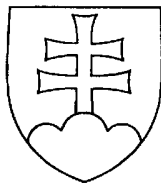


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA**

- (22) Dátum podania prihlášky: **27. 12. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **101 04 095.4**
101 04 096.2, 101 04 097.0
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **31. 1. 2001**
31. 1. 2001, 31. 1. 2001
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE, DE, DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **8. 1. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **1/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP01/15324**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/060449**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1076-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

A61K 31/505,
A61P 9/00

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

(72) Pôvodca: **Eggenweiler Hans-Michael, Weiterstadt, DE;**
Eiermann Volker, Rödermark, DE;
Schelling Pierre, Mühlthal, DE;

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

(54) Názov: **Farmaceutický prostriedok obsahujúci parazolo-[4,3-d]pyrimidíny a nitráty alebo tienopyrimidíny a nitráty**

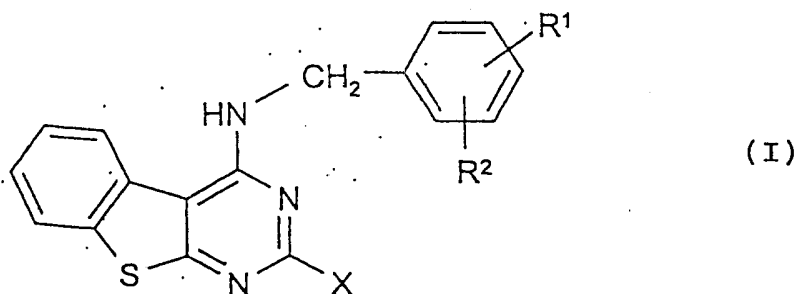
(57) Anotácia:
Opisuje sa farmaceutický prostriedok obsahujúci aspoň jeden inhibítor fosfodiesterázy V a aspoň jeden nitrát na prípravu liečiv na ošetrovanie angíny, vysokého krvného tlaku, vysokého pulmonárneho tlaku, zlyhania spôsobeného prekrvením srdca (CHF), chronického pľúcneho obštruktívneho ochorenia (COPD), hypertrofie alebo zlyhania pravej komory dôsledkom pľúcneho ochorenia, dextrokardiatickej nedostatočnosti, aterosklerózy, stavov zahŕňajúcich znížený priechod srdcovými cievami, periférálnych vaskulárnych chorôb, mŕtvic, bronchitídy, alergickej astmy, chronickej astmy, alergickej nádchy, glaukómu, dráždivého črevového syndrómu, nádorov, obličkovej nedostatočnosti a cirhózy pečene.

SK 1076-2003 A3

Farmaceutický prostriedok obsahujúci parazolo[4,3-d]pyrimidíny a nitráty alebo tienopyrimidíny a nitráty

Oblasť techniky

Vynález sa týka farmaceutických prostriedkov obsahujúcich aspoň jeden inhibítor fosfodiesterázy V všeobecného vzorca



kde znamená

R^1 , R^2 od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu A, OH, OA alebo atóm Hal, alebo

R^1 a R^2 spolu dohromady tiež skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami uhlíka, $-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ alebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,

R^3 a R^4 od seba nezávisle atóm vodíka alebo skupinu A,

X skupinu R^5 , R^6 alebo R^7 monosubstituovanú skupinou R^8 ,

R^5 lineárnu alebo rozvetvenú skupinu alkylénovú s 1 až 10 atómami uhlíka, v ktorej jedna alebo dve skupiny CH_2 môžu byť nahradené skupinou $-CH=CH-$, atómom kyslíka, síry alebo SO skupinou,

R^6 skupinu cykloalkylovú alebo cykloalkylalkylénovú s 5 až 12 atómami uhlíka,

R^7 skupinu fenylovú alebo fenylmetylovú,

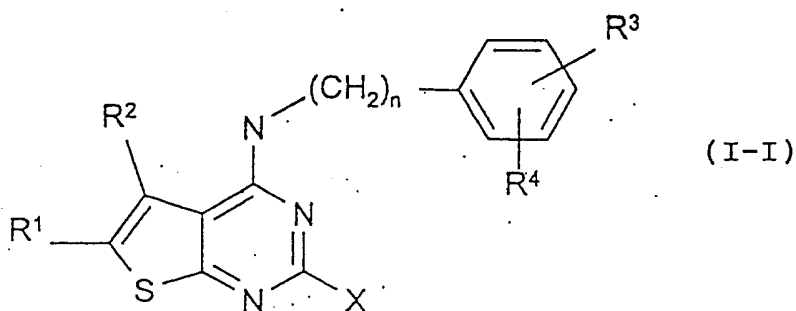
R^8 skupinu COOH , COOA , CONH_2 , CONHA , CON(A)_2 alebo CN ,

A alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu

a/alebo jeho fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty a aspoň jeden nitrát na prípravu liečiv na ošetrovanie angíny, vysokého krvného tlaku, vysokého pulmonárneho tlaku, zlyhania spôsobeného prekrvením srdca (CHF), chronického pľúcneho obštruktívneho ochorenia (COPD), hypertrofie alebo zlyhania pravej komory dôsledkom pľúcneho ochorenia, dextrokardiatickej nedostatočnosti, aterosklerózy, stavov zahŕňajúcich znížený priechod srdcovými cievami, periférálnych vaskulárnych chorôb, mŕtvíc, bronchitídy, alergického astma, chronického astma, alergickej nádchy, glaukómu, dráždivého črevového syndrómu, nádorov, obličkovej nedostatočnosti a cirhózy pečene.

Vynález sa ďalej týka farmaceutických prostriedkov obsahujúcich aspoň jeden inhibítor fosfodiesterázy V všeobecného vzorca I-I



kde znamená

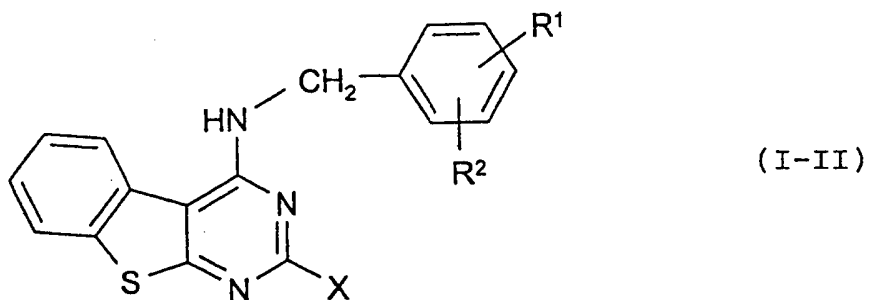
R^1 , R^2 od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu A alebo atóm Hal, pričom jeden zo symbolov R^1 , R^2 vždy neznamená atóm vodíka, alebo

- R^1 a R^2 spolu dohromady tiež skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami uhlíka,
- R^3 a R^4 od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu A, OA, OH alebo atóm Hal alebo
- R^3 a R^4 spolu dohromady tiež skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami uhlíka, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ alebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,
- X skupinu R^5 alebo R^6 monosubstituovanú skupinou R^7 ,
- R^5 lineárnu alebo rozvetvenú skupinu alkylénovú s 1 až 10 atómami uhlíka, v ktorej jedna alebo dve skupiny CH_2 môžu byť nahradené $-CH=CH-$ skupinou alebo skupinu $-C_6H_4(CH_2)_m-$,
- R^6 cykloalkylalkylénovú skupinu s 6 až 12 atómami uhlíka,
- R^7 skupinu $COOH$, $COOA$, $CONH_2$, $CONHA$, $CON(A)_2$ alebo CN ,
- A alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,
- Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,
- m 1 alebo 2 a
- n 0, 1, 2 alebo 3,

a/alebo jeho fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty a aspoň jeden nitrát na prípravu liečiv na ošetrovanie angíny, vysokého krvného tlaku, vysokého pulmonárneho tlaku, zlyhania spôsobeného prekrvením srdca (CHF), chronického pľúcneho obštruktívneho ochorenia (COPD), hypertrofie alebo zlyhania pravej komory dôsledkom pľúcneho ochorenia, dextrokardiatickej nedostatočnosti, aterosklerózy, stavov zahrňajúcich znížený priechod srdcovými cievami, periférálnych vaskulárnych chorôb, mŕtvíc, bronchitídy, alergickej astmy, chronickej astmy, aler-

gickej nádchy, glaukómu, dráždivého črevového syndrómu, nádorov, obličkovej nedostatočnosti a cirhózy pečene.

Vynález sa ďalej týka farmaceutických prostriedkov obsahujúcich aspoň jeden inhibítor fosfodiesterázy V všeobecného vzorca I-II



kde znamená

R^1 , R^2 od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu A, OH, OA alebo atóm Hal, alebo

R^1 a R^2 spolu dohromady tiež skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami uhlíka, $-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ alebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,

X skupinu R^4 , R^5 alebo R^6 monosubstituovanú skupinou R^7 ,

R^4 lineárnu alebo rozvetvenú skupinu alkylénovú s 1 až 10 atómami uhlíka, v ktorej jedna alebo dve skupiny CH_2 môžu byť nahradené skupinou $-CH=CH-$,

R^5 skupinu cykloalkylovú alebo cykloalkylalkylénovú s 5 až 12 atómami uhlíka,

R^6 skupinu fenylovú alebo fenylmetylovú,

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

A alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu

a/alebo jeho fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty a aspoň jeden nitrát na prípravu liečiv na ošetrovanie angíny, vysokého krvného tlaku, vysokého pulmonárneho tlaku, zlyhania spôsobeného prekrvením srdca (CHF), chronického pľúcneho obštruktívneho ochorenia (COPD), hypertrofie alebo zlyhania pravej komory dôsledkom pľúcneho ochorenia, dextrokardiatickej nedostatočnosti, aterosklerózy, stavov zahrňajúcich znížený priechod srdcovými cievami, periférálnych vaskulárnych chorôb, mŕtvíc, bronchitídy, alergickej astmy, chronickej astmy, alergickej nádchy, glaukómu, dráždivého črevového syndrómu, nádorov, obličkovej nedostatočnosti a cirhózy pečene.

Doterajší stav techniky

Farmaceutické prostriedky, obsahujúce iné inhibítory fosfodiesterázy V (PDE V) spolu s nitrátom sú opísané v svetovom patentovom spise číslo WO 00/15228.

Známa kontraindikácia podávania nitrátov súčasne s PDE V inhibítormi pri erekčnej dysfunkcii je opísaná napríklad v svetovom patentovom spise číslo WO 00/10542. Súčasne je však opísaná možnosť podávania nitrátov ako antiangínových činidiel - i keď sa súčasne používajú inhibítory fosfodiesterázy V súčasne na ošetrovanie erekčnej dysfunkcie. Tento patentový spis ďalej opisuje farmaceutické prostriedky, ktoré obsahujú ako nitrát, tak inhibítor fosfodiesterázy na použitie pri terapii erekčnej dysfunkcie a/alebo pri terapii kardiovaskulárnych ochorení súčasne pri existencii inej indikácie.

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

Úlohou vynálezu je vyvinúť nové prostriedky.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú farmaceutické prostriedky obsahujúce aspoň jeden hore definovaný pyrazolo[4,3-d]pyrimidín a nitrát alebo tienopyrimidín a nitrát.

Zistilo sa, že zlúčeniny všeobecného vzorca I, I-I a I-II a ich soli majú veľmi hodnotné farmakologické vlastnosti a dobre sa znášajú. Osobitne vykazujú špecifickú inhibíciu cGMP fosfodiesterázy (PDE V).

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

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

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

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

Použitie substituovaných pyrazolpyrimidinónov na ošetrovanie impotencie je opísané napríklad v svetovom patentovom spise číslo WO 94/28902.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sú účinné ako inhibítory fenylefrinom navodených kontrakcií zajačieho preparátu corpus cavernosum. Biologické pôsobenie sa môže doložiť napríklad spôsobom, ktorý opísal F. Holmquist a kol. (J. Urol. 150, str. 1310 až 1315, 1993).

Inhibícia kontrakcie dokladá účinnosť zlúčenín podľa vynálezu pri terapii a/alebo ošetrovaní porúch potencie.

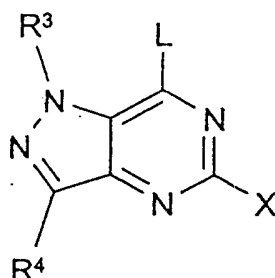
Účinnosť farmaceutických prostriedkov podľa vynálezu najmä pri ošetrovaní pulmonárnej hypertenzie sa môže doložiť spôsobom, ktorý opísal E. Braunwald (Heart Disease 5th edition, WB Saunders Company, 1997, kapitola 6: Cardiac Catheterisation, str. 177 až 200).

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, I-I a I-II sa môžu používať ako liečivo pôsobiace látky v humánnej a vo veterinárnej medicíne. Okrem toho sa môžu používať ako medziprodukty na výrobu ďalších liečivo pôsobiacich účinných látok.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I

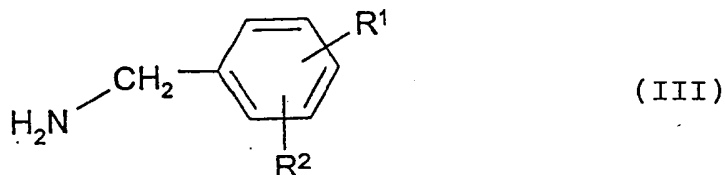
Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I a ich solí spočíva v tom, že

a) zlúčenina všeobecného vzorca II



(II)

kde R^3 , R^4 a X majú hore uvedený význam a kde znamená L atóm chlóru, brómu, hydroxylovú skupinu, skupinu SCH_3 alebo reaktívnu esterifikovanú hydroxylovú skupinu, sa necháva reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca III



kde R^1 a R^2 majú hore uvedený význam, alebo

b) sa v zlúčenine všeobecného vzorca I skupina X mení na inú skupinu X, pričom sa napríklad esterová skupina hydrolyzuje na $COOH$ -skupinu alebo sa $COOH$ -skupina mení na amidovú skupinu alebo kyanoskupinu,

a/alebo zlúčenina všeobecného vzorca I sa mení na svoju soľ a/alebo solvát.

Výrazom solváty zlúčenín všeobecného vzorca I sa rozumejú adukty molekúl inertného rozpúšťadla na zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré sa vytvárajú v dôsledku vzájomných príťažlivých síl. Ako príklady solvátov sa uvádzajú monohydráty, dihydráty alebo alkoholáty.

Jednotlivé symboly R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , X a L majú pri všeobecných vzorcoch I, II a III uvedený význam, pokiaľ to nie je vyslovene uvedené inak.

Symbol A znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka. V uvedených všeobecných vzorcoch je alkylová skupina s výhodou nerozvetvená a má 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 atómov uhlíka a s výhodou to je skupina metylová, etylová alebo propylová, ďalej s výhodou skupina izopropylová, butylová, izobutylová, sek-buty-

lová alebo terc-butylová, avšak tiež n-pentylová, neopentylová, izopentylová alebo hexylová skupina.

Symbol X znamená jednou skupinou R^8 substituovanú skupinu R^5 , R^6 alebo R^7 .

Symbol R^5 znamená lineárnu alebo rozvetvenú alkylénovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, pričom je touto alkylénovou skupinou s výhodou napríklad skupina metylénová, etylénová, propylénová, izopropylénová, butylénová, izobutylénová, sek-butylénová, pentylénová, 1-, 2- alebo 3-metylbutylénová, 1,1-, 1,2- alebo 2,2-dimetylpropylénová, 1-etylpropylénová, hexylénová, 1-, 2-, 3- alebo 4- metylpentylénová, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- alebo 3,3-dimetylbutylénová, 1- alebo 2-etylbutylénová, 1-etyl-1-metylpropylénová, 1-etyl-2-metylpropylénová, 1,1,2- alebo 1,2,2-trimetylpropylénová, lineárna alebo rozvetvená heptylénová, oktylénová, nonylénová alebo decylénová skupina. Symbol R^5 znamená ďalej napríklad skupinu but-2-enylénovú alebo hex-3-enylénovú. S výhodou môže byť jedna skupina CH_2 v skupine R^5 nahradená atómom kyslíka. Predovšetkým s výhodou znamená R^5 skupinu etylénovú, propylénovú, butylénovú alebo skupinu CH_2-O-CH_2 .

