomy
uhlíku, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ nebo $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$,

X skupinu R^5 nebo R^6 substituovanou skupinou COOH nebo

20.08.03

COOA

a/nebo její fyziologicky přijatelné soli a/nebo solváty a alespoň jedno antitrombotikum.

5. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, v y z n a č u-
j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň jednu sloučeninu
obecného vzorce I podle nároku 2, kde znamená

R¹, R² na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A nebo atom Hal,
příčemž jeden ze symbolů R¹, R² vždy neznamená atom
vodíku,

R³ a R⁴ na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, OA nebo atom
Hal nebo

R³ a R⁴ spolu dohromady také skupinu alkylenovou se 3 až 5 a-
tomy uhlíku, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- nebo -O-CH₂-CH₂-O-,

X skupinu R⁵ nebo R⁶ substituovanou skupinou COOH nebo
COOA a

n 1 nebo 2,

a/nebo její fyziologicky přijatelné soli a/nebo solváty a a-
lespoň jedno antitrombotikum.

6. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, v y z n a č u-
j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň jednu sloučeninu
obecného vzorce I podle nároku 2, kde znamená

R¹, R² na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A nebo atom Hal,
příčemž jeden ze symbolů R¹, R² vždy neznamená atom
vodíku nebo

R¹ a R² spolu dohromady také skupinu alkylenovou se 3 až 5 a-
tomy uhlíku,

R³ a R⁴ na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, OA nebo atom
Hal nebo

R³ a R⁴ spolu dohromady také skupinu -O-CH₂-O-,

X skupinu R⁵ monosubstituovanou skupinou R⁷,

R⁵ lineární nebo rozvětvenou skupinu alkylenovou s 1 až
10 atomy uhlíku nebo skupinu -C₆H₄-(CH₂)-,

R⁷ skupinu COOH nebo COOA,

20.08.03

A alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu a
 m 1 a
 n 1 nebo 2,

a/nebo její fyziologicky přijatelné soli a/nebo solváty a a-alespoň jedno antitrombotikum.

7. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, v y z n a č u-
 j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň jednu sloučeninu
 obecného vzorce I podle nároku 2, kde znamená

R¹, R² na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A nebo atom Hal,
 přičemž jeden ze symbolů R¹, R² vždy neznámá atom
 vodíku nebo

R¹ a R² spolu dohromady také skupinu alkylenovou se 3 až 5 a-
 tomy uhlíku,

R³ a R⁴ na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, OA, OH nebo
 atom Hal nebo

R³ a R⁴ spolu dohromady také skupinu -O-CH₂-O-,

X skupinu R⁵ monosubstituovanou skupinou R⁷,

R⁵ lineární nebo rozvětvenou skupinu alkylenovou s 1 až
 10 atomy uhlíku nebo skupinu -C₆H₄-(CH₂)-,

R⁷ skupinu COOH nebo COOA,

A alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu a

m 1 a

n 1 nebo 2,

a/nebo její fyziologicky přijatelné soli a/nebo solváty a a-alespoň jedno antitrombotikum.

8. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, v y z n a č u-
 j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň jednu sloučeninu
 ze souboru zahrnujícího

(a) 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-

20.05.03

- benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionovou kyselinu,
- (b) 4-[4-(3,4-metylendioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]máseľnou kyselinu,
- (c) 7-[4-(3,4-metylendioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanovou kyselinu,
- (d) 7-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanovou kyselinu,
- (e) 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerovou kyselinu,
- (f) 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methylthieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerovou kyselinu,
- (g) 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methylthieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]máseľnou kyselinu,
- (h) 4-[4-(3,4-metylendioxybenzylamino)-6-methylthieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]máseľnou kyselinu,
- (i) 2-(4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexyl-1-yl)-octovou kyselinu,
- (k) 5-[4-(3,4-metylendioxybenzylamino)-6-methylthieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerovou kyselinu.

9. Farmaceutický prostriedek podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň ethanolaminovou sůľ kyseliny 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerové a alespoň jedno antitrombotikum.

10. Farmaceutický prostriedek podle nároku 1 až 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje antitrombotikum ze souboru zahrnujícího antagonisty vitaminu K, heparinové sloučeniny, inhibitory agregace trombocytů, enzymy, inhibitory faktoru Xa, inhibitory faktoru VIIa a jiná antitrombotická činidla.

