

**Tienopirimidineket és trombózisellenes szereket, kalcium
antagonistákat, prosztaglandinokat vagy prosztaglandin
származékokat tartalmazó gyógyszerkészítmények**

K I V O N A T

A találmány tárgyát gyógyszerkészítmény képezi, ami legalább egy foszfodiészteráz V inhibitort és/vagy ennek gyógyászatilag elfogadható sóit és/vagy szolvátjait, valamint legalább egy trombózisellenes szert tartalmaz.

A találmány további tárgyai azok a gyógyszerkészítmények, amelyek tartalmaznak legalább egy (I) általános képletű vegyületet, ahol a képletben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, OA, OH vagy Hal,

R^1 és R^2 jelentése együtt 3-5 szénatomos alkilénecsoprt, $-O-CH_2-$, $-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ vagy $-O-CH_2-CH_2-O-$ csoport,

X jelentése R^4 , R^5 vagy R^6 , amelyek mindegyike R^7 csoporttal monoszubsztituált,

R^4 jelentése lineáris vagy elágazó láncú 1-10 szénatomos alkilénecsoprt, amelyben egy vagy két CH_2 -csoportot $-CH=CH-$ csoport helyettesíthet,

R^5 jelentése 5-12 szénatomos cikloalkil- vagy cikloalkilalkilénecsoprt;

R^6 jelentése fenil- vagy fenilmetilcsoport,

R^7 jelentése $COOH$, $COOA$, $CONH_2$, $CONHA$, $CON(A)_2$ vagy CN csoport;

A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;

Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom;

és/vagy ennek fiziológiailag elfogadható sóit és/vagy szolvátjait és

a) legalább egy trombózisellenes szert, vagy

b) legalább egy kalcium antagonistát vagy

c) legalább egy prosztaglandint vagy prosztaglandin-származékot.

A találmány további tárgya a fenti gyógyszerkészítmény alkalmazása angina, magas vérnyomás, fokozott kisvérköri nyomás, vértolulósos szívelégtelenség (CHF), krónikus elzáródásos tüdőbetegség (COPD), cor pulmonale, dextrokardiális elégtelenség, ateroszklerózis, szív-véredények lecsökkent nyitottságával együtt járó állapotok, perifériális érbetegségek, stroke, bronchitis, allergiás asztma, krónikus asztma, allergiás nátha, zöldhályog, irritábilis bél szindróma, tumor, veseelégtelenség, máj cirrhosis és női szexuális diszfunkció kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására, valamint (a) hatásos mennyiségű 4-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]ciklohexánkarbonsav etanolaminsó és (b) hatásos mennyiségű tromboziséellenes szer vagy legalább egy kalcium antagonistá vagy legalább egy prosztaglandin vagy prosztaglandin-származék egymástól elkülönített egységeit tartalmazó kit.

Jellemezés: (1)

Kon. And

**Tienopirimidineket és trombózisellenes szereket, kalcium
antagonistákat, prosztaglandinokat vagy prosztaglandin száрма-
zékokat tartalmazó gyógyszerkészítmények**

- 5 A találmány tárgyát gyógyszerkészítmény képezi, amely legalább egy foszfodiészteráz V inhibitort és/vagy fiziológiailag elfogadható sóját és/vagy szolvátját, valamint legalább egy trombózis ellenes szert tartalmaz.
- A találmány további tárgya gyógyszerkészítmény, amely
- 10 legalább egy (I) általános képletű vegyületet tartalmaz, ahol a képletben
- R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, OA, OH vagy Hal,
- R^1 és R^2 jelentése együtt 3-5 szénatomos alkiléncsoport, -O-CH₂-
- 15 -CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -O-CH₂-O- vagy -O-CH₂-CH₂-O- csoport,
- X jelentése R^4 , R^5 vagy R^6 , amelyek mindegyike R^7 csoporttal monoszubsztituált,
- R^4 jelentése lineáris vagy elágazó láncú 1-10 szénatomos alkiléncsoport, amelyben egy vagy két CH₂-csoportot -CH=CH-csoport
- 20 helyettesíthet,
- R^5 jelentése 5-12 szénatomos cikloalkil- vagy cikloalkilalkiléncsoport;
- R^6 jelentése fenil- vagy fenilmetilcsoport,
- R^7 jelentése COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂ vagy CN
- 25 csoport;
- A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom;
- és/vagy ennek fiziológiailag elfogadható sóját és/vagy szolvátját és
- a) legalább egy trombózisellenes szert, vagy
- 30 b) legalább egy kalcium antagonistát vagy



c) legalább egy prosztaglandint vagy prosztaglandin-származékot tartalmaz.

A találmány vonatkozik ezen kívül a gyógyszerkészítmény alkalmazására angina, magas vérnyomás, fokozott kisvérköri nyomás, 5 vértolulások szívelégtelenség (CHF), krónikus elzáródásos tüdőbetegség (COPD), cor pulmonale, dextrokardiális elégtelenség, ateroszklerózis, szív-véredények lecsökkent nyitottságával együtt járó állapotok, perifériális érbetegségek, stroke, bronchitis, allergiás asztma, krónikus asztma, allergiás nátha, zöldhályog, irritábilis bél szindróma, tumor, veseelégtelenség, máj cirrhosis és női szexuális 10 diszfunkció kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására.

A WO 00/15639 számú közzétételi iratban ismertetnek foszfodiészteráz V (PDE V) inhibitorokat egy második hatóanyaggal együtt tartalmazó gyógyszerkészítményeket.

15 A (I) általános képletű vegyületeket a WO 99/55708 számú közzétételi iratban ismertetik.

Pirimidin-származékokat például az EP 201 188 számú irat és a WO 93/06104 számú irat ismertet.

20 A PDE-V inhibitorok alkalmazását pedig például a WO 94/28902 számú iratban ismertetik.

A WO 00/15639 számú közzétételi iratban foszfodiészteráz V (PDE V) inhibitorokat és ezzel együtt kalcium antagonistákat (=kalcium csatorna blokkolók) tartalmazó gyógyszerkészítményeket ismertetnek.

25 A WO 00/15639 és a WO 00/15228 számú közzétételi iratokban más foszfodiészteráz V (PDE V) inhibitorokat és ezzel együtt prosztaglandin vagy prosztaglandin-származékokat tartalmazó gyógyszerkészítményeket ismertetnek.

30 A foszfodiészteráz IV vagy V inhibitorok alkalmazását prosztaglandinokkal vagy prosztaglandin származékokkal együtt erekciós diszfunkció kezelésére a WO 99/21558 számú irat ismerteti.

R. T. Schermuly és munkatársai [American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, **160**, 1500-1506 (1999.)] ae-



roszol formájú proszttaglandin I₂ (PGI₂) terápiás hatását ismertetik szisztémás PDE inhibitorokkal, előnyösen kétszeresen szelektív PDE III/PDE IV inhibitorokkal, kis dózisban akut és krónikus fokozott kisvérköri nyomás kezelésére.

- 5 R. Shermuly és munkatársai [Pneumologie, **54**, Suppl. 1., S42 (2000.)] a PDE-V inhibíciójának hatását írják le a prosztaciklin-kiváltotta ér relaxációra pulmonáris hipertónia esetén.

A találmány célja az volt, hogy új gyógyszereket szolgáltatson gyógyszerkészítmény formájában, melyek jobb tulajdonságokkal rendelkeznek, mint az ismert gyógyszerkészítmények, és ezekkel azonos
10 célokra alkalmazhatók.

A találmány célját új készítmények kifejlesztésével tudtuk elérni.

- A (I) általános képletű vegyületek és ezek sói különösen értékes gyógyászati tulajdonságokkal rendelkeznek, és jó az elviselhetőségük.
15 Ezek különösen kiemelkedők a specifikus cGMP foszfodiészteráz (PDE V) specifikus inhibíciójával kapcsolatban.

cGMP foszfodiészteráz inhibeáló aktivitással rendelkező kinazolinokat leírtak például a J. Med. Chem., **36**, 3765 (1993) és ugyanitt a **37**, 2106 (1994) számban.

- 20 A (I) általános képletű vegyületek biológiai aktivitását például a WO 93/06104 számú közzétételi iratban ismertetett módszerrel lehet meghatározni. A találmány szerinti vegyületek aktivitását cGMP és cAMP foszfodiészterázra meg lehet határozni ezek IC₅₀ értékének (az az inhibitor koncentráció, amely az enzim aktivitás 50%-os gátlásához
25 szükséges) mérésével. A meghatározást ismert módszerekkel izolált enzimeken lehet végrehajtani (lásd például W. J. Thompson és munkatársai: Biochem., **10**, 311 (1971)).

- A kísérletet a W. J. Thompson és M. M. Appleman [Biochem., **18**, 5228 (1979)] által ismertetett módosított batch módszerrel lehet
30 elvégezni.