Symbol R^6 znamená cykloalkylalkylénovú skupinu s 5 až 12 atómami uhlíka, s výhodou napríklad skupinu cyklopentylmetylénovú, cyklohexylmetylénovú, cyklohexyletylénovú, cyklohexylpropylénovú alebo cyklohexylbutylénovú skupinu. Alebo znamená R^6 cykloalkylovú skupinu s výhodou s 5 až 7 atómami uhlíka. Cykloalkylovou skupinou je príkladne skupina cyklopentylová, cyklohexylová alebo cykloheptylová.

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

Skupiny R^1 a R^2 môžu byť rovnaké alebo rôzne a sú s výhodou v polohe 3 alebo 4 fenylového kruhu. Znamenajú napríklad

od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu alkylovú, hydroxylovú, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, alebo spolu dohromady alkylénovú skupinu, napríklad skupinu propylénovú, butylénovú alebo pentylénovú, ďalej tiež etylénoxyskupinu, metyléndioxy-skupinu alebo etyléndioxy-skupinu. S výhodou znamenajú tiež alkoxy-skupinu, ako napríklad metoxy-skupinu, etoxy-skupinu alebo propoxy-skupinu.

Symbol R^8 znamená s výhodou napríklad skupinu COOH , COOA , napríklad skupinu COOCH_3 alebo COOC_2H_5 , CONH_2 , $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, CONHCH_3 alebo CN , avšak najmä skupinu COOH alebo COOA .

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

Vynález sa teda týka predovšetkým farmaceutických prostriedkov obsahujúcich nitrát a aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I, v ktorej aspoň jeden zo symbolov má hore uvedený výhodný význam. Niektorými výhodnými skupinami zlúčenín všeobecného vzorca I sú nasledujúce zlúčeniny čiastkových vzorcov Ia až If, kde osobitne neuvedené symboly majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I, pričom však znamená vo všeobecných vzorcoch:

- Ia X skupinu R^5 , fenylovú alebo fenylmetylovú, ktorá je substituovaná skupinou COOH , COOA , CONH_2 , CONA_2 , CONHA alebo CN ;
- Ib R^1 a R^2 spolu dohromady skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami uhlíka, skupinu $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ alebo $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ a
- X skupinu R^5 , fenylovú alebo fenylmetylovú, ktorá je substituovaná skupinou COOH , COOA , CONH_2 , CONA_2 , CONHA alebo CN ;

- Ic R^1 a R^2 od seba nezávisle H, A, OH, OA alebo Hal, alebo
 R^1 a R^2 spolu dohromady skupinu alkylénovú s 3 až 5
atómami uhlíka, skupinu $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$
alebo $-O-CH_2-CH_2-O-$ a
X skupinu R^5 , fenylovú alebo fenylmetylovú, ktorá
je substituovaná skupinou COOH, COOA, $CONH_2$,
 $CONA_2$, CONHA alebo CN;
- Id R^1 a R^2 od seba nezávisle H, A, OH, OA alebo Hal, alebo
 R^1 a R^2 spolu dohromady skupinu alkylénovú s 3 až 5
atómami uhlíka, skupinu $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$
alebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,
X skupinu alkenylénovú s 2 až 5 atómami uhlíka,
cyklohexylovú, fenylovú alebo fenylmetylovú,
ktoré sú monosubstituované skupinou R^8 ,
 R^3 alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,
 R^4 alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,
 R^8 skupinu COOH alebo COOA,
A alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a
Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu;
- Ie R^1 a R^2 od seba nezávisle H, A, OH, OA alebo Hal, alebo
 R^1 a R^2 spolu dohromady skupinu alkylénovú s 3 až 5
atómami uhlíka, skupinu $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$
alebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,
 R^3 alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,
 R^4 alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a
X skupinu $-(CH_2)_{2-5}R^8$, 4- R^8 -cyklohexylovú, 4- R^8 -
-fenylovú alebo 4-(R^8 -metyl)fenylovú;
- If R^1 a R^2 od seba nezávisle H, A, OH, OA alebo Hal, alebo
 R^1 a R^2 spolu dohromady skupinu alkylénovú s 3 až 5
atómami uhlíka, skupinu $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$
alebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,
 R^3 alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,
 R^4 alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

- X skupinu $-(CH_2)_{2-5}R^8$, pričom jedna skupina CH_2 môže byť nahradená atómom kyslíka, alebo skupinu 4- R^8 -cyklohexylovú, 4- R^8 -fenylovú alebo 4-(R^8 -metyl)fenylovú a
- R^8 skupinu $COOH$ alebo $COOA$.

Vynález sa osobitne týka prostriedkov, ktoré obsahujú [7-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmetoxy]octovú kyselinu a jej fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty a nitrát. Okrem voľnej kyseliny je výhodná jej etanolamínová soľ.

Prednosť sa venuje nitrátom zo súboru zahrňajúceho pentaerytrityl tetranitrát, trinitrát, dinitrát a mononitrát, izosorbiddinitrát, izosorbiddinitrát a glyceroltrinitrát.

Osobitná prednosť sa venuje nitrátom zo súboru zahrňajúceho pentaerytrityl tetranitrát, izosorbiddinitrát, izosorbiddinitrát a glyceroltrinitrát a predovšetkým pentaerytrityl tetranitrátu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a tiež východiskové látky na ich prípravu sa pripravujú známymi spôsobmi, ktoré sú opísané v literatúre (napríklad v štandardných publikáciách ako je Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme Verlag, Stuttgart), a to za rekčných podmienok, ktoré sú pre menované reakcie známe a vhodné. Pritom sa môžu tiež používať známe, tu bližšie neopisované varianty.

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

Pokiaľ L znamená reaktívnu esterifikovanú hydroxylovú skupinu, znamená s výhodou alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 6

atómami uhlíka (najmä metylsulfonyloxyskupinu) alebo arylsulfonyloxyskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka (najmä fenylsulfonyloxyskupinu alebo p-tolylsulfonyloxyskupinu a ďalej tiež 2-naftalénsulfonyloxyskupinu).

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

Výhodiskové látky sa prípadne môžu tiež vytvárať in situ, to znamená, že sa z reakčnej zmesi neizolujú, ale reakčná zmes sa ihneď používa na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I. Inak je tiež možné vykonávať reakciu postupne.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II a III sú všeobecne známe. Pokiaľ nie sú známe, môžu sa pripravovať známymi spôsobmi. Zlúčeniny všeobecného vzorca II sa môžu pripravovať spôsobmi opísanými v literatúre napríklad z 4-amino-3-alkoxykarbonylpyrazolov cyklizáciou s nitrilmi a následne reakciou produktov cyklizácie s oxychloridom fosforečným (podobne ako sa opisuje v publikácii Houben-Weyl, E9b/2).

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

Môže byť priaznivá prísada činidla viažuceho kyselinu, napríklad hydroxidu, uhličitanu alebo hydrogenuhlčitanu alkalického kovu alebo kovu alkalickéj zeminy alebo inej soli slabej kyseliny s alkalickým kovom alebo s kovom alkalickéj zeminy, s výhodou draslíka, sodíka alebo vápnika, alebo prísada organickej zásady, ako je napríklad trietylamín, dimetylamín, pyridín alebo chinolín alebo je možné použitie nadbytku amínovej zložky.

Ako inertné rozpúšťadlá sú vhodné napríklad uhľovodíky ako hexán, petroléter, benzén, toluén alebo xylén; chlórované uhľovodíky ako trichlóretylén, 1,2-dichlóretán alebo tetra-chlórmétán, chloroform alebo dichlórmétán; alkoholy ako metanol, etanol, izopropanol, n-propanol, n-butanol alebo terc-butanol; étery ako dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán (THF) alebo dioxán; glykolétery ako etylénglykolmono-metyléter alebo etylénglykolmonoetyléter, etylénglykoldime-tyléter (diglyme); ketóny ako acetón alebo butanón; amidy ako acetamid, dimetylacetamid, N-metylpyrolidón, dimetylformamid (DMF); nitrily ako acetonitril; sulfoxidy ako dimetylsulfoxid (DMSO); nitrozlučieniny ako nitrometán alebo nitrobenzén; estery ako etylacetát; alebo zmesi týchto rozpúšťadiel.

Je tiež možné v zlúčenine všeobecného vzorca I meniť skupinu symbolu X na inú skupinu symbolu X, napríklad tak, že sa esterová skupina alebo kyanoskupina hydrolyzuje na skupinu COOH. Esterová skupina sa môže napríklad hydroxidom sodným alebo hydroxidom draselným vo vode, v systéme voda-tetrahydrofurán alebo voda-dioxán zmydelňovať pri teplote v rozmedzí 0 až 100°C. Karboxylové kyseliny sa môžu napríklad reakciou s tionylchloridom meniť na zodpovedajúce chloridy karboxylovej kyseliny, napríklad pri použití tionylchloridu a tieto chloridy sa môžu meniť ďalej na karboxamidy. Odštiepením vody známym spôsobom sa z týchto amidov získajú karbo-nitrily.

Kyselina všeobecného vzorca I sa môže zásadou meniť na príslušnú adičnú soľ so zásadou napríklad reakciou ekvivalentného množstva kyseliny a zásady v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad etanol a následným odparením. Na túto reakciu pri-chádzajú do úvahy predovšetkým zásady poskytujúce fyziologicky prijateľné soli.

Tak sa môžu kyseliny všeobecného vzorca I meniť zásadou (napríklad hydroxidom alebo uhličitanom sodným alebo drasel-

ným) na zodpovedajúce kovové soli, najmä na soli s alkalickým kovom alebo s kovom alkalickéj zeminy alebo na zodpovedajúce amóniové soli. Na túto reakciu prichádzajú do úvahy najmä tiež organické zásady, poskytujúce fyziologicky prijateľné soli napríklad etanolamín.

Na druhej strane zásada všeobecného vzorca I sa môže kyselinou meniť na príslušnú adičnú soľ s kyselinou, napríklad reakciou ekvivalentného množstva zásady a kyseliny v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad etanol, a následným odparením rozpúšťadla. Na túto reakciu prichádzajú do úvahy najmä kyseliny, ktoré poskytujú fyziologicky prijateľné soli. Môžu sa používať anorganické kyseliny, ako sú kyselina sírová, dusičná, halogenovodíkové kyseliny, ako chlorovodíková alebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, ako kyselina ortofosforečná, sulfamínová kyselina a organické kyseliny, najmä alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické alebo heterocyklické jednosýtné alebo niekoľkosýtné karboxylové, sulfónové alebo sírové kyseliny, ako sú kyselina mravčia, octová, propiónová, pivalová, dietyloctová, malónová, jantárová, pimelová, fumarová, maleínová, mliečna, vínna, jablčná, citrónová, glukónová, askorbová, nikotínová, izonikotínová, metánsulfónová, etánsulfónová, etándisulfónová, 2-hydroxyetánsulfónová, benzénsulfónová, p-toluénsulfónová, naftalénmonosulfónová a naftaléndisulfónová a laurylsírová kyselina. Soli s fyziologicky neprijateľnými kyselinami, napríklad pikráty, sa môžu používať na izoláciu a/alebo na čistenie zlúčenín všeobecného vzorca I.

Vynález sa tiež týka farmaceutických prostriedkov obsahujúcich aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I a/alebo jej fyziologicky prijateľné soli a aspoň jeden nitrát a obsahujúcich jeden alebo niekoľko excipientov a/alebo pomocných činidiel. Farmaceutické prostriedky sa pripravujú predovšetkým nechemickými spôsobmi, pričom sa účinné látky menia na vhodnú dávkovaciu formu s aspoň jedným pevným alebo kvapalným a/alebo polokvapalným nosičom alebo pomocnou látkou.

Tieto prostriedky podľa vynálezu sa môžu používať ako liečivá v humánnej a vo veterinárnej medicíne. Ako nosiče prichádzajú do úvahy anorganické alebo organické látky, ktoré sú vhodné na enterálne (napríklad orálne) alebo na parenterálne alebo topické podávanie a ktoré nereagujú so zlúčeninami všeobecného vzorca I, ako sú napríklad voda, rastlinné oleje, benzylalkoholy, alkylénglykoly, polyetylénglykoly, glyceroltriacetát, želatína, uhľohydráty, ako laktóza alebo škroby, stearát horečnatý, mastenec a vazelína. Na orálne použitie sa hodia najmä tablety, pilulky, potiahnuté tablety, kapsuly, prášky, granuláty, sirupy, šťavy alebo kvapky, na rektálne použitie čapíky, na parenterálne použitie roztoky, najmä olejové alebo vodné roztoky, ďalej suspenzie, emulzie alebo implantáty, na topické použitie masti, krémy alebo púdre. Zlúčeniny podľa vynálezu sa tiež môžu lyofilizovať a získané lyofilizáty sa môžu napríklad používať na prípravu injekčných prostriedkov. Prostriedky sa môžu sterilizovať a/alebo môžu obsahovať pomocné látky, ako sú klzné činidlá, konzervačné, stabilizačné činidlá a/alebo namáčačdlá, emulgátory, soli na ovplyvnenie osmotického tlaku, tlmivé roztoky, farbivá, chuťové prísady a/alebo ešte jednu ďalšiu alebo ešte niekoľko ďalších účinných látok, ako sú napríklad vitamíny. Môžu sa tiež používať ako nazálne spreje.

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

Vynález sa tiež týka predovšetkým použitia farmaceutických prostriedkov podľa vynálezu na prípravu medikamentov na ošetrovanie vysokého pulmonárneho tlaku, zlyhania spôsobeného prekrvením srdca (CHF), chronickej obštruktívnej pulmonárnej choroby (COPD), hypertrofie alebo zlyhania pravej komory srdcovej dôsledkom pľúcneho ochorenia a/alebo dextrokardiálnej nedostatočnosti.

Zložky nového farmaceutického prostriedku sa s výhodou podávajú v kombinácii. Môžu sa však podávať tiež jednotlivo v rovnaký čas alebo postupne.

Vynález sa tiež týka súpravy (kitu) obsahujúcej oddelené balenia

- (a) účinného množstva etanolamínovej soli [7-(3-chlór-4-met-oxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmetoxy]octovej kyseliny a
- (b) účinného množstva nitrátu.

Osobitne sa vynález týka súpravy (kitu) obsahujúcej oddelené balenia

- (a) účinného množstva etanolamínovej soli [7-(3-chlór-4-met-oxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmetoxy]octovej kyseliny a
- (b) účinného množstva nitrátu,

na ošetrovanie vysokého pulmonárneho tlaku, zlyhania spôsobeného prekrvením srdca (CHF), chronickej obštruktívnej pulmonárnej choroby (COPD) a hypertrofie alebo zlyhania pravej komory srdcovej dôsledkom pľúcneho ochorenia.

Kit obsahuje vhodné kontejnery, ako sú škatuľky, jednotlivé fľaštičky, kartóny, vrecká alebo ampuly. Kit obsahuje napríklad jednotlivé ampuly, pričom každá obsahuje účinné

množstvo etanolamínovej soli [7-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmetoxy]octovej kyseliny a nitrátu v rozpustenom alebo v lyofilizovanom stave.