11. Farmaceutický prostriedek podle nároku 10, v y z n a -

č u j í c í s e t í m , že obsahuje antagonisty vitamínu K ze souboru zahrnujícího dicoumarol, fenindion, warfarin, fenprocoumon, acenocoumarol, ethylbiscoumacetát, clorindion, difenadion a tiocloamarol.

12. Farmaceutický prostředek podle nároku 10, v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že obsahuje heparinové sloučeniny
ze souboru zahrnujícího heparin, antitrombin III, dalteparin,
enoxaparin, nadroparin, parnaparin, reviparin, danaparoid,
tinzaparin a sulodexid.

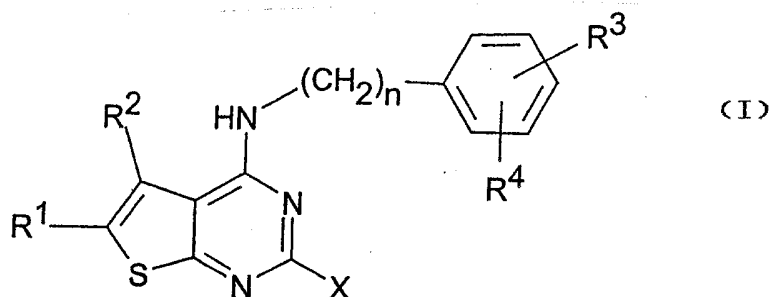
13. Farmaceutický prostředek podle nároku 10, v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že obsahuje inhibitory agregace
trombocytů ze souboru zahrnujícího ditazol, cloricromen, pico-
tamid, clopidogrel, ticlopidin, acetylsalicylovou kyselinu,
dipyridamol, karbasalát vápenatý, epoprostenol, indobufen,
iloprost, abciximab, tirofiban, aloxiprin a intrifiban.

14. Farmaceutický prostředek podle nároku 10, v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že obsahuje enzymy ze souboru zahr-
nujícího streptokinázu, alteplázu, anistreplázu, urokinázu,
fibrinolysin, brinázu, reteplázu a saruplázu.

15. Farmaceutický prostředek podle nároku 10, v y z n a -
č u j í c í s e t í m , že obsahuje jako jiná antitrombo-
tická činidla defibrotid, desirudin a lepirudin.

16. Farmaceutický prostředek podle nároku 1 až 9, v y -
z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje antitrombotická
činidla ze souboru zahrnujícího antagonisty glykoproteinového
receptoru krevních destiček.

17. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, v y z n a č u -
j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň jednu sloučeninu
obecného vzorce I



kde znamená

R^1 , R^2 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A nebo atom Hal, přičemž jeden ze symbolů R^1 , R^2 vždy neznámá atom vodíku, nebo

R^1 a R^2 spolu dohromady také skupinu alkylenovou se 3 až 5 atomy uhlíku,

R^3 a R^4 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, OA, OH nebo atom Hal nebo

R^3 a R^4 spolu dohromady také skupinu alkylenovou se 3 až 5 atomy uhlíku, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ nebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,

X skupinu R^5 nebo R^6 vždy monosubstituovanou skupinou R^7 ,

R^5 lineární nebo rozvětvenou skupinu alkylenovou s 1 až 10 atomy uhlíku, ve které jedna nebo dvě methylenové skupiny mohou být nahrazeny $-CH=CH-$ nebo skupinu $-C_6H_4-(CH_2)_m-$,

R^6 cykloalkylalkylenovou skupinu s 6 až 12 atomy uhlíku,

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

A alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu a

m 1 nebo 2,

n 0, 1, 2 nebo 3,

a/nebo její fyziologicky přijatelné soli a/nebo solváty a alespoň jeden vápníkový antagonist.

18. Farmaceutický prostředek podle nároku 17, v y z n a č u-
j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň jednu sloučeninu
obecného vzorce I podle nároku 17, kde znamená X skupinu R⁵
nebo R⁶ substituovanou skupinou COOH nebo COOA a/nebo její fy-
ziologicky přijatelné soli a/nebo solváty a alespoň jeden váp-
níkový antagonist.