A vegyületek ezért alkalmasak a kardiovaszkuláris rendszer, de különösen a szívelégtelenség kezelésére és impotencia (erekciós diszfunkció) kezelésére és/vagy gyógyítására.

Szubsztituált pirazolopirimidinonok alkalmazását impotencia kezelésére például a WO 94/28902 számú közzétételi iratban ismertetik.

A vegyületek hatásos inhibitorai a fenilefrin-okozta kontrakciónak a corpus cavernosum készítményekben nyulakban. Ezt a biológiai hatást be lehet mutatni például F. Holmquist és munkatársai [J. Urol., **150**, 1310-1315 (1993)] által ismertetett eljárással. A kontrakció inhíbeálása mutatja a találmány szerinti vegyületek hatásosságát impotencia kezelésében és/vagy terápiájában.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények hatásosságát különösen fokozott kisvérköri nyomás (pulmonáris hipertenzió) kezelésében be lehetett mutatni azzal a módszerrel, amelyet E. Braunwald ír le a Heart Disease 5. kiadásában [WB Saunders Company, 1997, 6. fejezet: Kardiális katéterezés, 177-200].

A (I) általános képletű vegyületeket gyógyszerek hatóanyagaként lehet alkalmazni humán vagy állatgyógyászatban. Ezeket ezen kívül intermediereként is lehet alkalmazni további hatóanyagok előállítására.

A (I) általános képletű vegyületeket és ezek sóit olyan eljárással lehet előállítani, melyben

a) egy (II) általános képletű vegyületet - ahol a képletben X jelentése a fentiekben megadottal azonos és L jelentése klóratom, brómatom, hidroxilcsoport, SCH₃ vagy reaktív észterezett OH-csoport -

reagáltatunk egy (III) általános képletű vegyülettel - ahol a képletben R¹ és R² jelentése a fentiekben megadottakkal azonos - vagy

b) egy a (I) általános képletben jelenlévő X csoportot egy másik X csoporttá alakítunk például egy észtercsoportnak a karbonsav-csoporttá történő hidrolízisével vagy egy karbonsavcsoportnak egy amidcsoporttá vagy cianocsoporttá alakításával,

és/vagy egy (I) általános képletű vegyületet sójává alakítunk.



A találmány vonatkozik természetesen az összes optikailag aktív forma (sztereoizomerek), enantiomerek, racemátok, diasztereomerek, valamint a vegyületek hidrátjainak és szolvátjainak alkalmazására is.

5 A (I) általános képletű vegyületek szolvátjai alatt egy olyan adduktot értünk, amely a (I) általános képletű vegyület és egy inert oldószer molekula egyesülésével jön létre, a vonzóerő következtében. Szolvátokhoz tartoznak például a monohidrátok vagy a dihidrátok vagy az alkoxidok.

10 A fentiekben, illetve a továbbiakban az R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X és L jelölések értelme azonos a (I), (II) és (III) képlet definíciójában megadottakkal, amennyiben kifejezetten nem adunk ettől eltérő definíciót.

Az A alkilcsoport 1-6 szénatomot tartalmaz.

15 A fenti képletekben az alkilcsoport előnyösen nem elágazó, és 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6 szénatomot tartalmaz, jelentése előnyösen metil-, etil- vagy propilcsoport, valamint előnyösen izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil- vagy terc-butil-csoport, de jelenthet n-pentil-, neopentil-, izopentil- vagy hexilcsoportot is.

20 X jelentése R^4 , R^5 vagy R^6 általános képletű csoport, amely egy R^7 csoporttal van monoszubsztituálva.

25 R^4 jelentése lineáris vagy elágazó láncú 1-10 szénatomos alkilén-csoport, amely előnyösen például metilén-, etilén-, propilén-, izopropilén-, butilén-, izobutilén-, szek-butilén-, pentilén-, 1-, 2- vagy 3-metilbutilén-, 1,1-, 1,2- vagy 2,2-dimetil-propilén-, 1-etil-propilén-, hexilén-, 1-, 2-, 3- vagy 4-metil-pentilén-, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- vagy 3,3-dimetil-butilén-, 1- vagy 2-etilbutilén-, 1-etil-1-metilpropilén-, 1-etil-2-metilpropilén-, 1,1,2- vagy 1,2,2-trimetilpropilén-csoport, lineáris vagy elágazó láncú heptilén-, oktilén-, nonilén- vagy decilén-csoport.

30 R^5 továbbá például but-2-enilén-csoportot vagy hex-3-enilén-csoportot is jelenthet. R^5 jelentése különösen előnyösen etilén-, propilén- vagy butilén-csoport.



Az R^5 csoport jelentése 5-12 szénatomos cikloalkilalkilén-csoport, előnyösen például ciklopentilmetilén-, ciklohexilmetilén-, ciklohexiletilén-, ciklohexilpropilén- vagy ciklohexilbutilén-csoport.

R^5 jelentése alternatív esetben cikloalkilcsoport, előnyösen 5-7 szénatomos cikloalkilcsoport. A cikloalkilcsoport például ciklopentil-, ciklohexil- vagy cikloheptilcsoport lehet.

Hal jelentése előnyösen fluoratom, klóratom vagy brómatom, de jelenthet jódatomot is.

Az R^1 és R^2 csoportok lehetnek azonosak vagy különbözőek, és jelentésük előnyösen 3- vagy 4-helyzetben levő szubsztituens a fenil-csoporton. Így ezek egymástól függetlenül jelenthetnek egy vagy több csoportot a hidrogénatom, hidroxilcsoport, alkilcsoport, fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom közül, vagy együtt jelenthetnek egy alkilén-csoportot, mint például propilén-, butilén- vagy pentilén-csoportot, valamint továbbá etilénoxi-, metiléndioxi- vagy etiléndioxicsoportot. Ezek előnyösen minden esetben alkoxicssoportot jelentenek, például metoxicssoportot, etoxicssoportot vagy propoxicssoportot.

Az R^7 csoport előnyösen például COOH , COOCH_3 , COOC_2H_5 , CONH_2 , $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, CONHCH_3 vagy CN csoport.

Az egész találmány értelmezésében az egynél többször előforduló csoportok azonosak vagy különbözők lehetnek, azaz ezek egymástól függetlenül választhatók meg.

A trombózis ellenes szerekbe beletartoznak az úgynevezett anti-koagulánsok is, valamint a vérlemezke aggregáció inhibitorok (trombocita aggregáció inhibitorok).

A találmány részletesebben olyan gyógyszerkészítményre vonatkozik, melyek egy trombózis ellenes szert, egy kalcium antagonistát vagy egy prosztaglandint vagy prosztaglandin-származékot és legalább egy (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak, ahol legalább egy csoport jelentése valamelyik a fentiekben definiált előnyös jelentés. A vegyületek bizonyos előnyös csoportjait az alábbi (Ia)-(Ie)



alképletekkel írhatjuk le, melyek megfelelnek a (I) általános képletnek, de ahol

a (Ia) képletben X jelentése R^4 , fenil- vagy fenilmetilcsoport, amelyek mindegyike COOH , COOA , CONH_2 , CONA_2 , CONHA vagy CN csoporttal van helyettesítve;

az (Ib) képletben R^1 és R^2 jelentése együtt 3-5 szénatomos alkilénecssoport, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ vagy $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ csoport,

X jelentése R^4 , fenil- vagy fenilmetilcsoport, amelyek mindegyike COOH , COOA , CONH_2 , CONA_2 , CONHA vagy CN csoporttal van helyettesítve;

az (Ic) képletben R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, OA vagy Hal csoport, vagy

R^1 és R^2 jelentése együtt egy 3-5 szénatomos alkilénecssoport, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ vagy $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ általános képletű csoport,

X jelentése R^4 , fenil- vagy fenilmetilcsoport, amelyek mindegyike COOH , COOA , CONH_2 , CONA_2 , CONHA vagy CN csoporttal van helyettesítve;

az (Id) képletben R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, OA vagy Hal, vagy

R^1 és R^2 jelentése együtt 3-5 szénatomos alkilénecssoport, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ vagy $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ általános képletű csoport,

X jelentése 2-5 szénatomos alkilénecssoport, ciklohexil-, fenil- vagy fenilmetilcsoport, amelyek mindegyike R^7 csoporttal monoszubsztituált,

R^7 jelentése COOH vagy COOA csoport;

- A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom;
- az (Ie) képletben R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, OH, OA vagy Hal, vagy
- R^1 és R^2 jelentése együtt 3-5 szénatomos alkilén-csoport, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ vagy $-O-CH_2-CH_2-O-$ általános képletű csoport,
- X jelentése 2-5 szénatomos alkilén-csoport, ciklohexil-, fenil- vagy fenilmetilcsoport, amelyek mindegyike R^7 csoporttal monoszubsztituált;
- R^7 jelentése COOH vagy COOA csoport;
- A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom.