V nasledujúcich príkladoch praktického uskutočnenia sa teploty uvádzajú vždy v stupňoch Celsia. Výraz "spracovanie obvyklým spôsobom" v nasledujúcich príkladoch znamená:

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

Hmotová spektrometria (MS): EI (elektrónový náraz-ionizácia) M^+
FAB (bombardovanie rýchlymi atómami) $(M+H)^+$

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Miešajú sa 3 g metyl-3-(7-chlór-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)propionátu a 1,9 g 3-chlór-4-metoxybenzylamínu ("A") v 50 ml dimetylformamidu (DMF) pri teplote 60°C počas 12 hodín v prítomnosti uhličitanu draselného. Po filtrácii sa rozpúšťadlo odstráni a po obvyklom spracovaní reakčnej zmesi sa získa 4,6 g metyl-3-[7-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)propionátu v podobe bezfarebného oleja.

Obdobnou reakciou "A"

s metyl-2-[7-chlór-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]acetátom sa získa

metyl-2-[7-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)acetát.

Obdobnou reakciou 3,4-metyléndioxybenzylamínu

s metyl-3-[7-chlór-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-5-yl]propionátom sa získa metyl-3-[7-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)propionát.

Obdobnou reakciou "A"

s metyl-4-[7-chlór-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-5-yl]butyrátom sa získa metyl-4-[7-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)butyrát.

Obdobnou reakciou 3,4-metyléndioxybenzylamínu

s metyl-4-[7-chlór-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-5-yl]butyrátom sa získa metyl-4-[7-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]butyrát.

Obdobnou reakciou "A"

s metyl-5-[7-chlór-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-5-yl]valerátom sa získa metyl-5-[7-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]valerát.

Obdobnou reakciou 3,4-metyléndioxybenzylamínu

s metyl-5-[7-chlór-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-5-yl]valerátom sa získa

metyl-5-[7-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-
-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]valerát.

Obdobnou reakciou "A"

s metyl-7-[7-chlór-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]-
pyrimidin-5-yl]heptanoátom sa získa
metyl-7-[7-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-1-metyl-3-propyl-
-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]heptanoát.

Obdobnou reakciou 3,4-metyléndioxybenzylamínu

s metyl-7-[7-chlór-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]-
pyrimidin-5-yl]heptanoátom sa získa
metyl-7-[7-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-
-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]heptanoát.

Obdobnou reakciou "A"

s metyl-2-[4-(7-chlór-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]-
pyrimidin-5-yl)cyklohex-1-yl]acetátom sa získa
metyl-2-{4-[7-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-1-metyl-3-
propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]cyklohexyl-1-yl}acetát.

Obdobnou reakciou 3,4-metyléndioxybenzylamínu

s metyl-2-[4-(7-chlór-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]-
pyrimidin-5-yl)cyklohex-1-yl]acetátom sa získa
metyl-2-{4-[7-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-1-metyl-3-pro-
pyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]cyklohexyl-1-yl}acetát.

Obdobnou reakciou benzylamínu

s metyl-3-[7-chlór-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]-
pyrimidin-5-yl]propionátom sa získa

metyl-3-[7-benzylamino-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-5-yl]propionát.

s metyl-4-[7-chlór-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-5-yl]butyrátom sa získa
metyl-4-[7-benzylamino-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-5-yl]butyrát.

s metyl-5-[7-chlór-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-5-yl]valerátom sa získa
metyl-5-[7-benzylamino-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-5-yl]valerát.

Obdobnou reakciou "A"

s metyl-4-[7-chlór-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]-pyrimidin-5-yl]cyklohexánkarboxylátom sa získa
metyl-4-[7-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]cyklohexánkarboxylát.

a reakciou 3,4-metyléndioxybenzylamínu sa získa
metyl-4-[7-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]cyklohexánkarboxylát.

Príklad 2

Rozpustí sa 4,3 g metyl-3-[7-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]propionátu v 30 ml tetrahydrofuránu (THF), pridá sa 10 ml 10% roztoku hydroxidu sodného a zmes sa mieša osem hodín pri teplote 60°C. Po prísade 10% kyseliny chlorovodíkovej sa vyzrážané kryštály oddelia a prekryštalizujú sa z metanolu, čím sa získa 3,7 g kyseliny 3-[7-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]propiónovej s teplotou topenia 178°C.

Odparením so zodpovedajúcim množstvom metanolového roztoku hydroxidu draselného sa získa draselná soľ kyseliny v podobe amorfného prášku.

Obdobnou reakciou esterov, pripravených podľa príkladu 1, sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

kyselina 2-[7-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]octová,

kyselina 3-[7-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]propiónová,

kyselina 4-[7-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]maslová s teplotou topenia 152°C,

kyselina 4-[7-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]maslová s teplotou topenia 172°C,

kyselina 5-[7-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]valérová s teplotou topenia 159°C,

etanolamínová soľ kyseliny 5-[7-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]valérovej s teplotou topenia 160°C,

kyselina 7-[7-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]heptánová,

kyselina 7-[7-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]heptánová,

kyselina 2-{4-[7-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]cyklohexyl-1-yl}octová,

kyselina 2-{4-[7-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]cyklohexyl-1-yl}octová,

kyselina 3-[7-benzylamino-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]propiónová,

kyselina 4-[7-benzylamino-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]maslová,

kyselina 5-[7-benzylamino-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]valérová s teplotou topenia 185°C,

kyselina 4-[7-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]cyklohexánkarboxylová,

kyselina 4-[7-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]cyklohexánkarboxylová.

Obdobne sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

cyklohexylamínová soľ kyseliny 5-[7-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-1-metyl-3-izopropyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-valérovej s teplotou topenia 148°C,

kyselina 4-[7-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-1-metyl-3-etyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]maslová s teplotou topenia 176°C,

kyselina 4-[7-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-1-metyl-3-etyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]maslová s teplotou topenia 187°C,

kyselina 4-[7-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-1-etyl-3-metyl-

-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]maslová s teplotou topenia 206°C,

kyselina 4-[7-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-1-etyl-3-metyl-
-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]maslová s teplotou topenia 177°C,

kyselina 4-[7-benzylamino-1-metyl-3-etyl-1H-pyrazolo[4,3-d]-
pyrimidin-5-yl]maslová s teplotou topenia 208°C,

kyselina 4-[7-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-1-metyl-3-metyl-
-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]maslová s teplotou topenia 250°C,

kyselina 4-[7-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-1-metyl-3-metyl-
-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]maslová s teplotou topenia 225°C,

kyselina 4-[7-benzylamino-1-metyl-3-metyl-1H-pyrazolo-
[4,3-d]pyrimidin-5-yl]maslová s teplotou topenia 201°C,

kyselina 5-[7-(4-metoxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]valérová s teplotou topenia 160°C,

kyselina 5-[7-(3-metoxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]valérová s teplotou topenia 141°C,

kyselina 5-[7-(4-chlórbenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyra-
zolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]valérová s teplotou topenia 148°C,

kyselina 5-[7-(3-chlórbenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazo-
lo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]valérová s teplotou topenia 151°C.

Príklad 3

Zmes 1,8 g metyl-4-[7-chlór-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]fenylkarboxylátu ("B") a 1,5 g 3-chlór-4-metoxymetylaminu v 20 ml N-metylpyrrolidónu sa udržiava 4 hodiny na teplote 110°C. Po vychladnutí sa zmes podrobí obvyklému spracovaniu a získa sa 2,2 g metyl-4-[7-(3-chlór-4-metoxymetylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]benzoátu.

Obdobne ako podľa príkladu 2, sa z 1,2 g esteru získa 1,0 g etanolamínovej soli kyseliny 4-[7-(3-chlór-4-metoxymetylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]benzoovej s teplotou topenia 139°C.

Obdobne ako podľa príkladu 1 sa získa reakciou ("B") a 3,4-metyléndioxybenzylaminu metyl-4-[7-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]benzoát a hydrolýzou esteru sa získa kyselina 4-[7-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]benzoová.

Obdobne sa získajú ďalšie zlúčeniny:

glutamínová soľ kyseliny 4-[7-(3-chlór-4-metoxymetylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]fenyloctovej s teplotou topenia 114°C a

kyselina 4-[7-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]fenyloctová.

Príklad 4

Jeden ekvivalent kyseliny 3-[7-(3-chlór-4-metoxymetylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]propionovej a 1,2 ekvivalenty tionylchloridu sa miešajú dve hodiny v dichlórmetáne. Rozpúšťadlo sa odstráni a získa sa 3-[7-

-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo-[4,3-d]pyrimidin-5-yl]propionylchlorid. Produkt sa vnesie do vodného amoniaku a zmes sa mieša jednu hodinu a po obvyklom spracovaní sa získa 3-[7-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]propiónamid.

Príklad 5

Jeden ekvivalent DMF a 1 ekvivalent oxalylchloridu sa rozpustia v acetonitrile pri teplote 0°C. Pridá sa 1 ekvivalent 3-[7-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]propiónamidu. Zmes sa mieša ďalej jednu hodinu. Po obvyklom spracovaní sa získa 3-[7-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]propionitril.

Príklad 6

Obdobne ako podľa príkladov 1, 2 a 3 sa získajú reakciou zodpovedajúcich derivátov chlórpyrimidínu s 3,4-etyléndioxybenzylamínom nasledujúce karboxylové kyseliny:

kyselina 4-[7-(3,4-etyléndioxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]maslová,

kyselina 3-[7-(3,4-etyléndioxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]propiónová,

kyselina 5-[7-(3,4-etyléndioxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]valérová,

kyselina 7-[7-(3,4-etyléndioxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]heptánová,

kyselina 2-(4-[7-(3,4-etyléndioxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]cyklohexyl-1-yloctová,

kyselina 4-[7-(3,4-etyléndioxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-
-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]cyklohexánkarboxylová,

kyselina 4-[7-(3,4-etyléndioxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-
-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]benzoová,

kyselina 4-[7-(3,4-etyléndioxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-
-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]fenyloctová.

Obdobne sa získajú reakciou s 3,4-dichlórbenzylamínom
nasledujúce zlúčeniny:

kyselina 4-[7-(3,4-dichlórbenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-
-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]maslová s teplotou topenia
209°C,

kyselina 3-[7-(3,4-dichlórbenzylamino)-1-metyl-3-propyl-
-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]propiónová,

kyselina 5-[7-(3,4-dichlórbenzylamino)-1-metyl-3-propyl-
-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]valérová,

kyselina 7-[7-(3,4-dichlórbenzylamino)-1-metyl-3-propyl-
-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]heptánová,

kyselina 2-{4-[7-(3,4-dichlórbenzylamino)-1-metyl-3-propyl-
-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]cyklohexyl-1-yl}octová,

kyselina 4-[7-(3,4-dichlórbenzylamino)-1-metyl-3-propyl-
-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]cyklohexánkarboxylová,

kyselina 4-[7-(3,4-dichlórbenzylamino)-1-metyl-3-propyl-
-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]benzoová,

kyselina 4-[7-(3,4-dichlórbenzylamino)-1-metyl-3-propyl-
-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]fenyloctová.

Obdobnou reakciou s 3-chlór-4-etoxybenzylamínom sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

kyselina 4-[7-(3-chlór-4-etoxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-
-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]maslová,

kyselina 3-[7-(3-chlór-4-etoxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-
-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]propiónová,

kyselina 5-[7-(3-chlór-4-etoxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-
-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]valérová,

kyselina 7-[7-(3-chlór-4-etoxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-
-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]heptánová,

kyselina 2-{4-[7-(3-chlór-4-etoxybenzylamino)-1-metyl-3-
propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]cyklohexyl-1-yl}-
octová,

kyselina 4-[7-(3-chlór-4-etoxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-
-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]cyklohexánkarboxylová,

kyselina 4-[7-(3-chlór-4-etoxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-
-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]benzoová,

kyselina 4-[7-(3-chlór-4-etoxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-
-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]fenyloctová.

Obdobnou reakciou s 3-chlór-4-izopropoxybenzylamínom sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

kyselina 4-[7-(3-chlór-4-izopropoxybenzylamino)-1-metyl-3-
-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]maslová,

kyselina 3-[7-(3-chlór-4-izopropoxybenzylamino)-1-metyl-3-
-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]propiónová,

kyselina 5-[7-(3-chlór-4-izopropoxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]valérová,

kyselina 7-[7-(3-chlór-4-izopropoxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]heptánová,

kyselina 2-{4-[7-(3-chlór-4-izopropoxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]cyklohexyl-1-yl}-octová,

kyselina 4-[7-(3-chlór-4-izopropoxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]cyklohexánkarboxylová,

kyselina 4-[7-(3-chlór-4-izopropoxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]benzoová,

kyselina 4-[7-(3-chlór-4-izopropoxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]fenyloctová.

Príklad 7

Obdobne ako podľa príkladu 1 a 2 sa získa etanolová soľ kyseliny [7-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmetoxy]-octovej s teplotou topenia 138°C.

Nasledujúce príklady objasňujú farmaceutické prostriedky:

Príklad A: Injekčné ampulky

Roztok 100 g účinnej látky všeobecného vzorca I, 100 g nitrátu a 5 g dinátriumhydrogenfosfátu v 3 l dvakrát destilovanej vody sa nastaví 2n kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6,5, sterilne sa prefiltruje a plní sa do injekčných ampuliek, lyofilizuje sa za sterilných podmienok a ampulky sa sterilne uzatvoria. Každá injekčná ampulka obsahuje 5 mg účinnej látky.

Príklad B: Čapíky

Roztopí sa zmes 20 g účinnej látky všeobecného vzorca I a 20 g nitrátu so 100 g sójového lecitínu a 1400 g kakaového masla, vleje sa do formičiek a nechá sa vychladnúť. Každý čapík obsahuje 20 mg účinnej látky.

Príklad C: Roztok

Pripraví sa roztok 1 g účinnej látky všeobecného vzorca I, 1 g nitrátu, 9,38 g dihydrátu natriumdihydrogenfosfátu, 28,48 g dinatriumhydrogenfosfátu s 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkóniumchloridu v 940 ml dvakrát destilovanej vody. Hodnota pH roztoku sa upraví na 6,8, doplní sa na jeden liter a sterilizuje sa ožiarením. Tento roztok je možné používať vo forme očných kvapiek.

Príklad D: Masť

Zmieša sa 500 mg účinnej látky všeobecného vzorca I a 5000 g nitrátu s 99,5 g vazelíny za aseptických podmienok.

Príklad E: Tablety

Zo zmesi 1 kg účinnej látky všeobecného vzorca I, 1 kg nitrátu, 4 kg laktózy, 1,2 kg zemiakového škrobu, 0,2 kg mastenca a 0,1 kg stearátu horečnatého sa obvyklým spôsobom vylisujú tablety tak, že každá tableta obsahuje 10 mg účinnej látky.

Príklad F: Potiahnuté tablety

Obdobne ako podľa príkladu E sa vylisujú tablety, ktoré sa potom obvyklým spôsobom potiahnu povlakom zo sacharózy, zemiakového škrobu, mastenca, tragantu a farbiva.

Príklad G: Kapsuly

Znáмым spôsobom sa do kapsúl z tvrdej želatíny plnia 2 kg účinnej látky všeobecného vzorca I a 2 kg nitrátu tak, že každá kapsula obsahuje 20 mg účinnej látky.

Príklad H: Ampuly

Roztok 1 kg účinnej látky všeobecného vzorca I a 1 kg nitrátu v 60 l dvakrát destilovanej vody sa sterilne prefiltruje a plní sa do ampúl, lyofilizuje sa za sterilných podmienok a ampuly sa sterilne uzatvoria. Každá ampula obsahuje 10 mg účinnej látky.