19. Farmaceutický prostředek podle nároku 17, v y z n a č u-
j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň jednu sloučeninu
obecného vzorce I podle nároku 17, kde znamená
R¹, R² na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A nebo atom Hal,
příčemž jeden ze symbolů R¹, R² vždy neznámá atom
vodíku,
R³ a R⁴ spolu dohromady skupinu alkylenovou se 3 až 5 atomy
uhlíku, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- nebo -O-CH₂-CH₂-O-,
X skupinu R⁵ nebo R⁶ substituovanou skupinou COOH nebo
COOA
a/nebo její fyziologicky přijatelné soli a/nebo solváty a a-
lespoň jeden vápníkový antagonist.

20. Farmaceutický prostředek podle nároku 17, v y z n a č u-
j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň jednu sloučeninu
obecného vzorce I podle nároku 17, kde znamená
R¹, R² na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A nebo atom Hal,
příčemž jeden ze symbolů R¹, R² vždy neznámá atom

vodíku, nebo
 R^3 a R^4 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, OA nebo atom Hal nebo
 R^3 a R^4 spolu dohromady skupinu alkylenovou se 3 až 5 atomy uhlíku, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ nebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,
X skupinu R^5 nebo R^6 substituovanou skupinou COOH nebo COOA a
n 1 nebo 2,
a/nebo její fyziologicky přijatelné soli a/nebo solváty a alespoň jeden vápníkový antagonist.

21. Farmaceutický prostředek podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 17, kde znamená
 R^1 , R^2 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A nebo atom Hal, přičemž jeden ze symbolů R^1 , R^2 vždy neznámá atom vodíku nebo
 R^1 a R^2 spolu dohromady také skupinu alkylenovou se 3 až 5 atomy uhlíku,
 R^3 a R^4 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, OA nebo atom Hal nebo
 R^3 a R^4 spolu dohromady také skupinu $-O-CH_2-O-$,
X skupinu R^5 monosubstituovanou skupinou R^7 ,
 R^5 lineární nebo rozvětvenou skupinu alkylenovou s 1 až 10 atomy uhlíku nebo skupinu $-C_6H_4-(CH_2)$,
 R^7 skupinu COOH nebo COOA,
A alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu a
m 1 a
n 1 nebo 2,

a/nebo její fyziologicky přijatelné soli a/nebo solváty a alespoň jeden vápníkový antagonist.

22. Farmaceutický prostředek podle nároku 17, v y z n a č u -

j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 17, kde znamená

R¹, R² na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A nebo atom Hal, přičemž jeden ze symbolů R¹, R² vždy neznámá atom vodíku nebo

R¹ a R² spolu dohromady také skupinu alkylenovou se 3 až 5 atomy uhlíku,

R³ a R⁴ na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, OA, OH nebo atom Hal nebo

R³ a R⁴ spolu dohromady také skupinu -O-CH₂-O-,

X skupinu R⁵ monosubstituovanou skupinou R⁷,

R⁵ lineární nebo rozvětvenou skupinu alkylenovou s 1 až 10 atomy uhlíku nebo skupinu -C₆H₄-(CH₂),

R⁷ skupinu COOH nebo COOA,

A alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu a

m 1 a

n 1 nebo 2,

a/nebo její fyziologicky přijatelné soli a/nebo solváty a alespoň jeden vápníkový antagonist.

23. Farmaceutický prostředek podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň jednu sloučeninu ze souboru zahrnujícího

- (a) 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-benzothien[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionovou kyselinu,
- (b) 4-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-benzothien[2,3-d]pyrimidin-2-yl]máseľnou kyselinu,
- (c) 7-[4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-benzothien[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanovou kyselinu,
- (d) 7-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-benzothien[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanovou kyselinu,
- (e) 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-benzothien[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerovou kyselinu,

20.08.03

- (f) 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methylthieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerovou kyselinu,
 - (g) 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methylthieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]máselnou kyselinu,
 - (h) 4-[4-(3,4-metylendioxybenzylamino)-6-methylthieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]máselnou kyselinu,
 - (i) 2-{4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexyl-1-yl}-octovou kyselinu,
 - (k) 5-[4-(3,4-metylendioxybenzylamino)-6-methylthieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerovou kyselinu
- a/nebo její fyziologicky přijatelné soli a/nebo solváty a alespoň jeden vápníkový antagonist.