A találmány előnyösen olyan gyógyszerkészítményre vonatkozik, amely legalább 4-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]-pirimidin-2-il]ciklohexánkarbonsavat és ennek fiziológiailag elfogadható sóit és/vagy szolvátjait és legalább egy trombólzis ellenes szert
5 tartalmaz. A szabad sav mellett az etanolaminsó előnyös.

Az előnyös trombólzis ellenes szerek a K-vitamin antagonisták, heparin vegyületek, trombólcita aggregációt gátló szerek, enzimek, Xa faktor inhibitorok, VIIa faktor inhibitorok és egyéb trombólzis ellenes szerek közül vannak kiválasztva.

10 Az előnyös K-vitamin antagonistákat a dikumarol, fenindion, warfarin, fenprokumon, acenokumarol, etil-biszkumacetát, klorindion, difenadion és tioklomarol közül választjuk ki.

Az előnyös heparin vegyületeket a heparin, III antitrombin, dalteparin, enoxaparin, nadroparin, parnaparin, reviparin, danaparoid,
15 tinzaparin és szulodexid közül választjuk ki.

Az előnyös trombólcita aggregáció inhibitorokat a ditazol, klorikromén, pikotamid, klopido-grel, tiklopidin, acetilszalicilsav,



dipiridamol, kalcium-karbassszalát, epoprostanol, indobufén, iloprost, abciximab, tirofiban, aloxiprin és intrifiban közül választjuk ki.

Az előnyös enzimeket a sztreptokináz, altepláz, anisztrepláz, urokináz, fibrinolizin, brináz, retepláz és szarupláz közül választjuk ki.

Az előnyös trombózis ellenes szerek továbbá a vérlemezke glikoprotein receptor (IIb/IIIa) antagonisták, amelyek meggátolják a vérlemezkek aggregációját.

Az előnyös vegyületeket leírják például az EP 0623 615 B1 iratban a 2. oldalon, és az EP 0 741 133 A₂ iratban a 2. oldal 2. sortól a 4. oldal 56. sorig.

Az előnyös faktor Xa és VIIa inhibitorok például

- a) azok a (I-a) általános képletű vegyületek, ahol a képletben
- R¹ jelentése -C(=NH)-NH₂ általános képletű csoport, amely -COA, -CO-[C(R⁶)₂]_n-Ar, -COOA, -OH-csoporttal vagy egy szokásos amino védőcsoporttal lehet monoszubsztituálva, vagy (a) vagy (b) általános képletű csoport,
- R² jelentése H, A, OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, NHCOAr, NHSO₂A, NHSO₂Ar, COOR⁶, CON(R⁶)₂, CONHAr, COR⁶, COAr, S(O)_nA vagy S(O)_nAr,
- R³ jelentése A, cikloalkilcsoport, -[C(R⁶)₂]_nAr, -[C(R⁶)₂]_n-O-Ar, -[C(R⁶)₂]_nHet vagy -C(R⁶)₂=C(R⁶)₂-Ar,
- R⁶ jelentése hidrogénatom, A vagy benzilcsoport,
- X jelentése nincs jelen vagy -CO-, -(C(R⁶)₂)₂, -C(R⁶)₂-C(R⁶)₂-, -C(R⁶)₂-CO-, -C(R⁶)₂-C(R⁶)₂-CO-, -C(R⁶)=C(R⁶)-CO-, NR⁶CO-, -N{ [C(R⁶)₂]_n-COOR⁶ }-CO- vagy -C(COOR⁶)R⁶-C(R⁶)₂-CO-,
- Y jelentése -C(R⁶)₂-, -SO₂-, -CO-, -COO- vagy -CONR⁶-,
- A jelentése 1-20 szénatomos alkilcsoport, amelyben egy vagy két CH₂-csoportot oxigénatom vagy kénatom vagy -CR⁶=CR⁶-csoport helyettesíthet, és/vagy 1-7 hidrogénatomot fluoratom helyettesíthet,
- Ar jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek mindegyike lehet szubsztituálatlan vagy monoszubsztituált, diszubsztituált

- vagy triszubsztituált A, Ar', OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, NHCOAr', NHSO₂A, NHSO₂Ar', COOR⁶, CON(R⁶)₂, CONHAr', COR⁶, COAr', S(O)_nA vagy S(O)_nAr csoportokkal,
- Ar' jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek mindegyike lehet szubsztituálatlan vagy monoszubsztituált, diszubsztituált vagy triszubsztituált A, OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, COOR⁶, CON(R⁶)₂, COR⁶ vagy S(O)_nA csoportokkal,
- Het jelentése monociklusos vagy biciklusos, telített vagy telítetlen heterociklusos gyűrűrendszer, amely egy, kettő, három vagy négy azonos vagy különböző heteroatomot tartalmaz, például nitrogénatomot, oxigénatomot vagy kénatomot, és szubsztituálatlan vagy monoszubsztituált vagy poliszubsztituált Hal, A, Ar', COOR⁶, CN, N(R⁶)₂, NO₂, Ar-CONH-CH₂-csoporttal és/vagy karbonil oxigénatommal,
- Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom,
- n értéke 0, 1 vagy 2,
- valamint ezek sói, amelyet a WO 99/16751 számú közzétételi iratban ismertetnek;
- b) azok a (I-b) általános képletű vegyületek, ahol a képletben
- R¹ jelentése -C(=NH)-NH₂ általános képletű csoport, amely -COA, -CO-[C(R⁵)₂]_n-Ar, -COOA, -OH-csoporttal vagy egy szokásos amino védőcsoporttal lehet monoszubsztituálva, vagy (a) vagy (b) általános képletű csoport,
- R² jelentése H, A, OR⁵, N(R⁵)₂, NO₂, CN, Hal, NR⁵COA, NHCOAr, NHSO₂A, NHSO₂Ar, COOR⁵, CON(R⁵)₂, CONHAr, COR⁵, COAr, S(O)_nA vagy S(O)_nAr,
- R³ jelentése R⁵ vagy -[C(R⁵)₂]_m-COOR⁵, általános képletű csoport,
- R³ és X jelentése együtt alternatív esetben -CO-N-csoport, egy 5-tagú gyűrű képzésével együtt, ahol R³ jelentése -C=O és X jelentése nitrogénatom,
- R⁴ jelentése A, cikloalkil, -[C(R⁵)₂]_m-Ar, -[C(R⁵)₂]_m-Het vagy -CR⁵=CR⁵-Ar általános képletű csoport,
- R⁵ jelentése hidrogénatom, A vagy benzilcsoport,



- X jelentése oxigénatom, NR^5 vagy CH_2 csoport,
- Y jelentése O , NR^5 , $\text{N}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_m\text{-Ar}$, $\text{N-}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_m\text{-Het}$, $\text{N-}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_m\text{-COOR}^5$, (c), (d), (e), $\text{N}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_m\text{-CON}(\text{R}^5)_2$, $\text{N}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_m\text{-CONR}^5\text{Ar}$ vagy $\text{N}[\text{C}(\text{R}^5)_2]_m\text{-CONAr}_2$ általános képletű csoport,
- 5 W jelentése kötés, $-\text{SO}_2-$, $-\text{CO}-$, $-\text{COO}-$ vagy $-\text{CONR}^5-$ általános képletű csoport,
- A jelentése 1-20 szénatomos alkilcsoport, amelyben egy vagy két CH_2 -csoportot oxigénatom vagy kénatom vagy $-\text{CR}^5=\text{CR}^5$ -csoport helyettesíthet, és/vagy 1-7 hidrogénatomot fluoratom helyettesíthet,
- 10 Ar jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek mindegyike lehet szubsztituálatlan vagy monoszubsztituált, diszubsztituált vagy triszubsztituált R^1 , A, Ar' , OR^5 , $\text{N}(\text{R}^5)_2$, NO_2 , CN, Hal, NHCOA, NHCOAr' , NHSO_2A , $\text{NHSO}_2\text{Ar}'$, COOR^5 , $\text{CON}(\text{R}^5)_2$, CONHAr', COR^5 , COAr' , $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$ vagy $\text{S}(\text{O})_n\text{Ar}$ csoportokkal,
- 15 Ar' jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek mindegyike lehet szubsztituálatlan vagy monoszubsztituált, diszubsztituált vagy triszubsztituált R^1 , A, OR^5 , $\text{N}(\text{R}^5)_2$, NO_2 , CN, Hal, NHCOA, COOR^5 , $\text{CON}(\text{R}^5)_2$, COR^5 vagy $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$ csoportokkal,
- 20 Het jelentése monociklusos vagy biciklusos, telített vagy telítetlen heterociklusos gyűrűrendszer, amely egy, kettő, három vagy négy azonos vagy különböző heteroatomot tartalmaz, például nitrogénatomot, oxigénatomot vagy kénatomot, és szubsztituálatlan vagy monoszubsztituált vagy poliszubsztituált Hal, A, Ar' , OR^5 , COOR^5 , CN, $\text{N}(\text{R}^5)_2$, NO_2 , NHCOA, NHCOAr' -csoporttal és/vagy karbonil oxigénatommal,
- 25 Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom,
- m értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4 és
- 30 n értéke 0, 1 vagy 2,
- vagy ezek sói, amelyeket a WO 99/31092 számú közzétételi iratban ismertetnek;
- c) azok a (I-c) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