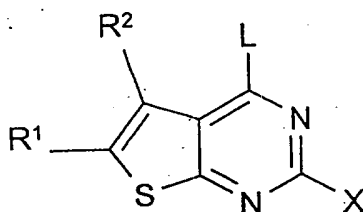
Príklad I: Inhalačný sprej

Rozpustí sa 14 g účinnej látky všeobecného vzorca I 14 g nitrátu v 10 ml izotonického roztoku chloridu sodného a plní sa do bežných obchodných nádob na striekanie s pumpovým mechanizmom. Roztok sa môže striekať do úst alebo do nosa. Každé nastrieknutie (približne 0,1 ml) zodpovedá dávke približne 0,14 mg.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I-I

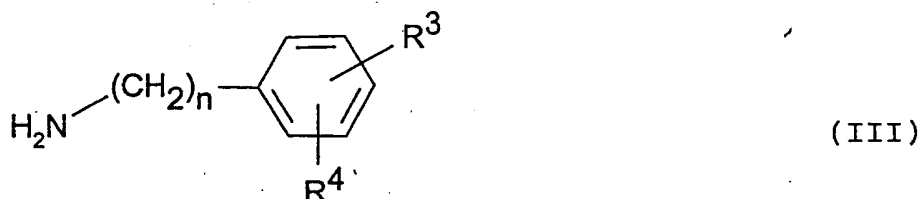
Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I-I a ich solí spočíva podľa vynálezu v tom, že

a) zlúčenina všeobecného vzorca II-I



(II-I)

kde R^1 , R^2 a X majú hore uvedený význam a kde znamená L atóm chlóru, brómu, hydroxylovú skupinu, skupinu SCH_3 alebo reaktívnu esterifikovanú hydroxylovú skupinu, sa necháva reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca III



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

b) sa v zlúčenine všeobecného vzorca I-I skupina X mení na inú skupinu X, pričom sa napríklad esterová skupina hydrolyzuje na COOH-skupinu alebo sa COOH-skupina mení na amidovú skupinu alebo kyanoskupinu,

a/alebo zlúčenina všeobecného vzorca I-I sa mení na svoju soľ.

Výrazom solváty zlúčenín všeobecného vzorca I-I, sa rozumujú adukty, ktoré vznikajú adíciou molekúl inertných rozpúšťadiel na zlúčeniny všeobecného vzorca I-I v dôsledku vzájomných príťažlivých síl. Solvátmi sú napríklad monohydráty, dihydráty a alkoholáty.

Jednotlivé symboly R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X, L a n majú pri všeobecných vzorcoch I-I, II-I a III uvedený význam, pokiaľ to nie je vyslovene uvedené inak.

Symbol A znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka. V uvedených všeobecných vzorcoch je alkylová skupina s výhodou nerozvetvená a má 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 atómov uhlíka a s výhodou to je skupina metylová, etylová alebo propylová, ďalej s výhodou skupina izopropylová, butylová, izobutylová, sek-

-butylová alebo terc-butylová, avšak tiež n-pentylová, neo-pentylová, izopentylová alebo hexylová skupina.

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

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

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

Jeden zo symbolov R^1 a R^2 znamená s výhodou atóm vodíka zatiaľ čo druhý znamená s výhodou skupinu propylovú alebo butylovú, predovšetkým však skupinu etylovú alebo metylovú. Sym-boly R^1 a R^2 znamenajú tiež spolu dohromady s výhodou skupinu propylénovú, butylénovú alebo pentylénovú.

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

Skupiny R^3 a R^4 môžu byť rovnaké alebo rôzne a sú s výhodou v polohe 3 alebo 4 fenylového kruhu. Znamenajú napríklad

od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu hydroxylovú, alkylovú, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, alebo spolu dohromady alkylénovú skupinu, napríklad skupinu propylénovú, butylénovú alebo pentylénovú, ďalej tiež etylénoxyskupinu, metyléndioxy-skupinu alebo etyléndioxyskupinu. S výhodou znamenajú tiež vždy alkoxyskupinu, ako napríklad metoxyskupinu, etoxyskupinu alebo propoxyskupinu.

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

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

Vynález sa osobitne týka farmaceutických prostriedkov obsahujúcich nitrát a aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I-I, kde aspoň jeden zo symbolov má hore uvedený výhodný význam. Niektorými výhodnými skupinami zlúčenín všeobecného vzorca I-I sú nasledujúce zlúčeniny čiastkových vzorcov Ia až Ic, kde osobitne neuvedené symboly majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I-I, pričom však znamená vo všeobecných vzorcoch:

- Ia X skupinu R^5 alebo R^6 , ktorá je substituovaná skupinou COOH alebo COOA ;
- Ib R^1 a R^2 od seba nezávisle H, A alebo Hal, pričom aspoň jeden zo symbolov R^1 a R^2 neznamená atóm vodíka,
 R^3 a R^4 spolu dohromady skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami uhlíka, skupinu $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ alebo $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ a
X skupinu R^5 alebo R^6 , ktorá je substituovaná skupinou COOH alebo COOA ;
- Ic R^1 a R^2 od seba nezávisle H, A alebo Hal, pričom aspoň jeden zo symbolov R^1 a R^2 neznamená atóm vodíka,

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

A	skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka,
Hal	atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,
m	1 a
n	1 alebo 2.

Vynález sa osobitne týka prostriedkov obsahujúcich 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno-[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valérovú kyselinu a jej fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty a aspoň jeden nitrát. Okrem voľnej kyseliny je výhodná jej etanolamínová soľ.

Prednosť sa venuje nitrátom zo súboru zahrňajúceho pentaerytrityl tetranitrát, trinitrát, dinitrát a mononitrát, izosorbiddinitrát, izosorbiddinitrát a glyceroltrinitrát.

Osobitná prednosť sa venuje nitrátom zo súboru zahrňajúceho pentaerytrityl tetranitrát, izosorbiddinitrát, izosorbiddinitrát a glyceroltrinitrát a predovšetkým pentaerytrityl tetranitrátu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I-I a východiskové látky na ich prípravu sa pripravujú známymi spôsobmi, ktoré sú opísané v literatúre (napríklad v štandardných publikáciách ako je Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme Verlag, Stuttgart), a to za reakčných podmienok, ktoré sú pre menované reakcie známe a vhodné. Pritom sa môžu tiež používať známe, tu bližšie neopísované varianty.

V zlúčeninách všeobecného vzorca II-I alebo III majú R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X a n uvedený význam, predovšetkým hore uvedený výhodný význam.

Pokiaľ L znamená reaktívnu esterifikovanú hydroxylovú skupinu, znamená s výhodou alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka (najmä metylsulfonyloxyskupinu) alebo arylsulfonyloxyskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka (najmä fenylsulfo-

nyloxyskupinu alebo p-tolylsulfonyloxyskupinu a ďalej tiež 2-naftalénsulfonyloxyskupinu).

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

Východiskové látky sa prípadne môžu tiež vytvárať in situ, to znamená, že sa z reakčnej zmesi neizolujú, ale reakčná zmes sa ihneď používa na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I-I. Inak je tiež možné vykonávať reakciu postupne.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II-I a III sú spravidla známe. Pokiaľ nie sú známe, môžu sa pripravovať známymi spôsobmi. Zlúčeniny všeobecného vzorca II-I sa môžu pripravovať spôsobmi opísanými v literatúre napríklad z tiofénových derivátov a z esterov alkylénkarboxylových kyselín substituovaných kyano-skupinou (Eur. J. Med. Chem. 23, str. 453, 1988) reakciou s oxychloridom fosforečným.

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

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

Ako inertné rozpúšťadlá sú vhodné napríklad uhľovodíky ako hexán, petroléter, benzén, toluén alebo xylén; chlórované uhľovodíky ako trichlóretylén, 1,2-dichlóretán alebo tetra-chlórmétán, chloroform alebo dichlórmétán; alkoholy ako metanol, etanol, izopropanol, n-propanol, n-butanol alebo terc-butanol; étery ako dietyléter, diizopropyléter, tetra-hydrofurán (THF) alebo dioxán; glykoléry ako etylénglykol-monometyléter alebo etylénglykolmonoetyléter, etylénglykol-dimetyléter (diglyme); ketóny ako acetón alebo butanón; amidy ako acetamid, dimetylacetamid, N-metylpyrolidón, dimetylform-amid (DMF); nitrily ako acetonitril; sulfoxidy ako dimetyl-sulfoxid (DMSO); nitrozlučeniny ako nitrométán alebo nitro-benzén; estery ako etylacetát; alebo zmesi týchto rozpúšťa-diel.

Je tiež možné, v zlučenine všeobecného vzorca I-I meniť skupinu symbolu X na inú skupinu symbolu X, napríklad tak, že sa esterová skupina alebo kyanoskupina hydrolyzuje na sku-pinu COOH. Esterová skupina sa môže napríklad hydroxidom sod-ným alebo hydroxidom draselným vo vode, v systéme voda-tetra-hydrofurán alebo voda-dioxán zmydelňovať pri teplote 0 až 100°C. Karboxylové kyseliny sa môžu napríklad reakciou s tionylchlo-ridom meniť na zodpovedajúce chloridy karboxylovej kyseliny, napríklad pri použití tionylchloridu a tieto chloridy sa môžu meniť ďalej na karboxamidy. Odštiepením vody známym spôsobom sa z týchto amidov získajú karbonitrily.

Kyselina všeobecného vzorca I-I sa môže zásadou meniť na príslušnú adičnú soľ so zásadou napríklad reakciou ekvivalent-ného množstva kyseliny a zásady v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad etanol a následným odparením. Na túto reakciu pri-chádzajú do úvahy najmä zásady poskytujúce fyziologicky pri-jateľné soli.

Tak sa môžu kyseliny všeobecného vzorca I-I meniť zásadou (napríklad hydroxidom alebo uhličitanom sodným alebo drasel-

ným) na zodpovedajúce kovové soli, najmä na soli s alkalickým kovom alebo s kovom alkalickéj zeminy alebo na zodpovedajúce amóniové soli. Na túto reakciu prichádzajú do úvahy najmä tiež organické zásady, poskytujúce fyziologicky prijateľné soli napríklad etanolamín.

Na druhej strane zásada všeobecného vzorca I-I sa môže kyselinou meniť na príslušnú adičnú soľ s kyselinou, napríklad reakciou ekvivalentného množstva zásady a kyseliny v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad etanol, a následným odparením rozpúšťadla. Na túto reakciu prichádzajú do úvahy najmä kyseliny, ktoré poskytujú fyziologicky prijateľné soli. Môžu sa používať anorganické kyseliny, ako sú kyselina sírová, dusičná, halogenovodíkové kyseliny, ako chlorovodíková alebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, ako kyselina ortofosforečná, sulfamínová kyselina a organické kyseliny, najmä alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické alebo heterocyklické jednosýtné alebo niekoľkosýtné karboxylové, sulfónové alebo sírové kyseliny, ako sú kyselina mravčia, octová, propiónová, pivalová, dietyloctová, malónová, jantárová, pimeľová, fumarová, maleínová, mliečna, vínna, jablčná, citrónová, glukónová, askorbová, nikotínová, izonikotínová, metánsulfónová, etánsulfónová, etándisulfónová, 2-hydroxyetánsulfónová, benzénsulfónová, p-toluénsulfónová, naftalénmonosulfónová a naftaléndisulfónová a laurylsírová kyselina. Soli s fyziologicky nevhodnými kyselinami, napríklad pikráty, sa môžu používať na izoláciu a/alebo na čistenie zlúčenín všeobecného vzorca I.

Vynález sa ďalej týka farmaceutických prostriedkov obsahujúcich aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I-I a/alebo jej fyziologicky prijateľné soli, aspoň jeden nitrát a aspoň jeden excipient a/alebo pomocné činidlo.

Farmaceutické prostriedky sa vyrábajú najmä nechemickou cestou. Za týmto účelom sa účinná látka mení na vhodnú dávko-

vaciú formu s aspoň jedným pevným alebo kvapalným a/alebo polokvapalným excipientom alebo pomocnou látkou.

Tieto prostriedky podľa vynálezu sa môžu používať ako liečivá v humánnej a vo veterinárnej medicíne. Ako nosiče pričádzajú do úvahy anorganické alebo organické látky, ktoré sú vhodné na enterálne (napríklad orálne) alebo na parenterálne alebo topické podávanie a ktoré nereagujú so zlúčeninami všeobecného vzorca I, ako sú napríklad voda, rastlinné oleje, benzylalkoholy, alkylénglykoly, polyetylénglykoly, glyceroltriacetát, želatína, uhľohydráty, ako laktóza alebo škroby, stearát horečnatý, mastenec a vazelína. Na orálne použitie sa hodia najmä tablety, pilulky, potiahnuté tablety, kapsuly, prášky, granuláty, sirupy, šťavy alebo kvapky, na rektálne použitie čapíky, na parenterálne použitie roztoky, najmä olejové alebo vodné roztoky, ďalej suspenzie, emulzie alebo implantáty, na topické použitie masti, krémy alebo púdre. Zlúčeniny podľa vynálezu sa tiež môžu lyofilizovať a získané lyofilizáty sa môžu napríklad používať na prípravu vstrekovateľných prostriedkov. Prostriedky sa môžu sterilizovať a/alebo môžu obsahovať pomocné látky, ako sú klzné činidlá, konzervačné, stabilizačné činidlá a/alebo namáčadlá, emulgátory, soli na ovplyvnenie osmotického tlaku, tlmivé roztoky, farbivá, chuťové prísady a/alebo ešte jednu ďalšiu alebo ešte niekoľko ďalších účinných látok, ako sú napríklad vitamíny. Môžu sa podávať tiež ako nosové spreje.

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

a od závažnosti ošetrovaného ochorenia. Výhodné je orálne podávanie.

Vynález sa tiež týka použitia farmaceutických prostriedkov na prípravu medikamentov na ošetrovanie vysokého pulmonárneho tlaku, zlyhania spôsobeného prekrvením srdca (CHF), chronickej obštruktívnej pulmonárnej choroby (COPD), hypertrofie alebo zlyhania pravej komory srdcovým dôsledkom pľúcneho ochorenia a/alebo dextrokardiálnej nedostatočnosti.

Zložky nového farmaceutického prostriedku sa s výhodou podávajú v kombinácii. Môžu sa však podávať tiež jednotlivo v rovnaký čas alebo postupne.

Vynález sa tiež týka súpravy (kitu) obsahujúcej oddelené balenia

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

Predovšetkým sa vynález týka súpravy (kitu) obsahujúcej oddelené balenia

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

na ošetrovanie vysokého pulmonárneho tlaku, zlyhania spôsobeného prekrvením srdca (CHF), chronickej obštruktívnej pulmonárnej choroby (COPD), hypertrofie alebo zlyhania pravej komory srdcovej dôsledkom pľúcneho ochorenia a/alebo dextrokardiálnej nedostatočnosti.

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

V nasledujúcich príkladoch praktického uskutočnenia sa teploty uvádzajú vždy v stupňoch Celsia. Výraz "spracovanie obvyklým spôsobom" v nasledujúcich príkladoch znamená:

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

Hmotová spektrometria (MS): EI (elektrónový náraz-ionizácia) M^+
FAB (bombardovanie rýchlymi atómami) $(M+H)^+$

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Mieša sa 1,9 g metyl-3-(4-chlór-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)propionátu [pripraviteľného cyklizáciou metyl-2-amino-4,5,6,7-tetrahydrobezotiofén-3-karboxylátu pri použití metyl-3-kyanopropionátu následným chlórovaním pri použití systému oxychlorid fosforečný/dimetylamín] a 2,3 g 3-chlór-4-metoxybenzylamínu ("A") v 20 ml N-metylpyrolidónu 5 hodín pri teplote 110°C. Rozpúšťadlá sa odstraňujú a zmes sa spracuje obvyklým spôsobom, čím sa získa

2,6 g metyl-3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)propionátu v podobe bezfarebného oleja.