24. Farmaceutický prostředek podle nároku 23, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň ethanolaminovou sůl kyseliny 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerové a alespoň jeden vápníkový antagonist.

25. Farmaceutický prostředek podle nároku 2 a 17 až 24, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje vápníkový antagonist ze souboru zahrnujícího selektivní a neselektivní vápníkové antagonisty.

26. Farmaceutický prostředek podle nároku 25, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje selektivní vápníkové antagonisty ze souboru zahrnujícího deriváty dihydropyrimidinu, deriváty fenylalkylaminu, deriváty benzothiazepinu a jiné selektivní vápníkové antagonisty.

27. Farmaceutický prostředek podle nároku 26, v y z n a č u j í c í s e t í m , že deriváty dihydropyrimidinu jsou voleny ze souboru zahrnujícího amlodipin, felodipin, isradipin, nicardipin, nifedipin, nimodipin, nisoldipin, nitrendipin,

pin, lacidipin, nilvadipin, manidipin, barnidipin a lercanidipin.

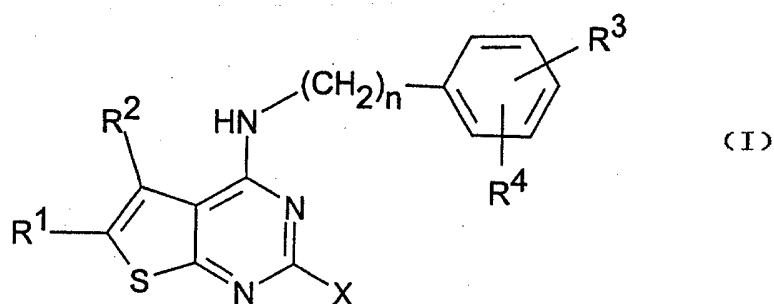
28. Farmaceutický prostředek podle nároku 26, v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že deriváty fenylalkylaminu jsou
voleny ze souboru zahrnujícího verapamil a gallopamil.

29. Farmaceutický prostředek podle nároku 26, v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že derivátem benzothiazepinu je dil-
tiazem.

30. Farmaceutický prostředek podle nároku 26, v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že jiným selektivním vápníkovým
antagonistem je mibefradil.

31. Farmaceutický prostředek podle nároku 25, v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že neselektivní vápníkové anta-
gonisty jsou ze souboru zahrnujícího fendilin, bepridil, lido-
flazin a perhexilin.

32. Farmaceutický prostředek podle nároku 2, v y z n a č u -
j í c í s e t í m, že obsahuje alespoň jednu sloučeninu
obecného vzorce I



kde znamená

R^1 , R^2 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A nebo atom Hal,

20.06.03

- příčemž jeden ze symbolů R^1 , R^2 vždy neznámá atom vodíku, nebo
- R^1 a R^2 spolu dohromady také skupinu alkylenovou se 3 až 5 atomy uhlíku,
- R^3 a R^4 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, OA, OH nebo atom Hal nebo
- R^3 a R^4 spolu dohromady také skupinu alkylenovou se 3 až 5 atomy uhlíku, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ nebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,
- X skupinu R^5 nebo R^6 vždy monosubstituovanou skupinou R^7 ,
- R^5 lineární nebo rozvětvenou skupinu alkylenovou s 1 až 10 atomy uhlíku, ve které jedna nebo dvě methylenové skupiny mohou být nahrazeny $-CH=CH-$ nebo skupinu $-C_6H_4-(CH_2)_m-$,
- R^6 cykloalkylalkylenovou skupinu s 6 až 12 atomy uhlíku,
- R^7 skupinu COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂ nebo CN,
- A alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
- Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu a
- m 1 nebo 2,
- n 0, 1, 2 nebo 3,
- a/nebo její fyziologicky přijatelné soli a/nebo solváty a alespoň jeden prostaglandin nebo derivát prostaglandinu.