- R^1 és R^4 jelentése egymástól függetlenül $-C(=NH)-NH_2$ -csoport, amely monoszubsztituálva lehet $-COA$, $-CO-[C(R^6)_2]_n-Ar$, $-COOA$, $-OH$ -csoporttal vagy szokásos amino-védőcsoporttal, vagy $NH-C(=NH)-NH_2$, $-CO-N=C(NH_2)_2$, (a) vagy (b) általános képletű csoport,
- 5 R^2 , R^3 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, OR^6 , $N(R^6)_2$, NO_2 , CN , Hal, $NHCOA$, $NHCOAr$, $NHSO_2A$, $NHSO_2Ar$, $COOR^6$, $CON(R^6)_2$, $CONHAr$, COR^6 , $COAr$, $S(O)_nA$, $S(O)_nAr$, $-O-[C(R^6)_2]_m-COOR^6$, $-[C(R^6)_2]_p-COOR^6$, $-O-[C(R^6)_2]_m-$ 10 $-CON(R^6)_2$, $-[C(R^6)_2]_p-CON(R^6)_2$, $-O-[C(R^6)_2]_m-CONHAr$ vagy $-[C(R^6)_2]_p-CONHAr$ általános képletű csoport,
- X jelentése $-[C(R^6)_2]_n-$, $-CR^6=CR^6-$, $-[C(R^6)_2]_n-O-$, $-O-[C(R^6)_2]_n-$, $-COO-$, $-OOC-$, $-CONR^6-$ vagy $-NR^6CO-$ általános képletű csoport,
- 15 R^6 jelentése hidrogénatom, A vagy benzilcsoport,
- A jelentése 1-20 szénatomos alkilcsoport, amelyben egy vagy két CH_2 -csoportot oxigénatom vagy kénatom vagy $-CR^6=CR^6-$ -csoport helyettesíthet, és/vagy 1-7 hidrogénatomot fluoratom helyettesíthet,
- 20 Ar jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek mindegyike lehet szubsztituálatlan vagy monoszubsztituált, diszubsztituált vagy triszubsztituált A, Ar', OR^6 , OAr' , $N(R^6)_2$, NO_2 , CN , Hal, $NHCOA$, $NHCOAr'$, $NHSO_2A$, $NHSO_2Ar'$, $COOR^6$, $CON(R^6)_2$, $CONHAr'$, COR^6 , $COAr'$, $S(O)_nA$ vagy $S(O)_nAr'$ csoportokkal,
- 25 Ar' jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek mindegyike lehet szubsztituálatlan vagy monoszubsztituált, diszubsztituált vagy triszubsztituált A, OR^6 , $N(R^6)_2$, NO_2 , CN , Hal, $NHCOA$, $COOR^6$, $CON(R^6)_2$, COR^6 vagy $S(O)_nA$ csoportokkal,
- Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom,
- 30 n értéke 0, 1 vagy 2,
- m értéke 1 vagy 2,
- p értéke 1 vagy 2,

valamint ezek sói, amelyeket a WO 99/57096 számú közzétételi iratban ismertetnek;

- d) azok a (I-d) általános képletű vegyületek, ahol a képletben R és R¹ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, -(CH₂)_m-R⁴,
 5 -(CH₂)_m-OA vagy -(CH₂)_m-Ar általános képletű csoport,
 R² jelentése Ar, (f) vagy (g) általános képletű csoport,
 R³ jelentése Ar,
 R⁴ jelentése CN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂ vagy C(=NH)-NH₂ csoport,
 10 R⁵ jelentése -C(=NH)-NH₂, -NH-C(=NH)-NH₂ vagy -C(=O)-N=C(NH₂)₂ csoport, amelyek mindegyike lehet szubsztituátlan vagy monoszubsztituált -COA, -COOA, -OH-csoporttal vagy szokásos amino védőcsoporttal, vagy (a) vagy (b) általános képletű csoport,
 15 R⁶ jelentése hidrogénatom, A vagy NH₂ csoport,
 Ar jelentése fenilcsoport, naftilcsoport vagy bifenilcsoport, amelyek mindegyike szubsztituátlan vagy monoszubsztituált, diszubsztituált vagy triszubsztituált A, 3-6 szénatomos cikloalkil-, OH, OA, Hal, CN, NO₂, CF₃, NH₂, NHA, NA₂, pirrolidin-
 20 -1-il, piperidin-1-il, benziloxi, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, -(CH₂)_n-NH₂, -(CH₂)_n-NHA, -(CH₂)_n-NA₂, -O-(CH₂)_n-NH₂, -O-(CH₂)_n-NHA, -O-(CH₂)_n-NA₂, -O-(CH₂)_m-O- vagy R⁵ csoporttal,
 A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,
 X jelentése semmi vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy
 25 karbonilcsoport,
 Y jelentése semmi vagy NH, oxigénatom vagy kénatom,
 Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom,
 m értéke 0, 1 vagy 2,
 n értéke 0, 1, 2 vagy 3,
 30 és ezek sói, melyeket a WO 00/12479 számú közzétételi iratban ismertetnek;

e) azok a (I-e) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

- R jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport,
- R¹ jelentése Ar,
- R² jelentése Ar',
- 5 R³ jelentése hidrogénatom, R, R⁴, Hal, CN, COOH, COOA vagy CONH₂-csoport,
- Ar és Ar' jelentése egymástól függetlenül fenilcsoport, naftilcsoport vagy bifenilcsoport, amelyek mindegyike szubsztituátlan vagy monoszubsztituált, diszubsztituált vagy triszubsztituált R, OH,
- 10 Hal, CN, NO₂, CF₃, NH₂, NHR, NR², pirrolidin-1-il, piperidin-1-il, benziloxi, SO₂NH₂, SO₂NHR, SO₂NR², -CONHR, -CONR², -(CH₂)_n-NH₂, -(CH₂)_n-NHR, -(CH₂)_n-NR², -O-(CH₂)_n-NH₂, -O-(CH₂)_n-NHR, -O-(CH₂)_n-NR², R⁴ vagy együtt -O-(CH₂)_m-O- csoporttal,
- 15 R⁴ jelentése -C(=NH)-NH₂, -NH-C(=NH)-NH₂ vagy -C(=O)-N=C(NH₂)₂, melyek mindegyike szubsztituátlan vagy monoszubsztituált -COR, -COOR, OH-csoporttal vagy egy szokásos amino védőcsoporttal, vagy (a) vagy (b) általános képletű csoport,
- 20 A jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,
- Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom,
- m értéke 1 vagy 2,
- n értéke 0, 1, 2 vagy 3,
- p értéke 0 vagy 1,
- 25 és ezek sói, amelyeket a WO 00/20416 számú közzétételi iratban ismertetnek;
- f) azok a (I-f) általános képletű vegyületek, ahol a képletben
- R jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport,
- 30 R¹ jelentése Ar,
- R² jelentése Ar',
- R³ jelentése hidrogénatom, R, R⁴, Hal, CN, COOH, COOA vagy CONH₂-csoport,