Obdobnou reakciou "A"

s metyl-3-(4-chlór-5,6-cyklopentén[1]benzotieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)propionátom sa získa metyl-3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6-cyklopentén[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionát;

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

s metyl-3-(4-chlór-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-propionátom sa získa metyl-3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionát;

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

s metyl-3-(4-chlór-6-etyltieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-propionátom sa získa metyl-3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-6-etyltieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionát;

s metyl-3-(4,6-dichlórtieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)propionátom sa získa metyl-3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-6-chlórtieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionát;

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

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

Obdobnou reakciou 3,4-metyléndioxybenzylamínu

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Obdobnou reakciou "A"

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

s metyl-4-(4,6-chlór-6-chlórtieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-
butyrátom sa získa
metyl-4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-6-chlórtieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]butyrát;

Obdobnou reakciou 3,4-metyléndioxybenzylamínu
s metyl-4-(4-chlór-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl)butyrátom sa získa
metyl-4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6,7,8-
tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)butyrát;

s metyl-4-(4-chlór-5,6-cyklopentén[1]benzotieno[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl)butyrátom sa získa
metyl-4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6-cyklopentén-
[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]butyrát;

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

s metyl-4-(4-chlór-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-
butyrátom sa získa
metyl-4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-6-metyltieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]butyrát;

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

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

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

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

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

Obdobnou reakciou "A"

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

metyl-5-[4-(3-chlór-4-metoxýbenzylamino)-5,6,7,8-tetra-
hydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerát;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Obdobnou reakciou 3,4-metyléndioxybenzylamínu

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Obdobnou reakciou "A"

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Obdobnou reakciou 3,4-metyléndioxybenzylamínu

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Obdobnou reakciou "A"

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

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

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

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

Obdobnou reakciou 3,4-metyléndioxybenzylamínu

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

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

Obdobnou reakciou benzylamínu

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

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

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

s metyl-4-(4-chlór-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-butyrátom sa získa metyl-4-(4-benzylamino)-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-butyrát;

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

Príklad 2

Rozpustí sa 2,2 g metyl-3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-propionátu v 20 ml etylénglykolmonometyléteru, pridá sa 10 ml 32% roztoku hydroxidu sodného a zmes sa mieša 5 hodín pri teplote 110°C. Po pridaní 20% kyseliny chlorovodíkovej sa zmes extrahuje dichlórmetánom. Výsledkom pridania petroléteru sú 2,0 g 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propiónovej kyseliny s tep-

lotou topenia 229°C. Vyzrážané kryštály sa rozpustia v 30 ml izopropanolu a pridá sa 0,5 g etanolamínu. Vykryštalizovaním sa získa 1,30 g etanolamínovej soli kyseliny 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]propiónovej s teplotou topenia 135°C.

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

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

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

kyselina 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propiónová;

kyselina 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6-dimetyltieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propiónová;

kyselina 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-6-etyltieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propiónová;

kyselina 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-6-chlórtieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propiónová;

etanolamínová soľ kyseliny 2-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]octovej s teplotou topenia 126°C;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

etanolamínová soľ kyseliny 4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]maslovej s teplotou topenia 142°C;

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

etanolamínová soľ kyseliny 4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-6-etyltieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]maslovej s teplotou topenia 170°C;

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

etanolamínová soľ kyseliny 4-[4-(3,4-metyléndioxybenzyl-
amino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-
maslovej s teplotou topenia 114°C;

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

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

etanolamínová soľ kyseliny 4-[4-(3,4-metyléndioxybenzyl-
amino)-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]maslovej s teplotou
topenia 170°C;

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

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

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

kyselina 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetra-
hydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valérová s teplotou
topenia 165°C, etanolamínová soľ s teplotou topenia 112°C;

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

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

etanolamínová soľ kyseliny 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzyl-amino)-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valérovej s teplotou topenia 156°C;

kyselina 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6-dimetyltieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valérová,

etanolamninová soľ kyseliny 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzyl-amino)-6-etyltieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valérovej s teplotou topenia 156°C;

kyselina 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-6-chlórtieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valérová;

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

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

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

etanolamínová soľ kyseliny 5-[4-(3,4-metyléndioxybenzyl-amino)-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valérovej s teplotou topenia 167°C;

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

kyselina 5-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-6-etyltieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valérová;

kyselina 5-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-6-chlórtieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valérová;

etanolamínová soľ kyseliny 7-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-heptánovej s teplotou topenia 130°C;

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

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

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

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

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

kyselina 7-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-6-chlórtieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptánová;

etanolamínová soľ kyseliny 7-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptánovej s teplotou topenia 137°C;

kyselina 7-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6-cyklopenteno[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptánová;

kyselina 7-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6-cykloheptén[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptánová;

kyselina 7-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valérová;

kyselina 7-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6-dimetyltieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptánová;

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

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

kyselina 2-{4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-ylcyklohexyl}octová;

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

kyselina 2-{4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-ylcyklohexyl}octová;

etanolamínová soľ kyseliny 3-(4-benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)propiónovej s teplotou topenia 126°C;

etanolamínová soľ kyseliny 4-(4-benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)maslovej s teplotou topenia 133°C;

etanolamínová soľ kyseliny 5-(4-benzylamino-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)valérovej s teplotou topenia 135°C;

etanolamínová soľ kyseliny 4-(4-benzylamino-6-metyltieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)maslovej s teplotou topenia 165°C;

etanolamínová soľ kyseliny 5-(4-benzylamino-6-etyltieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)valérovej s teplotou topenia 162°C.

Príklad 3

Mieša sa 1 ekvivalent kyseliny 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)propiónovej a 1,2 ekvivalentov tionylchloridu dve hodiny s dichlórmetánom. Rozpúšťadlo sa odstráni, čím sa získa 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)propionylchlorid. Produkt sa premiestni do vodného amoniaku a zmes sa mieša jednu hodinu, spracuje sa obvyklým spôsobom, čím sa získa 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)propiónamid.

Príklad 4

Rozpustí sa 1 ekvivalent dimetylformamidu a 1 ekvivalent oxalylchloridu v acetonitrile pri teplote 0°C. Pridá sa 1 ekvivalent 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)propiónamidu. Zmes sa mieša jednu hodinu. Obvyklým spracovaním sa získa 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)propionitril.

Príklad 5

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

kyselina 6-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)hexánová s teplotou topenia 165°C;

etanolamínová soľ kyseliny 2-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)propiónovej s teplotou topenia 150°C;

etanolamínová soľ kyseliny 4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzyl-amino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-2,2-dimetylmastlovej kyseliny s teplotou topenia 130°C;

etanolamínová soľ kyseliny 4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-2,2-dimetylmastlovej s teplotou topenia 126°C;

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

etanolamínová soľ kyseliny 5-[4-(3,4-dichlórbenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)valérovej s teplotou topenia 136°C;

etanolamínová soľ kyseliny 5-[4-(3-chlór-4-izopropoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)valérovej s teplotou topenia 118°C;

etanolamínová soľ kyseliny 2-[4-(4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-fenyloctovej s teplotou topenia 119°C;

kyselina 2-[4-(4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)fenyloctovej s teplotou topenia 214°C.

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

Príklad A: Injekčné ampulky

Roztok 100 g účinnej látky všeobecného vzorca I-I, 100 g nitrátu a 5 g dinátriumhydrogenfosfátu v 3 l dvakrát destilovanej vody sa nastaví 2n kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu

pH 6,5, sterilne sa prefiltruje a plní sa do injekčných ampuliek, lyofilizuje sa za sterilných podmienok a ampulky sa sterilne uzatvoria. Každá injekčná ampulka obsahuje 5 mg účinnej látky.

Príklad B: Čapíky

Roztopí sa zmes 20 g účinnej látky všeobecného vzorca I-I a 20 g nitrátu so 100 g sójového lecitínu a 1400 g kakaového masla, vleje sa do formičiek a nechá sa vychladnúť. Každý čapík obsahuje 20 mg účinnej látky.

Príklad C: Roztok

Pripraví sa roztok 1 g účinnej látky všeobecného vzorca I-I, 1 g nitrátu, 9,38 g dihydrátu natriumdihydrogenfosfátu, 28,48 g dinátriumhydrogenfosfátu s 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkóniumchloridu v 940 ml dvakrát destilovanej vody. Hodnota pH roztoku sa upraví na 6,8, doplní sa na jeden liter a sterilizuje sa ožiarením. Tento roztok je možné používať ako očné kvapky.

Príklad D: Masť

Zmieša sa 500 mg účinnej látky všeobecného vzorca I-I a 5000 g nitrátu s 99,5 g vazelíny za aseptických podmienok.

Príklad E: Tablety

Zo zmesi 1 kg účinnej látky všeobecného vzorca I-I, 1 kg nitrátu, 4 kg laktózy, 1,2 kg zemiakového škrobu, 0,2 kg masťtencia a 0,1 kg stearátu horečnatého sa obvyklým spôsobom vyli-
sujú tablety tak, že každá tableta obsahuje 10 mg účinnej látky.

Príklad F: Potiahnuté tablety

Obdobne ako podľa príkladu E sa vylisujú tablety, ktoré sa potom obvyklým spôsobom potiahnu povlakom zo sacharózy, zemiakového škrobu, mastenca, tragantu a farbiva.

Príklad G: Kapsuly

Znáмым spôsobom sa plnia do kapsúl z tvrdej želatíny 2 kg účinnej látky všeobecného vzorca I-I a 2 kg nitrátu tak, že každá kapsula obsahuje 20 mg účinnej látky.

Príklad H: Ampuly

Roztok 1 kg účinnej látky všeobecného vzorca I-I a 1 kg nitrátu v 60 l dvakrát destilovanej vody sa sterilne prefiltruje a plní sa do ampúl, lyofilizuje sa za sterilných podmienok a ampuly sa sterilne uzatvoria. Každá ampula obsahuje 10 mg účinnej látky.

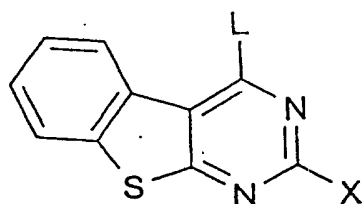
Príklad I: Inhalačný sprej

Rozpustí sa 14 g účinnej látky všeobecného vzorca I-I 14 g nitrátu v 10 ml izotonického roztoku chloridu sodného a plní sa do bežných obchodných nádob na striekanie s pumpovým mechanizmom. Roztok sa môže striekať do úst alebo do nosa. Každé nastrieknutie (približne 0,1 ml) zodpovedá dávke približne 0,14 mg.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I-II

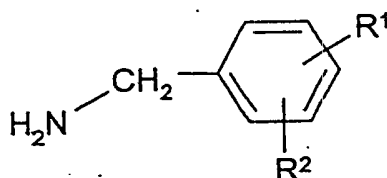
Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I-II a ich solí spočíva podľa vynálezu v tom, že

a) zlúčenina všeobecného vzorca II-II



(II-II)

kde X má hore uvedený význam a kde znamená
L atóm chlóru, brómu, hydroxylovú skupinu, skupinu SCH_3
alebo reaktívnu esterifikovanú hydroxylovú skupinu,
sa necháva reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca III



(III)

kde R^1 a R^2 majú hore uvedený význam, alebo

- b) sa v zlúčenine všeobecného vzorca I-II skupina X mení
na inú skupinu X, pričom sa napríklad esterová skupina
hydrolyzuje na COOH -skupinu alebo sa COOH -skupina mení
na skupinu amidovú alebo kyanoskupinu,
a/alebo zlúčenina všeobecného vzorca I-II sa mení na svoju soľ
a/alebo solvát.

Výrazom solváty zlúčenín všeobecného vzorca I-II, sa
rozumejú adukty, ktoré vznikajú adíciou molekúl inertných
rozpúšťadiel na zlúčeniny všeobecného vzorca I-II v dôsledku
vzájomných príťažlivých síl. Solváty sú napríklad monohydráty,
dihydráty a alkoholáty.

Jednotlivé symboly R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X a L majú
pri všeobecných vzorcoch I-II, II-II a III uvedený význam,
pokiaľ to nie je vyslovene uvedené inak.

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

Symbol X znamená jednou skupinou R^7 substituovanú skupinu R^4 , R^5 alebo R^6 .

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

Symbol R^5 znamená cykloalkylalkylénovú skupinu s 5 až 12 atómami uhlíka, s výhodou napríklad skupinu cyklopentylmetylénovú, cyklohexylmetylénovú, cyklohexyletylénovú, cyklohexylpropylénovú alebo cyklohexylbutylénovú skupinu. Symbol R^5 znamená tiež cykloalkylovú skupinu s výhodou s 5 až 7 atómami uhlíka. Cykloalkylovou skupinou je napríklad skupina cyklopentylová, cyklohexylová alebo cykloheptylová.

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

Skupiny symbolu R^1 a R^2 sú rovnaké alebo rôzne a s výhodou v polohe 3 alebo 4 fenylového kruhu. Napríklad sú od seba nezávisle rovnaké alebo rôzne a znamenajú atóm vodíka, skupinu hydroxylovú, alkylovú, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu alebo spolu dohromady skupinu alkylénovú, napríklad skupinu propylénovú, butylénovú alebo pentylénovú, ďalej tiež etylén-oxyskupinu, metyléndioxyskupinu alebo etyléndioxyskupinu. S výhodou znamenajú tiež vždy alkoxyskupinu, napríklad metoxyskupinu, etoxyskupinu alebo propoxyskupinu.

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

Všetky skupiny, ktoré sa vyskytujú viac ako raz sú rovnaké alebo rôzne, sú teda od seba nezávislé.

Vynález sa osobitne týka farmaceutických prostriedkov obsahujúcich nitrát a aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I-II, kde aspoň jeden zo symbolov má hore uvedený výhodný význam. Niektorými výhodnými skupinami zlúčenín všeobecného vzorca I-II sú nasledujúce zlúčeniny čiastkových vzorcov Ia až Ie, kde osobitne neuvedené symboly majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I-II, pričom však znamená vo všeobecných vzorcoch:

- Ia X skupinu R^4 , fenylovú alebo fenylmetylovú, pričom je každá táto skupina substituovaná skupinou COOH , COOA , CONH_2 , CONA_2 , CONHA alebo CN ;
- Ib R^1 a R^2 spolu dohromady skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami uhlíka, skupinu $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ alebo $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ a
- X skupinu R^4 , fenylovú alebo fenylmetylovú, pričom je každá táto skupina substituovaná skupinou COOH , COOA , CONH_2 , CONA_2 , CONHA alebo CN ;

- Ic R^1 a R^2 od seba nezávisle H, A, OA alebo Hal alebo
 R^1 a R^2 spolu dohromady skupinu alkylénovú s 3 až 5
atómami uhlíka, skupinu $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$
alebo $-O-CH_2-CH_2-O-$ a
X skupinu R^4 , fenylovú alebo fenylmetylovú, pri-
čom je každá táto skupina substituovaná skupi-
nou $COOH$, $COOA$, $CONH_2$, $CONA_2$, $CONHA$ alebo CN ;
- Id R^1 a R^2 od seba nezávisle H, A, OA alebo Hal alebo
 R^1 a R^2 spolu dohromady skupinu alkylénovú s 3 až 5
atómami uhlíka, skupinu $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$
alebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,
X skupinu alkylénovú s 2 až 5 atómami uhlíka, cy-
klohexylovú, fenylovú alebo fenylmetylovú, pri-
čom je každá táto skupina monosubstituovaná sku-
pinou R^7 ;
 R^7 skupinu $COOH$ alebo $COOA$,
A skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka a
Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu;
- Ie R^1 a R^2 od seba nezávisle H, A, OA alebo Hal alebo
 R^1 a R^2 spolu dohromady skupinu alkylénovú s 3 až 5
atómami uhlíka, skupinu $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$
alebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,
X skupinu alkylénovú s 2 až 5 atómami uhlíka, cy-
klohexylovú, fenylovú alebo fenylmetylovú, pri-
čom je každá táto skupina monosubstituovaná sku-
pinou R^7 ;
 R^7 skupinu $COOH$ alebo $COOA$,
A skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka,
Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu.

Vynález sa osobitne týka prostriedkov obsahujúcich 4-[4-
-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]-
cyklohexánkarboxylovú kyselinu a jej fyziologicky prijateľné

solí a/alebo solváty a aspoň jeden nitrát. Okrem voľnej kyseliny je výhodná jej etanolamínová soľ.