33. Farmaceutický prostředek podle nároku 32, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň jednu sloučeninu

20.08.03

obecného vzorce I podle nároku 32, kde znamená X skupinu R⁵ nebo R⁶ substituovanou skupinou COOH nebo COOA a/nebo její fyziologicky přijatelné soli a/nebo solváty a alespoň jeden prostaglandin nebo derivát prostaglandinu.

34. Farmaceutický prostředek podle nároku 32, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 32, kde znamená

R¹, R² na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A nebo atom Hal, přičemž jeden ze symbolů R¹, R² vždy neznámá atom vodíku,

R³ a R⁴ spolu dohromady skupinu alkylenovou se 3 až 5 atomy uhlíku, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- nebo -O-CH₂-CH₂-O-,

X skupinu R⁵ nebo R⁶ substituovanou skupinou COOH nebo COOA

a/nebo její fyziologicky přijatelné soli a/nebo solváty a alespoň jeden prostaglandin nebo derivát prostaglandinu.

35. Farmaceutický prostředek podle nároku 32, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 32, kde znamená

R¹, R² na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A nebo atom Hal, přičemž jeden ze symbolů R¹, R² vždy neznámá atom vodíku, nebo

R³ a R⁴ na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, OA nebo atom Hal nebo

R³ a R⁴ spolu dohromady skupinu alkylenovou se 3 až 5 atomy uhlíku, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- nebo -O-CH₂-CH₂-O-,

X skupinu R⁵ nebo R⁶ substituovanou skupinou COOH nebo COOA a

n 1 nebo 2,

a/nebo její fyziologicky přijatelné soli a/nebo solváty a alespoň jeden prostaglandin nebo derivát prostaglandinu.

36. Farmaceutický prostředek podle nároku 32, v y z n a č u -

20.05.03

j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 32, kde znamená

R¹, R² na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A nebo atom Hal, přičemž jeden ze symbolů R¹, R² vždy neznámá atom vodíku nebo

R¹ a R² spolu dohromady také skupinu alkylenovou se 3 až 5 atomy uhlíku,

R³ a R⁴ na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, OA nebo atom Hal nebo

R³ a R⁴ spolu dohromady také skupinu -O-CH₂-O-,

X skupinu R⁵ monosubstituovanou skupinou R⁷,

R⁵ lineární nebo rozvětvenou skupinu alkylenovou s 1 až 10 atomy uhlíku nebo skupinu -C₆H₄-(CH₂),

R⁷ skupinu COOH nebo COOA,

A alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu a

m 1 a

n 1 nebo 2,

a/nebo její fyziologicky přijatelné soli a/nebo solváty a alespoň jeden prostaglandin nebo derivát prostaglandinu.

37. Farmaceutický prostředek podle nároku 32, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 32, kde znamená

R¹, R² na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A nebo atom Hal, přičemž jeden ze symbolů R¹, R² vždy neznámá atom vodíku nebo

R¹ a R² spolu dohromady také skupinu alkylenovou se 3 až 5 atomy uhlíku,

R³ a R⁴ na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, OA, OH nebo atom Hal nebo

R³ a R⁴ spolu dohromady také skupinu -O-CH₂-O-,

X skupinu R⁵ monosubstituovanou skupinou R⁷,

R⁵ lineární nebo rozvětvenou skupinu alkylenovou s 1 až

20.06.03

- 10 atomy uhlíku nebo skupinu $-C_6H_4-(CH_2)-$,
 R^7 skupinu $COOH$ nebo $COOA$,
 A alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu a
 m 1 a
 n 1 nebo 2,

a/nebo její fyziologicky přijatelné soli a/nebo solváty a alespoň jeden prostaglandin nebo derivát prostaglandinu.

38 Farmaceutický prostředek podle nároku 32, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň jednu sloučeninu ze souboru zahrnujícího

- (a) 3-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionovou kyselinu,
- (b) 4-[4-(3,4-metylendioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]máselnou kyselinu,
- (c) 7-[4-(3,4-methyldioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanovou kyselinu,
- (d) 7-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptanovou kyselinu,
- (e) 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerovou kyselinu,
- (f) 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methylthieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerovou kyselinu,
- (g) 4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-6-methylthieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]máselnou kyselinu,
- (h) 4-[4-(3,4-metylendioxybenzylamino)-6-methylthieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]máselnou kyselinu,
- (i) 2-(4-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexyl-1-yl)-octovou kyselinu,
- (k) 5-[4-(3,4-metylendioxybenzylamino)-6-methylthieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valerovou kyselinu

a/nebo její fyziologicky přijatelné soli a/nebo solváty a a-

20.08.03

alespoň jeden prostaglandin nebo derivát prostaglandinu.