- Ar és Ar' jelentése egymástól függetlenül fenilcsoport, naftilcsoport vagy bifenilcsoport, amelyek mindegyike szubsztituálatlan vagy monoszubsztituált, diszubsztituált vagy triszubsztituált R, OH, Hal, CN, NO₂, CF₃, NH₂, NHR, NR², pirrolidin-1-il, piperidin-1-il, benziloxi, SO₂NH₂, SO₂NHR, SO₂NR², -CONHR, -CONR², -(CH₂)_n-NH₂, -(CH₂)_n-NHR, -(CH₂)_n-NR², -O-(CH₂)_n-NH₂, -O-(CH₂)_n-NHR, -O-(CH₂)_n-NR², R⁴ vagy együtt -O-(CH₂)_m-O- csoporttal, vagy izokinolinilcsoport, amely szubsztituálva van NH₂ csoporttal,
- 10 R⁴ jelentése -C(=NH)-NH₂, -NH-C(=NH)-NH₂ vagy -C(=O)-N=C(NH₂)₂, melyek mindegyike szubsztituálatlan vagy monoszubsztituált -COR, -COOR, OH-csoporttal vagy egy szokásos amino védőcsoporttal, vagy (a) vagy (b) általános képletű csoport,
- 15 A jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,
Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom,
m értéke 1 vagy 2,
n értéke 0 vagy 1,
és ezek sói, amelyeket a WO 00/40583 számú közzétételi iratban is-
- 20 mertetnek;
g) azok a (I-g) általános képletű vegyületek, ahol a képletben
R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, cikloalkil-[C(R⁷R^{7'})]_n- vagy Ar-[C(R⁷R^{7'})]_n-csoport,
R³ és R⁴ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, Ar, Het vagy
25 R⁵ csoport, ahol a két csoport közül legalább az egyik jelentése R⁵ csoport,
R⁵ jelentése fenilcsoport, naftilcsoport vagy bifenilcsoport, amelyek mindegyike helyettesítve van -C(=NH)-NH₂-csoporttal, amely szintén monoszubsztituálva lehet -COA, Ar-[C(R⁷R^{7'})]_n-CO-,
30 COOA, OH-csoporttal vagy szokásos amino védőcsoporttal, -NH-C(=NH)-NH₂, -CO-N=C(NH₂)₂, (a) vagy (b) csoport, amely ezen túlmenően még monoszubsztituált vagy diszubsztituált lehet A, Ar', Het, OR⁶, NR⁶R^{6'}, NO₂, CN, Hal, NR⁶COA, NR⁶COAr',

- NR⁶SO₂A, NR⁶SO₂Ar', COOR⁶, CO-NR⁶R^{6'}, COR⁷, CO-Ar',
SO₂NR⁶R^{6'}, S(O)_nAr' vagy S(O)_nA csoporttal,
- R⁶ és R^{6'} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, CR⁷R^{7'}-
-Ar' vagy CR⁷R^{7'}-Het csoport,
- 5 R⁷ és R^{7'} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy A csoport,
- X és Y jelentése egymástól függetlenül (CR⁷R^{7'})_n csoport,
- A jelentése 1-20 szénatomos alkilcsoport, amelyben egy vagy két
CH₂-csoportot oxigénatom vagy kénatom és/vagy -CH=CH-cso-
10 port helyettesíthet, és/vagy 1-7 hidrogénatomot fluoratom helyettesíthet,
- Ar jelentése fenilcsoport, naftilcsoport vagy bifenilcsoport, amelyek mindegyike lehet szubsztituálatlan vagy monoszubsztituált, diszubsztituált vagy triszubsztituált A, Ar', Het, OR⁶, NR⁶R^{6'},
15 NO₂, CN, Hal, NR⁶COA, NR⁶COAr', NR⁶SO₂A, NR⁶SO₂Ar', COOR⁶, CO-NR⁶R^{6'}, CONR⁶Ar', COR⁷, COAr', SO₂NR⁶R^{6'}, S(O)_nAr' vagy S(O)_nA vagy csoportokkal,
- Ar' jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek mindegyike lehet szubsztituálatlan vagy monoszubsztituált, diszubsztituált vagy triszubsztituált A, OR⁷, NR⁷R^{7'}, NO₂, CN, Hal, NR⁷COA,
20 NR⁷SO₂A, COOR⁷, CO-NR⁷R^{7'}, COR⁷, SO₂NR⁷R^{7'} vagy S(O)_nA csoportokkal,
- Het jelentése monociklusos vagy biciklusos, telített vagy telítetlen heterociklusos gyűrűrendszer, amely egy, kettő, három vagy négy
25 nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmaz, és amely lehet szubsztituálatlan vagy monoszubsztituált, diszubsztituált vagy triszubsztituált A, OR⁷, NR⁷R^{7'}, NO₂, CN, Hal, NR⁷COA, NR⁷SO₂A, COOR⁷, CO-NR⁷R^{7'}, COR⁷, SO₂NR⁷R^{7'}, S(O)_nA csoportokkal és/vagy karbonil oxigénatom-
30 mal,
- Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom,
- n értéke 0, 1 vagy 2,

és ezek gyógyászatiilag elfogadható sói és szolvátjai, amelyeket a WO 00/51989 számú közzétételi iratban ismertetnek;

- h) azok a (I-h) általános képletű vegyületek, ahol a képletben
- R jelentése $-\text{CO}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ vagy $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$
- 5 csoport, amely monoszubsztituálva lehet OH , $-\text{OCOOA}$, $-\text{OCOO}(\text{CH}_2)_n\text{NAA}'$, $-\text{COO}(\text{CH}_2)_n\text{NAA}'$, $-\text{OCOO}(\text{CH}_2)_m\text{-Het}$, $-\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{-Het}$, $-\text{CO}-\text{CAA}'-\text{R}^3$, $-\text{COO}-\text{CAA}'-\text{R}^3$, COOA , COSA , COOAr , COOAr^1 csoportokkal, vagy egy szokásos amino védőcsoporttal, vagy jelentése (a) vagy (b) képletű csoport,
- 10 R^1 jelentése egyenes láncú, elágazó láncú vagy ciklikus 1-20 szénatomos alkilcsoport, amelyben egy vagy két CH_2 csoport oxigénatommal vagy kénatommal lehet helyettesítve, vagy jelentése Ar , Ar' vagy X csoport,
- R^2 jelentése fenilcsoport, amely monoszubsztituálva lehet $\text{S}(\text{O})_p\text{A}$,
- 15 $\text{S}(\text{O})_p\text{NHA}$, CF_3 , COOA , CH_2NHA , CN vagy OA csoporttal,
- R^3 jelentése $-\text{C}(\text{Hal})_3$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{A}$ vagy (h) képletű csoport,
- Ar jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek mindegyike helyettesítetlen vagy monoszubsztituált, diszubsztituált vagy triszubsztituált A , OA , NAA' , NO_2 , CF_3 , CN , Hal , NHCOA ,
- 20 COOA , CONAA' , $\text{S}(\text{O})_p\text{A}$ vagy $\text{S}(\text{O})_p\text{NAA}'$ csoporttal,
- Ar' jelentése $-(\text{CH}_2)_n-\text{Ar}$ csoport,
- A és A' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy egyenesláncú, elágazó láncú vagy ciklikus 1-20 szénatomos alkilcsoport,
- 25 Het jelentése monociklikus vagy biciklikus, telített, telítetlen vagy aromás heterociklus, amely 1-4 nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmaz, és nitrogénatomon vagy szénatomon keresztül kötődik, valamint lehet szubsztituátlan vagy A csoporttal szubsztituált,
- 30 X jelentése $-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}$ csoport,
- Y jelentése COOA vagy (i) általános képletű csoport,
- Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom,
- m értéke 0 vagy 1,



- n értéke 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6,
 p értéke 0, 1 vagy 2,
 valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói és szolvátjai,
 i) azok a (I-i) általános képletű vegyületek, ahol a képletben
- 5 R jelentése $-\text{CO}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ vagy $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, amely monoszubsztituálva lehet OH, $-\text{OCOOA}$, $-\text{OCOO}(\text{CH}_2)_n\text{NAA}'$, $-\text{COO}(\text{CH}_2)_n\text{NAA}'$, $-\text{OCOO}(\text{CH}_2)_m\text{-Het}$, $-\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{-Het}$, $-\text{CO}-\text{CAA}'-\text{R}^3$, $-\text{COO}-\text{CAA}'-\text{R}^3$, COOA, COSA, COOAr, COOAr' csoportokkal, vagy egy szokásos amino védő-
- 10 csoporttal, vagy jelentése (a) vagy (b) képletű csoport,
 R¹ jelentése egyenes láncú, elágazó láncú vagy ciklikus 1-20 szénatomos alkilcsoport, amelyben egy vagy két CH₂ csoport oxigénatommal vagy kénatommal lehet helyettesítve, vagy jelentése Ar, Ar' vagy X csoport,
- 15 R² jelentése fenilcsoport, amely monoszubsztituálva lehet S(O)_pA, S(O)_pNHA, CF₃, COOA, CH₂NHA, CN vagy OA csoporttal,
 R³ jelentése $-\text{C}(\text{Hal})_3$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{A}$ vagy (h) képletű csoport,
 Ar jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek mindegyike helyettesítetlen vagy monoszubsztitált, diszubsztitált vagy
- 20 triszubsztitált A, OA, NAA', NO₂, CF₃, CN, Hal, NHCOA, COOA, CONAA', S(O)_pA vagy S(O)_pNAA' csoporttal,
 Ar' jelentése $-(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$ csoport,
 A és A' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy egyenesláncú, elágazó láncú vagy ciklikus 1-20 szénatomos
- 25 alkilcsoport,
 Het jelentése monociklikus vagy biciklikus, telített, telítetlen vagy aromás heterociklus, amely 1-4 nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmaz, és nitrogénatomon vagy szénatomon keresztül kötődik, valamint lehet szubsztituátlan vagy A csoporttal szubsztitált,
- 30 X jelentése $-(\text{CH}_2)_n\text{-Y}$ csoport,
 Y jelentése COOA vagy (i) általános képletű csoport,
 Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom,