Prednosť sa venuje nitrátom zo súboru zahŕňajúceho pentaerytrityl tetranitrát, trinitrát, dinitrát a mononitrát, izosorbiddinitrát, izosorbiddinitrát a glyceroltrinitrát.

Osobitne výhodné nitráty sú volené zo súboru zahŕňajúceho pentaerytrityl tetranitrát, izosorbiddinitrát, izosorbiddinitrát a glyceroltrinitrát a predovšetkým je výhodný pentaerytrityl tetranitrát.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I-II a východiskové látky na ich prípravu sa pripravujú známymi spôsobmi, ktoré sú opísané v literatúre (napríklad v štandardných publikáciách ako je Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme Verlag, Stuttgart), a to za rekčných podmienok, ktoré sú pre menované reakcie známe a vhodné. Pritom sa môžu tiež používať známe, tu bližšie neopisované varianty.

V zlúčeninách všeobecného vzorca II-II alebo III majú R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X a n uvedený význam, predovšetkým hore uvedený výhodný význam.

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

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

Východiskové látky sa prípadne môžu tiež vytvárať in situ, to znamená, že sa z reakčnej zmesi neizolujú, ale reakčná zmes sa ihneď používa na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I-II. Inak je tiež možné vykonávať reakciu postupne.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II-II a III sú spravidla známe. Pokiaľ nie sú známe, môžu sa pripravovať známymi spôsobmi. Zlúčeniny všeobecného vzorca II sa môžu pripravovať spôsobmi opísanými v literatúre napríklad z tiofénových derivátov a z esterov alkylénkarboxylových kyselín substituovaných kyanoskupinou reakciou s oxychloridom fosforečným (Eur. J. Med. Chem. 23, str. 453, 1988).

Hydroxypyrimidíny sa pripravujú buď dehydrogenáciou zodpovedajúcich derivátov tetrahydrobenzotienopyrimidínu alebo cyklizáciou derivátov 2-aminobenzotiofén-3-karboxylovej kyseliny pri použití aldehydov alebo nitrilov, čo je bežné na prípravu derivátov pyrimidínu (napríklad Houben Weyl E9b/2).

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

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

Ako inertné rozpúšťadlá sú vhodné napríklad uhľovodíky ako hexán, petroléter, benzén, toluén alebo xylén; chlórované

uhľovodíky ako trichlóretylén, 1,2-dichlóretán alebo tetra-chlórmétán, chloroform alebo dichlórmétán; alkoholy ako metanol, etanol, izopropanol, n-propanol, n-butanol alebo terc-butanol; étery ako dietyléter, diizopropyléter, tetra-hydrofurán (THF) alebo dioxán; glykolétery ako etyléngly-kolmonometyléter alebo etylénglykolmonoetyléter, etylén-glykoldimetyléter (diglyme); ketóny ako acetón alebo buta-nón; amidy ako acetamid, dimetylacetamid, N-metylpyrolidón, dimetylformamid (DMF); nitrily ako acetonitril; sulfoxidy ako dimetylsulfoxid (DMSO); nitrozlučieniny ako nitrométán alebo nitrobenzén; estery ako etylacetát; alebo zmesi týchto rozpúšťa-diel.

Je tiež možné v zlučienine všeobecného vzorca I-II meniť skupinu symbolu X na inú skupinu symbolu X, napríklad tak, že sa esterová skupina alebo kyanoskupina hydrolyzuje na sku-pinu COOH. Esterová skupina sa môže napríklad hydroxidom sodným alebo hydroxidom draselným vo vode, v systéme voda-tetrahydro-furán alebo voda-dioxán zmydelňovať pri teplote 0 až 100°C. Karboxylové kyseliny sa môžu meniť na zodpovedajúce chloridy karboxylovej kyseliny napríklad použitím tionylchloridu a zí-skané chloridy sa môžu meniť na karboxamidy. Elimináciou vody sa z nich známym spôsobom získajú karbonitrily.

Kyselina všeobecného vzorca I-II sa môže zásadou meniť na príslušnú adičnú soľ pri použití zásady, napríklad reakciou ekvivalentného množstva kyseliny a zásady v inertnom rozpúš-ťadle, ako je napríklad etanol a následným odparením. Na túto reakciu prichádzajú do úvahy najmä zásady poskytujúce fyziolo-gicky prijateľné soli.

Tak sa môžu kyseliny všeobecného vzorca I-II meniť zása-dou (napríklad hydroxidom alebo uhľičitanom sodným alebo dra-selným) na zodpovedajúce kovové soli, najmä na soli s alkali-ckým kovom alebo s kovom alkalickéj zeminy alebo na zodpove-dajúce amóniové soli. Na túto reakciu prichádzajú do úvahy

najmä tiež organické zásady, poskytujúce fyziologicky prijateľné soli napríklad etanolamín.

Na druhej strane zásada všeobecného vzorca I-II sa môže kyselinou meniť na príslušnú adičnú soľ s kyselinou, napríklad reakciou ekvivalentného množstva zásady a kyseliny v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad etanol, a následným odparením rozpúšťadla. Na túto reakciu prichádzajú do úvahy predovšetkým kyseliny, ktoré poskytujú fyziologicky prijateľné soli. Môžu sa používať anorganické kyseliny, ako sú kyselina sírová, dusičná, halogenovodíkové kyseliny, ako chlorovodíková alebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, ako kyselina ortofosforečná, sulfamínová kyselina a organické kyseliny, najmä alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické alebo heterocyklické jednosýtné alebo niekoľkosýtné karboxylové, sulfónové alebo sírové kyseliny, ako sú kyselina mravčia, octová, propiónová, pivalová, dietyloctová, malónová, jantárová, pimelová, fumarová, maleínová, mliečna, vínna, jablčná, citrónová, glukónová, askorbová, nikotínová, izonikotínová, metánsulfónová, etánsulfónová, etándisulfónová, 2-hydroxyetánsulfónová, benzénsulfónová, p-toluénsulfónová, naftalénmonosulfónová a naftaléndisulfónová a laurylsírová kyselina. Soli s fyziologicky neprijateľnými kyselinami, napríklad pikráty, sa môžu používať na izoláciu a/alebo na čistenie zlúčenín všeobecného vzorca I-II.

Vynález sa ďalej týka farmaceutických prostriedkov obsahujúcich aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I-II a/alebo jej fyziologicky prijateľné soli, aspoň jeden nitrát a aspoň jeden excipient a/alebo pomocnú látku.

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

Tieto prostriedky podľa vynálezu sa môžu používať ako liečivá v humánnej a vo veterinárnej medicíne. Ako nosiče prichádzajú do úvahy anorganické alebo organické látky, ktoré sú vhodné na enterálne (napríklad orálne) alebo na parenterálne alebo topické podávanie a ktoré nereagujú so zlúčeninami všeobecného vzorca I, ako sú napríklad voda, rastlinné oleje, benzylalkoholy, alkylénglykoly, polyetylénglykoly, glycerol-triacetát, želatína, uhľohydráty, ako laktóza alebo škroby, stearát horečnatý, mastenec a vazelína. Na orálne použitie sa hodia najmä tablety, pilulky, potiahnuté tablety, kapsuly, prášky, granuláty, sirupy, šťavy alebo kvapky, na rektálne použitie čapíky, na parenterálne použitie roztoky, najmä olejové alebo vodné roztoky, ďalej suspenzie, emulzie alebo implantáty, na topické použitie masti, krémy alebo púdre. Zlúčeniny podľa vynálezu sa tiež môžu lyofilizovať a získané lyofilizáty sa môžu napríklad používať na prípravu vstrekovateľných prostriedkov. Prostriedky sa môžu sterilizovať a/alebo môžu obsahovať pomocné látky, ako sú klzné činidlá, konzervačné, stabilizačné činidlá a/alebo namáčadlá, emulgátory, soli na ovplyvnenie osmotického tlaku, tlmivé roztoky, farbivá, chuťové prísady a/alebo ešte jednu ďalšiu alebo ešte niekoľko ďalších účinných látok, ako sú napríklad vitamíny. Môžu sa podávať tiež ako nosové spreje.

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

Vynález sa tiež týka použitia farmaceutických prostriedkov na prípravu medikamentov na ošetrovanie vysokého pulmonár-

neho tlaku, zlyhania spôsobeného prekrvením srdca (CHF), chronickej obštruktívnej pulmonárnej choroby (COPD), hypertrofie alebo zlyhania pravej komory srdcovej dôsledkom pľúcneho ochorenia a/alebo dextrokardiálnej nedostatočnosti.

Vynález sa tiež týka najmä použitia farmaceutických prostriedkov obsahujúcich aspoň jeden inhibítor fosfodiesterázy V a aspoň jeden nitrát na prípravu medikamentov na ošetrovanie vysokého pulmonárneho tlaku, zlyhania spôsobeného prekrvením srdca (CHF), chronickej obštruktívnej pulmonárnej choroby (COPD), hypertrofie alebo zlyhania pravej komory srdcovej dôsledkom pľúcneho ochorenia a/alebo dextrokardiálnej nedostatočnosti.

Zložky nového farmaceutického prostriedku sa s výhodou podávajú v kombinácii. Môžu sa však podávať tiež jednotlivo v rovnaký čas alebo postupne.

Vynález sa tiež týka súpravy (kitu) obsahujúcej oddelené balenia

- (a) účinného množstva etanolamínovej soli 4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexánkarboxylovej kyseliny a
- (b) účinného množstva nitrátu.

Osobitne sa vynález týka súpravy (kitu) obsahujúcej oddelené balenia

- (a) účinného množstva etanolamínovej soli 4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexánkarboxylovej kyseliny a
- (b) účinného množstva nitrátu

na ošetrovanie vysokého pulmonárneho tlaku, zlyhania spôsobeného prekrvením srdca (CHF), chronickej obštruktívnej pulmonárnej choroby (COPD), hypertrofie alebo zlyhania pravej ko-

ovej dôsledkom pľúcneho ochorenia a/alebo dextro-
ej nedostatočnosti.

obsahuje vhodné kontajnery, ako sú škatulky, jedno-
aštičky, kartóny, vrecká alebo ampuly. Kit obsahuje
jednotlivé ampuly, pričom každá obsahuje účinné
etanolamínovej soli 4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzyl-
benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)cyklohexánkarboxylovej
y a nitrátu v rozpustenom alebo v lyofilizovanom stave.

nasledujúcich príkladoch praktického uskutočnenia sa
uvádzajú vždy v stupňoch Celsia. Výraz "spracovanie
m spôsobom" v nasledujúcich príkladoch znamená:

prípadne sa pridáva voda, prípadne podľa konštitúcie ko-
o produktu sa hodnota pH nastavuje na 2 až 10, reakčná
sa extrahuje etylacetátom alebo dichlórmetánom, vykonáva
delenie, vysušenie organickej fázy síranom sodným, odpa-
a čistenie chromatografiou na silikagéli a/alebo kryšta-
iou.

ová spektrometria (MS): EI (elektrónový náraz-ionizácia) M^+
FAB (bombardovanie rýchlymi ató-
mami) $(M+H)^+$

lady uskutočnenia vynálezu

lad 1

Metyl-3-(4-chlórbenzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)propio-
[pripraviteľný cyklizáciou metyl-2-amino-5,6,7,8-tetra-
bezotiofen-3-karboxylátu pri použití metyl-3-kyanopro-
nátu, dehydrogenáciou použitím síry a následnou chloráciou
použití systému oxychlorid fosforečný/dimetylamín] a 3-
chlór-4-metoxybenzylamín ("A") v N-metylpyrolidóne sa mieša
t hodín pri teplote 110°C. Rozpúšťadlo sa odstráni a zmes sa

spracuje obvyklým spôsobom za získania metyl-3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)propionátu v podobe bezfarebného oleja.

Obdobnou reakciou "A"

s metyl-2-(4-chlórbenzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)acetátom sa získa metyl-2-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]acetát.

Obdobnou reakciou 3,4-metyléndioxybenzylamínu

s metyl-3-(4-chlórbenzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)propionátom sa získa metyl-3-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)propionát.

Obdobnou reakciou "A"

s metyl-4-(4-chlórbenzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)butyrátom sa získa metyl-4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)butyrát.

Obdobnou reakciou 3,4-metyléndioxybenzylamínu

s metyl-4-(4-chlórbenzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)butyrátom sa získa metyl-4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)butyrát.

Obdobnou reakciou "A"

s metyl-5-(4-chlórbenzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)valerátom sa získa

metyl-5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)valerát.

Obdobnou reakciou 3,4-metyléndioxybenzylamínu s metyl-5-(4-chlórbenzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)valerátom sa získa metyl-5-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)valerát.

Obdobnou reakciou "A"

s metyl-7-(4-chlórbenzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)heptanoátom sa získa metyl-7-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)heptanoát.

Obdobnou reakciou 3,4-metyléndioxybenzylamínu

s metyl-7-(4-chlórbenzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)heptanoátom sa získa metyl-7-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl)heptanoát.

Obdobnou reakciou "A"

s metyl-2-[4-(4-chlórbenzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)cyklohexyl-1-yl]acetátom sa získa metyl-2-{4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexyl-1-yl}acetát.

Obdobnou reakciou 3,4-metyléndioxybenzylamínu

s metyl-2-[4-(4-chlórbenzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)cyklohexyl-1-yl]acetátom sa získa metyl-2-{4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexyl-1-yl}acetát.

Obdobnou reakciou benzylamínu

s metyl-3-(4-chlórbenzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)propionátom
sa získa

metyl-3-(4-benzylaminobenzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)-
propionát;

s metyl-4-(4-chlórbenzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)butyrátom
sa získa

metyl-4-(4-benzylaminobenzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]butyrát;

s metyl-5-(4-chlórbenzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)valerátom
sa získa

metyl-5-(4-benzylaminobenzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valerát.

Obdobnou reakciou "A"

s metyl-4-(4-chlórbenzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)cyklo-
hexánkarboxylátom sa získa

metyl-4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]cyklohexánkarboxylát;

a reakcia 3,4-metyléndioxybenzylamínu poskytuje

metyl-4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]cyklohexánkarboxylát.

Príklad 2

Metyl-3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)benzotieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propionát sa rozpustí v etylénglykol-
monometylétere, pridá sa 32% roztok hydroxidu sodného a zmes
sa mieša päť hodín pri teplote 110°C. Po pridaní 20% kyseliny
chlorovodíkovej sa zmes extrahuje dichlórmetánom. Pridaním
petroléteru sa získa 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)ben-
zotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propiónová kyselina s teplotou
topenia 218°C.

Vyzrážané kryštály sa rozpustia v izopropanole a pridá sa etanolamín. Vykryštalizovaním sa získa etanolamínová soľ 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propiónovej kyseliny.

Obdobne sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

kyselina 4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]maslová s teplotou topenia 225°C, a etanolamínová soľ s teplotou topenia 150°C;

kyselina 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valérová, s teplotou topenia 210°C, etanolamínová soľ s teplotou topenia 141°C;

hydrochlorid kyseliny 4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]maslovej s teplotou topenia 245°C.

Obdobne sa získajú z esterov uvedených v príklade 1 nasledujúce karboxylové kyseliny:

2-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]octová,

3-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propiónová,

5-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valérová,

7-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptánová,

7-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptánová,

2-{4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexyl-1-yl}octová,

2-{4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexyl-1-yl}octová,

3-(4-benzylaminobenzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)propiónová,

4-(4-benzylaminobenzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)maslová,

5-(4-benzylaminobenzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)valérová,

etanolamínová soľ kyseliny 4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexánkarboxylovej s teplotou topenia 167°C,

etanolamínová soľ kyseliny 4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexánkarboxylovej s teplotou topenia 143°C.