39. Farmaceutický prostředek podle nároku 38, v y z n a č u -
j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň ethanolaminovou
sůl kyseliny 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tet-
rahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerové a alespoň
jeden prostaglandin nebo derivát prostaglandinu.

40. Farmaceutický prostředek podle nároku 2 a 32 až 39,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje prostaglan-
din nebo derivát prostaglandinu ze souboru zahrnujícího alpro-
stadil (PGE₁), dinoprost (PGF₂), dinoproston (PGE₂), natrium-
epoprostenol (PGI₂; natriumprostacyklin), gemeprost, iloprost,
latanoprost, misoprostol, sulproston, carboprost thromethamin,
dinoprost thromethamin, lipoprost, metenoprost a tiaprost.

41. Farmaceutický prostředek podle nároku 40, v y z n a č u -
j í c í s e t í m , že obsahuje jako prostaglandin PGE₁
nebo prostacyklin.

42. Farmaceutický prostředek podle nároku 40, v y z n a č u -
j í c í s e t í m , že obsahuje jako prostaglandin pro-
stacyklin.

43. Farmaceutický prostředek podle nároku 1 až 42, v y -
z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje jeden nebo ně-
kolik excipientů a/nebo pomocných látek.

44. Použití farmaceutického prostředku podle nároku 1 až 43
pro výrobu medikamentu pro ošetřování anginy, vysokého krevní-
ho tlaku, pulmonární hypertenze, selhání způsobeného překrve-
ním srdce (CHF), chronické obstrukční pulmonární nemoci
(COPD), hypertrofie nebo selhání pravé komory srdeční důsled-
kem plicního onemocnění, dextrokardiální nedostatečnosti, ate-
rosklerózy, stavů zahrnujících snížený průchod srdečními céva-

20.05.03

mi, periferních vaskulárních nemocí, mrtvic, bronchitidy, alergického astma, chronického astma, alergické rýmy, glaukomu, dráždivého střevního syndromu, nádorů, ledvinové nedostatečnosti, cirhozy jater a k ošetřování ženských sexuálních poruch.

45. Použití podle nároku 1 až 44 pro výrobu léčiva pro ošetřování pulmonární hypertenze, selhání způsobeného překrváním srdce (CHF), chronické obstrukční pulmonární nemoci (COPD), hypertrofie nebo selhání pravé komory srdeční důsledkem plicního onemocnění a/nebo dextrokardiální nedostatečnosti.

46. Souprava, kit, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje oddělená balení

(a) účinného množství ethanolaminové soli 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny a

(b) účinného množství antitrombotika.

47. Použití ethanolaminové soli 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny pro výrobu léčiva pro ošetřování pulmonární hypertenze, selhání způsobeného překrváním srdce (CHF), chronické obstrukční pulmonární nemoci (COPD), hypertrofie nebo selhání pravé komory srdeční důsledkem plicního onemocnění a/nebo dextrokardiální nedostatečnosti.

48. Souprava, kit, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje oddělená balení

(a) účinného množství ethanolaminové soli 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny a

(b) účinného množství vápníkového antagonistu.

49. Souprava, kit, v y z n a č u j í c í s e t í m,

20.05.03

že obsahuje oddělená balení

- (a) účinného množství ethanolaminové soli 5-[4-(3-chlor-4-methoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerové kyseliny a
- (b) účinného množství prostaglandinu nebo derivátu prostaglandinu.

50. Použití farmaceutického prostředku obsahujícího alespoň jeden inhibitor fosfodiesterázy V a alespoň jeden prostaglandin nebo derivát prostaglandinu pro výrobu léčiva pro orální ošetřování pulmonární hypertenze, selhání způsobeného překrvením srdce (CHF), chronické obstrukční pulmonární nemoci (COPD), hypertrofie nebo selhání pravé komory srdeční důsledkem plicního onemocnění a/nebo dextrokardiální nedostatečnosti.