- m értéke 0 vagy 1,
 n értéke 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6,
 p értéke 0, 1 vagy 2,
 valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói és szolvátjai,
- 5 j) azok a (I-j) általános képletű vegyületek, ahol a képletben
 R^1 jelentése hidrogénatom, klóratom, fluoratom, OH, OA, O-
 -(CH₂)_n-Ar, NH₂, NHCOA, NHCOOA, NH-(CH₂)_n-Ar, CN,
 CONH₂, CSNH₂, C(=NH)SA, C(=NH)NH₂, C(=NH-OH)-NH₂,
 C(=NH-O-COA)-NH₂, C(=NH-O-COAr)-NH₂, C(=NH-O-COHet)-
 10 -NH₂, C(=NH)-OA, C(=NH)NHNH₂, C(=NH)NHNHA,
 C(=NH)NH-COOA, C(=NH)NH-COA, C(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-
 -Ar, C(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Het, NH-C(=NH)NH₂, NH-
 -C(=NH)NH-COOA, NHC(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar, (a) vagy (j)
 képletű csoportok,
- 15 R^2 , $R^{2'}$ és $R^{2''}$ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, CF₃,
 klóratom, fluoratom, COA, COOH, COOA, CONH₂, CONHA,
 CONA₂, CH₂NH₂, CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA, OH, OA, OCF₃,
 NO₂, SO₂A, SO₂NH₂ vagy SO₂NHA csoport,
- R^3 és R^4 jelentése együtt (CH₂)_p, CO(CH₂)_p, COO(CH₂)_n,
 20 COOCH(A)-, COOCH(Ar)-, CONH(CH₂)_n, CH₂CH(OR⁷)-(CH₂)_n-,
 CH₂-O-(CH₂)_n, CH₂-S-(CH₂)_n, CA₂-O-(CH₂)_n, CA₂-S-(CH₂)_n,
 CHAr-S-(CH₂)_n, (CH₂)₂NHCH₂ vagy (CH₂)₂-N(R⁸)-CH₂ csoport,
- R^5 , $R^{5'}$, $R^{5''}$, $R^{5'''}$ és $R^{5''''}$ jelentése egymástól függetlenül (CH₂)_n-
 -COOH, (CH₂)_n-COO-(CH₂)_n-Ar, Ar, Py vagy R^2 csoport,
- 25 R^6 jelentése OH, A vagy Ar csoport,
 R^7 jelentése hidrogénatom, A, Ar vagy Het csoport,
 R^8 jelentése hidrogénatom, (CH₂)_n-COOH, (CH₂)_m-COOA, (CH₂)_m-
 -COO-(CH₂)_n-Ar, (CH₂)_m-COO-(CH₂)_n-Het, (CH₂)_m-CONH₂,
 (CH₂)_m-CONHA, (CH₂)_m-CONA₂, A, COA, SO₂A vagy SO₃H cso-
 30 port,
- R^9 jelentése hidrogénatom, A vagy benzilcsoport,
 U jelentése CO vagy CH₂ csoport,
 V jelentése NH vagy CO,



- W jelentése semmi vagy CO,
- X jelentése CH vagy N,
- Y jelentése semmi vagy CH₂, CO vagy SO₂,
- A jelentése egyenesláncú, elágazó láncú vagy ciklikus 1-20 szén-
 5 atomos alkilcsoport, amelyben egy vagy kettő CH₂ csoportot
 oxigénatom vagy kénatom, -CH=CH- vagy -C≡C- helyettesít
 és/vagy 1-7 hidrogénatomot fluoratom helyettesít,
- Ar jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek mindegyike le-
 het szubsztituálatlan vagy monoszubsztituált, diszubsztituált
 10 vagy triszubsztituált A, CF₃, Hal, OH, OA, OCF₃, SO₂A,
 SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, NH₂, NHA, NA₂, NHCHO, NHCOA,
 NHCOOA, NACOOA, NHSO₂A, NHSO₂Ar, COOH, COOA, COO-
 -(CH₂)_m-Ar', COO-(CH₂)_m-Het, CONH₂, CONHA, CONA₂,
 CONHAr', CHO, COA, COAr', CH₂Ar', (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mNHA,
 15 (CH₂)_mNA₂, (CH₂)_mNHCHO, (CH₂)_mNHCOA, (CH₂)_mNHCOOA,
 (CH₂)_mNHCOO-(CH₂)_mAr', (CH₂)_mNHCOO-(CH₂)_mHet, NO₂, CN,
 CSNH₂, C(=NH)SA, C(=NH)OA, C(=NH)NH₂, C(=NH)NHOH,
 C(=NH)NHCOOA vagy C(=NH)NHCOOAr' csoporttal,
- Ar' jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek mindegyike le-
 20 het szubsztituálatlan vagy monoszubsztituált, diszubsztituált
 vagy triszubsztituált A, OR⁹, N(R⁹)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA,
 COOR⁹, CON(R⁹)₂, COR⁹ vagy S(O)₂A csoporttal,
- Het jelentése monociklikus vagy biciklikus, telített, telítetlen vagy
 25 aromás heterociklus, amely 1-4 nitrogénatomot, oxigénatomot
 és/vagy kénatomot tartalmaz, és a nitrogénatomon vagy szénato-
 mon keresztül kötődik, továbbá szubsztituálatlan vagy mono-
 szubsztituált, diszubsztituált, triszubsztituált vagy tetra-
 szubsztituált A, CF₃, Hal, OH, OA, OCF₃, SO₂A, SO₂-(CH₂)_m-
 -Ar, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, NH₂, NHA,
 30 NA₂, NHCHO, NHCOA, NHCOOA, NACOOA, NHSO₂A,
 NHSO₂Ar, COOH, COOA, COO-(CH₂)_m-Ar', CONH₂,
 CONHA, COA, COAr', CH₂NH₂, CH₂NHA, CH₂NHCHO,
 CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA, NO₂, CN, CSNH₂, C(=NH)SA,



- C(=NH)OA, C(=NH)NH₂, C(=NH)NHOH, C(=NH)NHCOOA,
C(=NH)COOAr' csoporttal és/vagy karbonil oxigénnel,
- Py jelentése 2-, 3- vagy 4-piridil-csoport, amelyek mindegyike
szubsztituálatlan vagy monoszubsztituált vagy poliszubsztituált
- 5 A, Hal, CN, CONH₂, CONHA, COOH, COOA, CH₂NH₂,
CH₂NHA, CH₂NHCHO, CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA, CH₂OH,
CH₂OA, CH₂OAr, CH₂OCOA, NO₂, NH₂, NHA vagy NA₂ cso-
porttal,
- Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom,
- 10 n értéke 1 vagy 2,
m értéke 0, 1 vagy 2,
p értéke 2, 3 vagy 4,
valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói és szolvátjai,
- k) azok a (I-k) általános képletű vegyületek, ahol a képletben
- 15 R¹ jelentése hidrogénatom, klóratom, fluoratom, OH, OA, O-
-(CH₂)_n-Ar, NH₂, NHCOA, NHCOOA, NH-(CH₂)_n-Ar, CN,
CONH₂, CSNH₂, C(=NH)SA, C(=NH)NH₂, C(=NH-OH)-NH₂,
C(=NH-O-COA)-NH₂, C(=NH-O-COAr)-NH₂, C(=NH-O-COHet)-
-NH₂, C(=NH)-OA, C(=NH)NHNH₂, C(=NH)NHNHA,
- 20 C(=NH)NH-COOA, C(=NH)NH-COA, C(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-
-Ar, C(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Het, NH-C(=NH)NH₂, NH-
-C(=NH)NH-COOA, NHC(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar, (a) vagy (j)
általános képletű csoport,
- R², R^{2'} és R^{2''} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, CF₃,
25 Cl, F, COA, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂,
CH₂NH₂, CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA, OH, OA, OCF₃, NO₂,
SO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA vagy SO₂NA₂ csoport,
- R³ jelentése A, (CH₂)_n-Ar vagy (CH₂)_n-Het csoport,
- R⁴ jelentése A csoport,
- 30 R³ és R⁴ jelentése együtt (CH₂)_p, (CH₂)_n-N(R⁸)-(CH₂)₂, (CH₂)₂-
-CH(NH₂)-(CH₂)₂-, (CH₂)₂-CH(NH-COOA)-(CH₂)₂-, (CH₂)₂-
-CH(NH-CH₂-COOA)-(CH₂)₂-, (CH₂)₂-CH[NH-CH(A)-COOA]-