Príklad 3

Zmes 1,5 g metyl-4-(4-chlórbenzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)fenylkarboxylátu ("B"), pripraveného dehydrogenáciou zodpovedajúceho derivátu 5,6,7,8-tetrahydrobenztieno[2,3-d]pyrimidínu sírou, následnou chloráciou systémom oxychlorid fosforečný/dimetylamín a 1,5 g 3-chlór-4-metoxybenzylamínu v 20 ml N-metylpyrolidónu sa udržiava štyri hodiny na teplote 110°C. Po vychladnutí sa zmes spracuje obvyklým spôsobom, čím sa získa 2,6 g metyl-4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)[1]-benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]benzoátu s teplotou topenia 203 až 204°C.

Obdobne ako podľa príkladu 2 poskytuje 1,2 g esteru 1,0 g etanolamínovej soli kyseliny 4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-

[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]benzoovej s teplotou topenia 189 až 190°C.

Obdobne ako podľa príkladu 1 poskytuje "B" a 3,4-metyléndioxybenzylamín metyl-4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]benzoát a hydrolýzou esteru sa získa sodná soľ 4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]benzoovej kyseliny s teplotou topenia vyššou ako 260°C.

Obdobne sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

etanolamínová soľ kyseliny 4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]fenyloctovej s teplotou topenia 130°C a

etanolamínová soľ kyseliny 4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]fenyloctovej s teplotou topenia 202°C.

Príklad 4

Mieša sa 1 ekvivalent kyseliny 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propiónovej a 1,2 ekvivalentu tionylchloridu dve hodiny v dichlórmetáne. Rozpúšťadlo sa odstráni a získa sa 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)propionylchlorid. Produkt sa premiestni do vodného amoniaku, zmes sa mieša jednu hodinu a po obvyklom spracovaní sa získa 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)propiónamid.

Príklad 5

Rozpustí sa 1 ekvivalent dimetylformamidu a 1 ekvivalent oxalylchloridu v acetonitrile pri teplote 0°C. Pridá sa 1 ekvivalent 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]-

pyrimidin-2-yl)propiónamidu. Reakčná zmes sa mieša počas ďalšej jednej hodiny. Obvyklým spracovaním sa získa 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)propionitril.

Príklad 6

Reakciou zodpovedajúcich chlórpyrimidínových derivátov s 3,4-etyléndioxybenzylamínom obdobne ako podľa príkladu 1, 2 a 3 sa získajú nasledujúce karboxylové kyseliny:

4-[4-(3,4-etyléndioxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]maslová,

3-[4-(3,4-etyléndioxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propiónová,

5-[4-(3,4-etyléndioxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valérová,

7-[4-(3,4-etyléndioxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptánová,

2-{4-[4-(3,4-etyléndioxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexyl-1-yl}octová,

4-[4-(3,4-etyléndioxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexánkarboxylová,

4-[4-(3,4-etyléndioxybenzylamino)[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]benzoová s teplotou topenia 220 až 230°C (za rozkladu),

etanolamínová soľ kyseliny 4-[4-(3,4-etyléndioxybenzylamino)-[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]benzoovej s teplotou topenia 252°C,

4-[4-(3,4-etyléndioxybenzylamino)[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]fenyloctová,

Reakciou s 3,4-dichlórbenzylamínom sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

kyselina 4-[4-(3,4-dichlórbenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]maslová,

kyselina 3-[4-(3,4-dichlórbenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propiónová,

etanolamínová soľ kyseliny 5-[4-(3,4-dichlórbenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valérovej s teplotou topenia 160°C,

kyselina 7-[4-(3,4-dichlórbenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptánová,

kyselina 2-{4-[4-(3,4-dichlórbenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexyl-1-yl}octová,

kyselina 4-[4-(3,4-dichlórbenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexánkarboxylová,

kyselina 4-[4-(3,4-dichlórbenzylamino)[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]benzoová,

kyselina 4-[4-(3,4-dichlórbenzylamino)[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]fenyloctová.

Obdobne reakciou s 3-chlór-4-etoxybenzylamínom sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

kyselina 4-[4-(3-chlór-4-etoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]maslová,

kyselina 3-[4-(3-chlór-4-etoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]propiónová;

kyselina 5-[4-(3-chlór-4-etoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valérová,

kyselina 7-[4-(3-chlór-4-etoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]heptánová,

kyselina 2-{4-[4-(3-chlór-4-etoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexyl-1-yl}octová,

kyselina 4-[4-(3-chlór-4-etoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexánkarboxylová,

kyselina 4-[4-(3-chlór-4-etoxybenzylamino)[1]benzotieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]benzoová s teplotou topenia 185 až 187°C,

kyselina 4-[4-(3-chlór-4-etoxybenzylamino)[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]fenyloctová,

Obdobne reakciou s 3-chlór-4-izopropoxybenzylamínom sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

kyselina 4-[4-(3-chlór-4-izopropoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]maslová,

kyselina 3-[4-(3-chlór-4-izopropoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propiónová;

etanolamínová soľ kyseliny 5-[4-(3-chlór-4-izopropoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valérovej s teplotou topenia °C,

kyselina 7-[4-(3-chlór-4-izopropoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptánová,

kyselina 2-{4-[4-(3-chlór-4-izopropoxybenzylamino)benzotieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexyl-1-yl}octová,

kyselina 4-[4-(3-chlór-4-izopropoxybenzylamino)benzotieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexánkarboxylová,

kyselina 4-[4-(3-chlór-4-izopropoxybenzylamino)[1]benzotieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]benzoová s teplotou topenia 240 až 241°C,

kyselina 4-[4-(3-chlór-4-izopropoxybenzylamino)[1]benzotieno-
[2,3-d]pyrimidin-2-yl]fenyloctová.

Nasledujúce príklady bližšie objasňujú, nijak však neobme-
dzujú, farmaceutické prostriedky podľa vynálezu:

Príklad A: Injekčné ampulky

Roztok 100 g účinnej látky všeobecného vzorca I-II, 100 g nitrátu a 5 g dinatriumhydrogenfosfátu v 3 l dvakrát destilovanej vody sa nastaví 2n kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6,5, sterilne sa prefiltruje a plní sa do injekčných ampuliek, lyofilizuje sa za sterilných podmienok a ampulky sa ampulky uzatvoria. Každá injekčná ampulka obsahuje 5 mg účinnej látky.

Príklad B: Čapíky

Roztopí sa zmes 20 g účinnej látky všeobecného vzorca I-II a 20 g nitrátu so 100 g sójového lecitínu a 1400 g kakaového masla, vleje sa do formičiek a nechá sa vychladnúť. Každý čapík obsahuje 20 mg účinnej látky.

Príklad C: Roztok

Pripraví sa roztok 1 g účinnej látky všeobecného vzorca I-II, 1 g nitrátu, 9,38 g dihydrátu natriumdihydrogenfosfátu,

28,48 g dinátriumhydrogenfosfátu s 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkóniumchloridu v 940 ml dvakrát destilovanej vody. Hodnota pH roztoku sa upraví na 6,8, doplní sa na jeden liter a sterilizuje sa ožiarením. Tento roztok je možné používať vo forme očných kvapiek.

Príklad D: Masť

Zmieša sa 500 mg účinnej látky všeobecného vzorca I-II a 5000 g nitrátu s 99,5 g vazelíny za aseptických podmienok.

Príklad E: Tablety

Zo zmesi 1 kg účinnej látky všeobecného vzorca I-II, 1 kg nitrátu, 4 kg laktózy, 1,2 kg zemiakového škrobu, 0,2 kg mastenca a 0,1 kg stearátu horečnatého sa obvyklým spôsobom vylisujú tablety tak, že každá tableta obsahuje 10 mg účinnej látky.

Príklad F: Potiahnuté tablety

Obdobne ako podľa príkladu E sa vylisujú tablety, ktoré sa potom obvyklým spôsobom potiahnu povlakom zo sacharózy, zemiakového škrobu, mastenca, tragantu a farbiva.

Príklad G: Kapsuly

Znáмым spôsobom sa plnia do kapsúl z tvrdej želatíny 2 kg účinnej látky všeobecného vzorca I-II a 2 kg nitrátu tak, že každá kapsula obsahuje 20 mg účinnej látky.

Príklad H: Ampuly

Roztok 1 kg účinnej látky všeobecného vzorca I-II a 1 kg nitrátu v 60 l dvakrát destilovanej vody sa sterilne prefiltruje a plní sa do ampúl, lyofilizuje sa za sterilných pod-

mienok a ampuly sa sterilne uzatvoria. Každá ampula obsahuje 10 mg účinnej látky.

Príklad I: Inhalačný sprej

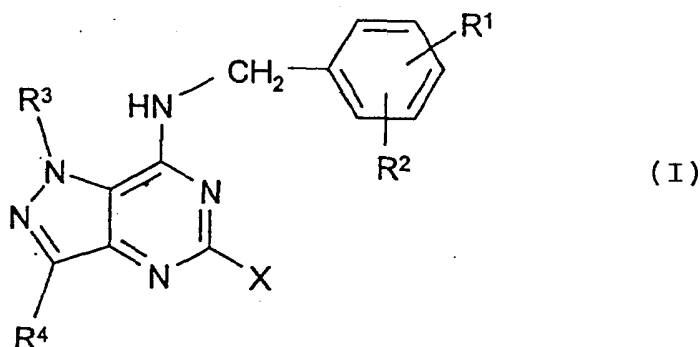
Rozpustí sa 14 g účinnej látky všeobecného vzorca I-II 14 g nitrátu v 10 ml izotonického roztoku chloridu sodného a plní sa do bežných obchodných nádob na striekanie s pumpovým mechanizmom. Roztok sa môže striekať do úst alebo do nosa. Každé vstrieknutie (približne 0,1 ml) zodpovedá dávke približne 0,14 mg.

Priemyselná využiteľnosť

Inhibítor fosfodiesterázy V a aspoň jeden nitrát na výrobu liečiv na ošetrovanie angíny, vysokého krvného tlaku, vysokého pulmonárneho tlaku, zlyhania spôsobeného prekrvením srdca, chronického pľúcneho obštruktívneho ochorenia, hypertrofie alebo zlyhania pravej komory dôsledkom pľúcneho ochorenia, dextrokardiatickej nedostatočnosti, aterosklerózy, stavov zahŕňajúcich znížený priechod srdcovými cievami, periférnych vaskulárnych chorôb, mŕtvic, bronchitídy, alergickej astmy, chronickej astmy, alergickej nádchy, glaukómu, dráždivého črevového syndrómu, nádorov, obličkovej nedostatočnosti a cirhózy pečene.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

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



kde znamená

R^1 , R^2 od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu A, OH, OA alebo atóm Hal, alebo

R^1 a R^2 spolu dohromady tiež skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami uhlíka, $-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ alebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,

R^3 a R^4 od seba nezávisle atóm vodíka alebo skupinu A,

X skupinu R^5 , R^6 alebo R^7 monosubstituovanú skupinou R^8 ,

R^5 lineárnu alebo rozvetvenú skupinu alkylénovú s 1 až 10 atómami uhlíka, v ktorej jedna alebo dve skupiny CH_2 môžu byť nahradené skupinou $-CH=CH-$, atómom kyslíka, síry alebo SO skupinou,

R^6 skupinu cykloalkyllovú alebo cykloalkylalkylénovú s 5 až 12 atómami uhlíka,

R^7 skupinu fenylovú alebo fenylmetylovú,

R⁸ skupinu COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂ alebo CN,
A alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu

a/alebo jej fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty a aspoň jeden nitrát na prípravu liečiv na ošetrovanie angíny, vysokého krvného tlaku, vysokého pulmonárneho tlaku, zlyhania spôsobeného prekrvením srdca (CHF), chronického pľúcneho obštruktívneho ochorenia (COPD), hypertrofie alebo zlyhania pravej komory dôsledkom pľúcneho ochorenia, dextrokardiatickej nedostatočnosti, aterosklerózy, stavov zahŕňajúcich znížený priechod srdcovými cievami, periférálnych vaskulárnych chorôb, mŕtvíc, bronchitídy, alergickej astmy, chronickej astmy, alergickej nádchy, glaukómu, dráždivého črevového syndrómu, nádorov, obličkovej nedostatočnosti a cirhózy pečene.

2. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu
všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde znamená

X skupinu R⁵, fenylovú alebo fenylmetylovú, ktorá je sub-
stituovaná skupinou COOH, COOA, CONH₂, CONA₂, CONHA
alebo CN.

3. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu
všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde znamená

R¹ a R² spolu dohromady skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami
uhlíka, skupinu -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- alebo
-O-CH₂-CH₂-O- a

X skupinu R⁵, fenylovú alebo fenylmetylovú, ktorá je
substituovaná skupinou COOH, COOA, CONH₂, CONA₂,
CONHA alebo CN.

4. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu
všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde znamená

R^1 a R^2 od seba nezávisle H, A, OH, OA alebo Hal alebo
 R^1 a R^2 spolu dohromady skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami
uhlíka, skupinu $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ alebo
 $-O-CH_2-CH_2-O-$ a
X skupinu R^5 , fenylovú alebo fenylmetylovú, ktorá je
substituovaná skupinou COOH, COOA, $CONH_2$, $CONA_2$,
CONHA alebo CN.

5. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu
všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde znamená

R^1 a R^2 od seba nezávisle H, A, OH, OA alebo Hal, alebo
 R^1 a R^2 spolu dohromady skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami
uhlíka, skupinu $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ alebo
 $-O-CH_2-CH_2-O-$,
X skupinu alkenylénovú s 2 až 5 atómami uhlíka, cyklo-
hexylovú, fenylovú alebo fenylmetylovú, ktoré sú
monosubstituované skupinou R^8 ,
 R^3 alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,
 R^4 alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,
 R^8 skupinu COOH alebo COOA,
A alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a
Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu.

6. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu
všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde znamená

R^1 a R^2 od seba nezávisle H, A, OH, OA alebo Hal, alebo
 R^1 a R^2 spolu dohromady skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami

- uhlíka, skupinu $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ alebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,
- R^3 alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,
- R^4 alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,
- X skupinu $-(CH_2)_2-R^8$, v ktorej je jedna metylénová skupina prípadne nahradená atómom kyslíka alebo skupinu 4- R^8 -cyklohexylovú, 4- R^8 -fenylovú alebo 4-(R^8 -metyl)fenylovú a
- R^8 skupinu COOH alebo COOA.

7. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu
podľa nároku 1 všeobecného vzorca I zo súboru zahŕňajúceho

- (a) 5-[7-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]pentánovú kyselinu,
- (b) 4-[7-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]benzoovú kyselinu,
- (c) 4-[7-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]maslovú kyselinu,
- (d) 5-[7-(benzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]pentánovú kyselinu,
- (e) [7-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmetoxy]octovú kyselinu.

8. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje etanolamínovú soľ
[7-(3-chlór-4-metoxibenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmetoxy]octovej kyseliny.

9. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1 až 8, v y -
z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje nitrát volený zo
súboru zahŕňajúceho pentaerytrityl tetranitrát, trinitrát, di-
nitrát a mononitrát, izosorbidmononitrát, izosorbiddinitrát
a glyceroltrinitrát.

10. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 9, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje ako nitrát pentaerytrityl
tetranitrát, izosorbidmononitrát, izosorbiddinitrát alebo
glyceroltrinitrát.

11. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 10, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje ako nitrát pentaerytrityl
tetranitrát.

12. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1 až 11, v y -
z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje aspoň jeden exci-
pient a/alebo pomocnú látku.

13. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1 až 12 na
prípravu medikamentov na ošetrovanie vysokého pulmonárneho
tlaku, zlyhania spôsobeného prekrvením srdca (CHF), chronickej
obštruktívnej pulmonárnej choroby (COPD), hypertrofie alebo
zlyhania pravej komory srdcovej dôsledkom pľúcneho ochorenia
a/alebo dextrokardiálnej nedostatočnosti.