- (CH₂)₂-, (CH₂)₂-O-(CH₂)₂, (CH₂)₂-S(O)_m-(CH₂)₂ vagy (k) általános képletű csoport,
- 5 R⁵, R^{5'}, R^{5''}, R^{5'''} és R^{5''''} jelentése egymástól függetlenül (CH₂)_n-COOH, (CH₂)_n-COOA, (CH₂)_n-COO-(CH₂)_m-Ar, (CH₂)_n-COO-(CH₂)_m-Het, Ar, Py vagy R² csoport,
- R⁶ jelentése OH, A vagy Ar csoport,
- R⁷, R^{7'}, R^{7''} és R^{7'''} jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, Hal, OH, OA, COOH, COOA, COO(CH₂)_mAr, CONH₂, CONHA vagy CONA₂ csoport,
- 10 R⁸ jelentése hidrogénatom, A, COA, COOA, (CH₂)_n-COOH, (CH₂)_m-COOA, COO-(CH₂)_m-Ar, COO-(CH₂)_m-Het, (CH₂)_n-COO-(CH₂)_m-Ar, (CH₂)_n-COO-(CH₂)_m-Het, (CH₂)_m-CONH₂, (CH₂)_m-CONHA, (CH₂)_m-CONA₂, SO₂A vagy SO₃H csoport,
- R⁹ jelentése H, A vagy benzilcsoport,
- 15 U jelentése CO vagy CH₂ csoport,
- V jelentése NH vagy CO csoport,
- W jelentése semmi vagy CO csoport,
- X jelentése CH vagy N,
- Y jelentése semmi vagy CH₂, CO vagy SO₂,
- 20 A jelentése egyenesláncú, elágazó láncú vagy ciklikus 1-20 szénatomos alkilcsoport, amelyben egy vagy kettő CH₂ csoportot oxigénatom vagy kénatom, -CH=CH- vagy -C≡C- helyettesíthet és/vagy 1-7 hidrogénatomot fluoratom helyettesíthet,
- Ar jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek mindegyike lehet szubsztituálatlan vagy monoszubsztituált, diszubsztituált
- 25 vagy triszubsztituált A, CF₃, Hal, OH, OA, OCF₃, SO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, NH₂, NHA, NA₂, NHCHO, NHCOA, NHCOOA, NACOOA, NHSO₂A, NHSO₂Ar, COOH, COOA, COO-(CH₂)_m-Ar', COO-(CH₂)_m-Het, CONH₂, CONHA, CONA₂,
- 30 CONHAr', CHO, COA, COAr', CH₂Ar', (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mNHA, (CH₂)_mNA₂, (CH₂)_mNHCHO, (CH₂)_mNHCOA, (CH₂)_mNHCOOA, (CH₂)_mNHCOO-(CH₂)_mAr', (CH₂)_mNHCOO-(CH₂)_mHet, NO₂, CN,



- CSNH₂, C(=NH)SA, C(=NH)OA, C(=NH)NH₂, C(=NH)NHOH,
C(=NH)NHCOOA vagy C(=NH)NHCOOAr' csoporttal,
- Ar' jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek mindegyike lehet szubsztituátlan vagy monoszubsztituált, diszubsztituált
5 vagy triszubsztituált A, OR⁹, N(R⁹)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, COOR⁹, CON(R⁹)₂, COR⁹ vagy S(O)₂A csoporttal,
- Het jelentése monociklikus vagy biciklikus, telített, telítetlen vagy aromás heterociklus, amely 1-4 nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmaz, és a nitrogénatomon vagy szénatomon keresztül kötődik, továbbá szubsztituátlan vagy monoszubsztituált, diszubsztituált, triszubsztituált vagy tetraszubsztituált A, CF₃, Hal, OH, OA, OCF₃, SO₂A, SO₂-(CH₂)_m-Ar, SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, NH₂, NHA, NA₂, NHCHO, NHCOA, NHCOOA, NACOOA, NHSO₂A,
15 NHSO₂Ar, COOH, COOA, COO-(CH₂)_m-Ar', CONH₂, CONHA, COA, COAr', CH₂NH₂, CH₂NHA, CH₂NHCHO, CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA, NO₂, CN, CSNH₂, C(=NH)SA, C(=NH)OA, C(=NH)NH₂, C(=NH)NHOH, C(=NH)NHCOOA, C(=NH)COOAr' csoporttal és/vagy karbonil oxigénnel,
- 20 Py jelentése 2-, 3- vagy 4-piridil-csoport, amelyek mindegyike szubsztituátlan vagy monoszubsztituált vagy poliszubsztituált A, Hal, CN, CONH₂, CONHA, COOH, COOA, CH₂NH₂, CH₂NHA, CH₂NHCHO, CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA, CH₂OH, CH₂OA, CH₂OAr, CH₂OCOA, NO₂, NH₂, NHA vagy NA₂ csoporttal,
25
- Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom,
n értéke 1 vagy 2,
m értéke 0, 1 vagy 2,
p értéke 2, 3, 4 vagy 5
- 30 valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói és szolvátjai,
l) azok a (I-l) általános képletű vegyületek, ahol a képletben
R jelentése CN, CH₂NH₂, -NH-C(=NH)-NH₂, -CO-N=C(NH₂)₂, -C(=NH)-NH₂ csoport, amely monoszubsztituált lehet Ar', OH,

- O-COA, O-COAr, OCOOA, OCOO(CH₂)_nN(A)₂,
 -COO(CH₂)_nNA₂, OCOO(CH₂)_mHet, COO-(CH₂)_m-Het, CO-
 -C(A)₂-R³, COOA, COSA, COSAr, COOAr, COOAr', COA,
 COAr, COAr' csoporttal vagy szokásos amino védőcsoporttal,
 5 vagy (a) vagy (b) képletű csoport,
 R¹ jelentése R⁴, Ar, Ar' vagy X,
 R² jelentése fenilcsoport, amely monoszubsztituált lehet SA, SOA,
 SO₂A, SONHA, SO₂NHA, CF₃, COOA, CH₂NHA, CN vagy OA
 csoporttal,
 10 R³ jelentése CHal₃, OCOA vagy (l) képletű csoport,
 R⁴ jelentése 1-20 szénatomos alkilcsoport, amelyben egy vagy kettő
 CH₂ csoport oxigénatommal vagy kénatommal és/vagy -CH=CH-
 csoporttal lehet helyettesítve, és/vagy ezen túlmenően 1-7 hid-
 rogénatomot fluoratom helyettesíthet,
 15 A jelentése hidrogénatom vagy 1-20 szénatomos alkilcsoport,
 A' jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport,
 Ar jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek mindegyike le-
 het szubsztituátlan vagy monoszubsztituált, diszubsztituált
 vagy triszubsztituált A', OH, OA', NH₂, NHA', NA'₂, NO₂, CF₃,
 20 CN, Hal, NHCOA, COOA, CONH₂, CONHA', CONA'₂, SA, SOA,
 SO₂A, SO₂NH₂, SO₂NHA' vagy SO₂NA'₂ csoporttal,
 Ar' jelentése (CH₂)_n-Ar csoport,
 Het jelentése monociklikus vagy biciklikus, telített, telítetlen vagy
 aromás heterociklus, amely 1-4 nitrogénatomot, oxigénatomot
 25 és/vagy kénatomot tartalmaz, és amely lehet szubsztituátlan
 vagy monoszubsztituált, diszubsztituált vagy triszubsztituált A',
 OA', NH₂, NHA', NA'₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA', NHSO₂A',
 COOA, CONH₂, CONHA', CONA'₂, COA, SO₂NH₂, SA',
 SOA', SO₂A' csoporttal és/vagy karbonil oxigénnel,
 30 X jelentése (CH₂)_nY,
 Y jelentése COOA vagy (m) képletű csoport,
 Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom,
 n értéke 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6,