14. Súprava (kit), v y z n a č u j ú c a s a t ý m,
že obsahuje oddelená balenia

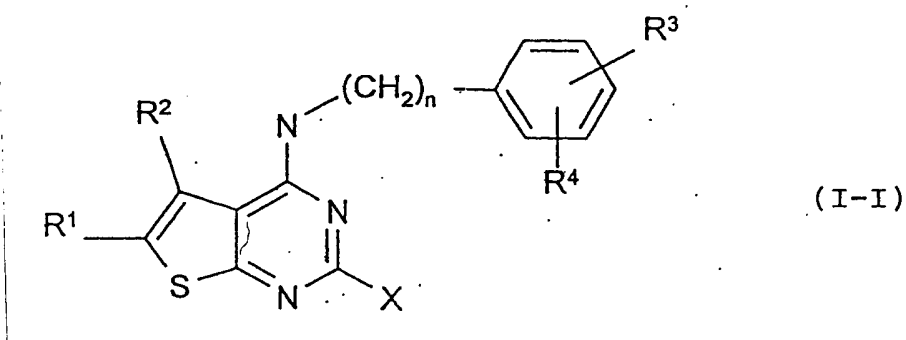
- (a) účinného množstva etanolamínovej soli [7-(3-chlór-4-met-
oxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyri-
midin-5-ylmetoxy]octovej kyseliny a
- (b) účinného množstva nitrátu.

15. Súprava (kit), v y z n a č u j ú c a s a t ý m,
že obsahuje oddelené balenia

- (a) účinného množstva etanolamínovej soli [7-(3-chlór-4-met-
oxybenzylamino)-1-metyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyri-
midin-5-ylmetoxy]octovej kyseliny a
- (b) účinného množstva nitrátu,
na ošetrovanie vysokého pulmonárneho tlaku, zlyhania spôsobené-
ho prekrvením srdca (CHF), chronickej obštruktívnej pulmonár-
nej choroby (COPD) a hypertrofie alebo zlyhania pravej komory

srdcovej dôsledkom pľúcneho ochorenia a/alebo dextrokardiálnej nedostatočnosti.

16. Farmaceutický prostriedok obsahujúci aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I-I



kde znamená

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

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

R^3 a R^4 od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu A, OA, OH alebo atóm Hal alebo

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

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

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

- R^6 cykloalkylalkylénovú skupinu s 6 až 12 atómami uhlíka,
 R^7 skupinu COOH , COOA , CONH_2 , CONHA , CON(A)_2 alebo CN ,
 A alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,
 Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu a
 m 1 alebo 2,
 n 0, 1, 2 alebo 3

a/alebo jej fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty a aspoň jeden nitrát na prípravu liečiv na ošetrovanie angíny, vysokého krvného tlaku, vysokého pulmonárneho tlaku, zlyhania spôsobeného prekrvením srdca (CHF), chronického pľúcneho obštruktívneho ochorenia (COPD), hypertrofie alebo zlyhania pravej komory dôsledkom pľúcneho ochorenia, dextrokardiatickej nedostatočnosti, aterosklerózy, stavov zahŕňajúcich znížený priechod srdcovými cievami, periférálnych vaskulárnych chorôb, mŕtvic, bronchitídy, alergickej astmy, chronickej astmy, alergickej nádchy, glaukómu, dráždivého črevového syndrómu, nádorov, obličkovej nedostatočnosti a cirhózy pečene.

17. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 16, v y z n a - č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I-I podľa nároku 16, kde znamená

X skupinu R^5 alebo R^6 , ktorá je substituovaná skupinou COOH alebo COOA .

18. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 16, v y z n a - č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I-I podľa nároku 16, kde znamená

- R^1 a R^2 od seba nezávisle H, A alebo Hal, pričom aspoň jeden zo symbolov R^1 a R^2 neznamená atóm vodíka,
 R^3 a R^4 spolu dohromady skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami uhlíka, skupinu $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ alebo $-O-CH_2-CH_2-O-$ a
X skupinu R^5 alebo R^6 , ktorá je substituovaná skupinou COOH alebo COOA.

19. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 16, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu
všeobecného vzorca I-I podľa nároku 16, kde znamená

- R^1 a R^2 od seba nezávisle H, A alebo Hal, pričom aspoň jeden zo symbolov R^1 a R^2 neznamená atóm vodíka,
 R^3 a R^4 od seba nezávisle H, A, OA alebo Hal,
 R^3 a R^4 spolu dohromady skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami uhlíka, skupinu $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ alebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,
X skupinu R^5 alebo R^6 , ktorá je substituovaná skupinou COOH alebo COOA a
n 1 alebo 2.

20. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 16, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu
všeobecného vzorca I-I podľa nároku 16, kde znamená

- R^1 a R^2 od seba nezávisle H, A alebo Hal, pričom aspoň jeden zo symbolov R^1 a R^2 neznamená atóm vodíka alebo
 R^1 a R^2 spolu dohromady alkylénovú skupinu s 3 až 5 atómami uhlíka,
 R^3 a R^4 od seba nezávisle H, A, OA alebo Hal alebo
 R^3 a R^4 spolu dohromady skupinu $-O-CH_2-O-$,
X skupinu R^5 ktorá je monosubstituovaná skupinou R^7 ,
 R^5 lineárnu alebo rozvetvenú alkylénovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka alebo skupinu $-C_6H_4-CH_2-$,

R ⁷	skupinu COOH alebo COOA,
A	skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka,
Hal	atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,
m	1 a
n	1 alebo 2.

21. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 16, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu
všeobecného vzorca I-I podľa nároku 16, kde znamená

R ¹ a R ²	od seba nezávisle H, A alebo Hal, pričom aspoň jeden zo symbolov R ¹ a R ² neznamená atóm vodíka, alebo
R ¹ a R ²	spolu dohromady alkylénovú skupinu s 3 až 5 atómami uhlíka,
R ³ a R ⁴	od seba nezávisle H, A, OA, OH alebo Hal alebo
R ³ a R ⁴	skupinu -O-CH ₂ -O-,
X	skupinu R ⁵ ktorá je monosubstituovaná skupinou R ⁷ ,
R ⁵	lineárnu alebo rozvetvenú alkylénovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka alebo skupinu -C ₆ H ₄ -CH ₂ -,
R ⁷	skupinu COOH alebo COOA,
A	skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka,
Hal	atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,
m	1 a
n	1 alebo 2.

22. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 16, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu
všeobecného vzorca I-I podľa nároku 16 zo súboru zahŕňajúceho

- (a) 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-
benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propiónovú kyselinu,
- (b) 4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-
benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]maslovú kyselinu,
- (c) 7-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-
benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptánovú kyselinu,

- (d) 7-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptánovú kyselinu,
- (e) 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]-benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valérovú kyselinu,
- (f) 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-6-metyltieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valérovú kyselinu,
- (g) 4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-6-metyltieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]maslovú kyselinu,
- (h) 4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-6-metyltieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]maslovú kyselinu,
- (i) 2-{4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexyl-1-yl}-octovú kyselinu,
- (k) 5-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)-6-metyltieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valérovú kyselinu.

23. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 16, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje etanolamínovú soľ 5-[4-
-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzo-
tieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valérovej kyseliny.

24. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 16 až 23,
v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že nitrát je zvolený zo
súboru zahŕňajúceho pentaerytrityl tetranitrát, trinitrát,
dinitrát a mononitrát, izosorbidmononitrát, izosorbiddinitrát
a glyceroltrinitrát.

25. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 24, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje ako nitrát pentaerytrityl
tetranitrát, izosorbidmononitrát, izosorbiddinitrát alebo
glyceroltrinitrát.

26. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 25, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje ako nitrát pentaerytri-
tyl tetranitrát.

27. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 16 až 26, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje aspoň jeden excipient a/alebo pomocnú látku.

28. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 16 až 27 na prípravu medikamentov na ošetrovanie vysokého pulmonárneho tlaku, zlyhania spôsobeného prekrvením srdca (CHF), chronickej obštruktívnej pulmonárnej choroby (COPD), hypertrofie alebo zlyhania pravej komory srdcovej dôsledkom pľúcneho ochorenia a/alebo dextrokardiálnej nedostatočnosti.

29. Súprava (kit), v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje oddelené balenia

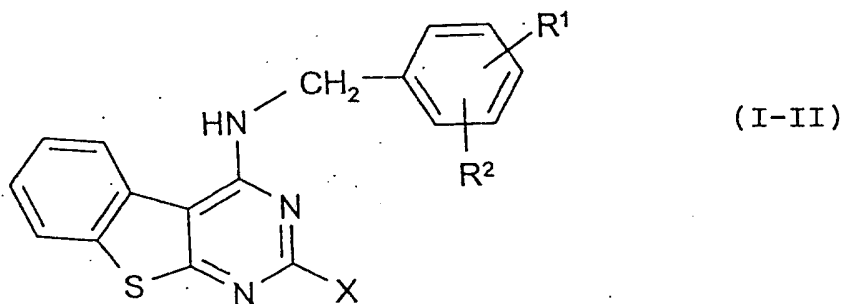
- (a) účinného množstva etanolamínovej soli 5-[4-(3-chlór-4-met-oxybenzylamino)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzotieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]valérovej kyseliny a
- (b) účinného množstva nitrátu.

30. Súprava (kit), v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje oddelené balenia

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

na ošetrovanie vysokého pulmonárneho tlaku, zlyhania spôsobeného prekrvením srdca (CHF), chronickej obštruktívnej pulmonárnej choroby (COPD) a hypertrofie alebo zlyhania pravej komory srdcovej dôsledkom pľúcneho ochorenia a/alebo dextrokardiálnej nedostatočnosti.

31. Farmaceutický prostriedok obsahujúci aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I-II



kde znamená

R^1 , R^2 od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu A, OH, OA alebo atóm Hal, alebo

R^1 a R^2 spolu dohromady tiež skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami uhlíka, $-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ alebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,

X skupinu R^4 , R^5 alebo R^6 monosubstituovanú skupinou R^7 ,

R^4 lineárnu alebo rozvetvenú skupinu alkylénovú s 1 až 10 atómami uhlíka, v ktorej jedna alebo dve skupiny CH_2 môžu byť nahradené skupinou $-CH=CH-$,

R^5 skupinu cykloalkylovú alebo cykloalkylalkylénovú s 5 až 12 atómami uhlíka,

R^6 skupinu fenylovú alebo fenylmetylovú,

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

A alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu

a/alebo jej fyziologicky prijateľné soli a/alebo solváty a aspoň jeden nitrát na prípravu liečiv na ošetrovanie angíny, vysokého krvného tlaku, vysokého pulmonárneho tlaku, zlyhania

spôsobeného prekrvením srdca (CHF), chronického pľúcneho obštruktívneho ochorenia (COPD), hypertrofie alebo zlyhania pravej komory dôsledkom pľúcneho ochorenia, dextrokardiatickej nedostatočnosti, aterosklerózy, stavov zahŕňajúcich znížený priechod srdcovými cievami, periférálnych vaskulárnych chorôb, mŕtvíc, bronchitídy, alergickej astmy, chronickej astmy, alergickej nádchy, glaukómu, dráždivého črevového syndrómu, nádorov, obličkovej nedostatočnosti a cirhózy pečene.

32. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 31, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu
všeobecného vzorca I-II podľa nároku 31, kde znamená

X skupinu R^4 , fenylovú alebo fenylmetylovú, pričom je
každá substituovaná skupinou COOH, COOA, $CONH_2$, $CONA_2$,
CONHA alebo CN.

33. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 31, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu
všeobecného vzorca I-II podľa nároku 31, kde znamená

R^1 , R^2 spolu dohromady skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami
uhlíka, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ alebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,
X skupinu R^4 , fenylovú alebo fenylmetylovú, pričom je
každá substituovaná skupinou COOH, COOA, $CONH_2$, $CONA_2$,
CONHA alebo CN.

34. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 31, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu
všeobecného vzorca I-II podľa nároku 31, kde znamená

R^1 , R^2 od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu A, OA alebo atóm
Hal,
 R^1 , R^2 spolu dohromady skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami
uhlíka, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ alebo $-O-CH_2-CH_2-O-$,

X skupinu R^4 , fenylovú alebo fenylmetylovú, pričom je každá substituovaná skupinou COOH, COOA, CONH₂, CONA₂, CONHA alebo CN.

35. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 31, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu
všeobecného vzorca I-II podľa nároku 31, kde znamená

R^1, R^2 od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu A, OA alebo atóm
Hal,
 R^1, R^2 spolu dohromady skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami
uhlíka, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- alebo -O-CH₂-CH₂-O-,
X skupinu alkylénovú s 2 až 5 atómami uhlíka, cyklohexy-
lovú, fenylovú alebo fenylmetylovú, pričom je každá
monosubstituovaná skupinou R^7 ,
 R^7 skupinu COOH alebo COOA,
A alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,
Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu.

36. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 31, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu
všeobecného vzorca I-II podľa nároku 31, kde znamená

R^1, R^2 od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu A, OA alebo
atóm Hal,
 R^1, R^2 spolu dohromady skupinu alkylénovú s 3 až 5 atómami
uhlíka, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- alebo -O-CH₂-CH₂-O-,
X skupinu alkylénovú s 2 až 5 atómami uhlíka, cyklohexy-
lovú, fenylovú alebo fenylmetylovú, pričom je každá
monosubstituovaná skupinou R^7 ,
 R^7 skupinu COOH alebo COOA,
A alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,
Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu.

37. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 31, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje aspoň jednu zlúčeninu

všeobecného vzorca I-II podľa nároku 31 volenú zo súboru zahrňajúceho

- (a) 3-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)benzo[4,5]tieno-[2,3-d]pyrimidin-2-yl]propiónovú kyselinu,
- (b) 4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)benzo[4,5]tieno-[2,3-d]pyrimidin-2-yl]maslovú kyselinu,
- (c) 7-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)benzo[4,5]tieno-[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptánovú kyselinu,
- (d) 7-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)benzo[4,5]tieno-[2,3-d]pyrimidin-2-yl]heptánovú kyselinu,
- (e) 5-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)benzo[4,5]tieno-[2,3-d]pyrimidin-2-yl]valérovú kyselinu,
- (f) 2-{4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)benzo[4,5]tieno-[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexyl-1-yl}octovú kyselinu,
- (g) 4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)benzo[4,5]tieno-[2,3-d]pyrimidin-2-yl]cyklohexánkarboxylovú kyselinu,
- (h) 4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)benzo[4,5]tieno-[2,3-d]pyrimidin-2-yl]benzoovú kyselinu,
- (i) 4-[4-(3,4-metyléndioxybenzylamino)benzo[4,5]tieno-[2,3-d]pyrimidin-2-yl]fenyloctovú kyselinu,
- (j) 4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]-pyrimidin-2-yl]cyklohexánkarboxylovú kyselinu.

38. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 31, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje etanolamínovú soľ kyse-
liny 4-[4-(3-chlór-4-metoxybenzylamino)benzotieno[2,3-d]-
pyrimidin-2-yl]cyklohexánkarboxylovej kyseliny.

39. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 31 až 38, v y -
z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje nitrát volený zo
súboru zahrňajúceho pentaerytrityl tetranitrát, trinitrát,
dinitrát a mononitrát, izosorbidmononitrát, izosorbiddinitrát
a glyceroltrinitrát.

40. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 39, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje ako nitrát pentaerytri-
tyl tetranitrát, izosorbidmononitrát, izosorbiddinitrát alebo
glyceroltrinitrát.

41. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 40, v y z n a -
č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje ako nitrát pentaerytri-
tyl tetranitrát.

42. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 31 až 41,
v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje aspoň jeden
excipient a/alebo pomocnú látku.

43. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 31 až 42 na
prípravu medikamentov na ošetrovanie vysokého pulmonárneho
tlaku, zlyhania spôsobeného prekrvením srdca (CHF), chronickej
obštruktívnej pulmonárnej choroby (COPD), hypertrofie alebo
zlyhania pravej komory srdcovej dôsledkom pľúcneho ochorenia
a/alebo dextrokardiálnej nedostatočnosti.