- m értéke 0 vagy 1,
és ezek gyógyászatilag elfogadható sói és szolvátjai,
- m) azok a (I-m) általános képletű vegyületek, ahol a képletben
- R jelentése CH_2NH_2 , $-\text{CO}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ vagy
- 5 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ csoport, amely monoszubsztituált lehet OH ,
 $-\text{OCOOA}$, $-\text{OCOO}(\text{CH}_2)_n\text{NAA}'$, $-\text{COO}(\text{CH}_2)_n\text{NAA}'$,
 $-\text{OCOO}(\text{CH}_2)_m\text{-Het}$, $-\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{-Het}$, $-\text{CO}-\text{CAA}'-\text{R}^3$, $-\text{COO}-$
 $-\text{CAA}'-\text{R}^3$, COOA , COSA , COOAr , COOAr' csoporttal vagy szo-
kásos amino védőcsoporttal, vagy (a) vagy (b) képletű csoport,
- 10 R^1 jelentése egyenesláncú, elágazó láncú vagy ciklikus 1-20 szén-
atomos alkilcsoport, amelyben egy vagy két CH_2 csoportot oxi-
génatom vagy kénatom helyettesít, vagy Ar , Ar' vagy X ,
- R^2 jelentése fenilcsoport, amely monoszubsztituált $\text{S}(\text{O})_p\text{A}$,
 $\text{S}(\text{O})_p\text{NHA}$, CF_3 , COOA , CH_2NHA , CN vagy OA csoporttal,
- 15 R^3 jelentése $-\text{C}(\text{Hal})_3$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{A}$ vagy (n) képletű csoport,
- Ar jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek mindegyike le-
het szubsztituálatlan vagy monoszubsztituált, diszubsztituált
vagy triszubsztituált A , OA , NAA' , NO_2 , CF_3 , CN , Hal , NHCOA ,
 COOA , CONAA' , $\text{S}(\text{O})_p\text{A}$ vagy $\text{S}(\text{O})_p\text{NAA}'$ csoporttal,
- 20 Ar' jelentése $-(\text{CH}_2)_n-\text{Ar}$,
- A jelentése hidrogénatom vagy egyenesláncú, elágazó láncú vagy
ciklikus 1-20 szénatomos alkilcsoport,
- A' jelentése egyenesláncú, elágazó láncú vagy ciklikus 1-10 szén-
atomos alkilcsoport,
- 25 Het jelentése monociklikus vagy biciklikus, telített, telítetlen vagy
aromás heterociklusos csoport, amely 1-4 nitrogénatomot, oxi-
génatomot és/vagy kénatomot tartalmaz, és a nitrogénatomon
vagy a szénatomon keresztül kötődik, amely lehet
szubsztituálatlan vagy szubsztituált egy A csoporttal,
- 30 X jelentése $-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}$,
- Y jelentése COOA vagy (m) képletű csoport,
- Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom,
- m értéke 0 vagy 1,

- n értéke 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6,
 p értéke 0, 1 vagy 2,
 valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói és szolvátjai;
 n) azok a (I-n) általános képletű vegyületek, ahol a képletben
- 5 R^1 jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek mindegyike szubsztituálva van $-C(=NH)NH_2$ csoporttal, amely szintén mono-szubsztituált lehet $-COA$, $-CO-[C(R^6)_2-Ar']$, $-COOA$, $-OH$ csoporttal vagy egy szokásos amino védőcsoporttal, $-NHC(=NH)-NH_2$, (o) vagy (p) vagy (a) vagy (b) képletű csoport, amely
- 10 adott esetben szubsztituálva van $-A$, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-Hal$, $-NR^5COA$, $-NR^5COAr'$, $-NR^5SO_2A$, $-NR^5SO_2Ar'$, $-COOR^5$, $-CON(R^5)_2$, $-CONR^5Ar'$, $-COR^6$, $-COAr'$ vagy $S(O)_nA$ csoporttal;
- R^2 jelentése $-N(R^5)_2$, $-NR^5COA$, $-NR^5COAr$ vagy $-NR^5COOR^5$ csoport;
- 15 R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, $-A$, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-Hal$, $-NR^5COA$, $-NR^5COAr'$, $-NR^5SO_2A$, $-NR^5SO_2Ar'$, $-COOR^5$, $-CON(R^5)_2$, $-CONR^5Ar'$, $-COR^6$, $-COAr'$, $-S(O)Ar'$ vagy $S(O)_nA$ csoport;
- 20 R^5 jelentése hidrogénatom, $-A$, $-C(R^6R^7)Ar'$ vagy $-C(R^6R^7)Het$ csoport;
- R^6 és R^7 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, $-A$ vagy $-(CH_2)_1-Ar'$ csoport;
- R^8 jelentése hidrogénatom vagy A ;
- 25 X jelentése $-O-$, $-NR^5-$, $-CONR^5-$, $-N(SO_2Ar)-$ vagy $-N(SO_2Het)-$ csoport;
- W jelentése $-(CR^6R^7)_n-$, $-OCR^6R^7-$, 1,3-fenilén, 1,3-fenilén- $C(R^6)_2-$, 1,4-fenilén- vagy 1,4-fenilén- $C(R^6)_2$ -csoport;
- V jelentése $-(C(R^6)_2)_m$ -csoport;
- 30 A jelentése 1-20 szénatomos alkilcsoport, amelyben egy vagy két CH_2 csoport oxigénatommal vagy kénatommal vagy $-CH=CH-$ csoporttal van helyettesítve, és ezen kívül 1-7 hidrogénatom fluoratómmal lehet helyettesítve,

- Ar jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek mindegyike szubsztituálatlan vagy monoszubsztituált, diszubsztituált vagy triszubsztituált -A, -Ar', -Het, -OR⁵, -N(R⁵)₂, -NO₂, -CN, -Hal, -NR⁵COA, -NR⁵COAr, -NR⁵SO₂A, -NR⁵SO₂Ar', -COOR⁵,
5 -CON(R⁵)₂, -CONR⁵Ar', -COR⁶, -COAr' vagy -S(O)_nA csoporttal,
- Ar' jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek mindegyike szubsztituálatlan vagy monoszubsztituált, diszubsztituált vagy triszubsztituált -A, -OR⁶, -N(R⁶)₂, -NO₂, -CN, -Hal, -NR⁶COA,
10 -NR⁶SO₂A, -COOR⁶, -CON(R⁶)₂, -COR⁶, -SO₂NR⁶ vagy -S(O)_nA csoporttal,
- Het jelentése monociklikus vagy biciklikus, telített, telítetlen vagy aromás heterociklusos csoport, amely 1-4 nitrogénatomot, oxigénatomot és/vagy kénatomot tartalmaz, és a nitrogénatomon
15 vagy a szénatomon keresztül kötődik, amely szubsztituálatlan vagy monoszubsztituált, diszubsztituált vagy triszubsztituált -A, -OR⁶, -N(R⁶)₂, -NO₂, -CN, -Hal, -NR⁶COA, -NR⁶SO₂A, -COOR⁶, -CON(R⁶)₂, -COR⁶, -SO₂NR⁶, -S(O)_nA csoporttal és/vagy karbonil oxigénnel,
- 20 Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom,
l értéke 0, 1, 2, 3, 4 vagy 5,
m értéke 0 vagy 1,
n értéke 0, 1 vagy 2,
valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói és szolvátjai,
- 25 o) azok a (I-o) általános képletű vegyületek, ahol a képletben
R¹ jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek mindegyike szubsztituálva van -C(=NH)NH₂ csoporttal, amely monoszubsztituálva lehet -COA, -CO-[C(R⁷)₂]_n-Ar', -COOA, -OH csoporttal vagy egy szokásos amino védőcsoporttal,
30 -NHC(=NH)-NH₂, -CON=C(NH₂)₂, (o) vagy (p) képletű csoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet -A, -OR⁵, -N(R⁵)₂, -NO₂, -CN, -Hal, -NR⁵COA, -NR⁵COAr', -NR⁵SO₂A,

- NR⁵SO₂Ar', -COOR⁵, -CON(R⁵)₂, -COR⁷, -COAr'
vagy S(O)_nA csoporttal;
- R² jelentése -S(O)_nA, -CF₃, -COOR⁷ vagy -OA csoport;
- R³ és R⁴ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, -A, -OR⁵,
5 -N(R⁵)₂, -NO₂, -CN, -Hal, -NR⁵COA, -NR⁵COAr', -NR⁵SO₂A,
-NR⁵SO₂Ar', -COOR⁵, -CON(R⁵)₂, -CONR⁵Ar', -COR⁷, -COAr'
vagy -S(O)_nA csoport;
- R⁵ és R⁶ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, -A,
-[C(R⁷R⁸)]_nAr' vagy -[C(R⁷R⁸)]_nHet képletű csoport;
- 10 R⁷ és R⁸ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy A;
W jelentése -[C(R⁵R⁶)]_mCONR⁵[C(R⁵R⁶)]_l- vagy
-OC(R⁵R⁶)CONR⁵[C(R⁵R⁶)]_l;
- A jelentése 1-20 szénatomos alkilcsoport, amelyben egy vagy két
CH₂ csoportot oxigénatom vagy kénatom vagy -CH=CH-csoport
15 helyettesíthet, és ezen kívül 1-7 hidrogénatomot fluoratom he-
lyettesíthet,
- Ar jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek mindegyike
szubsztituálatlan vagy monoszubsztituált, diszubsztituált vagy
triszubsztituált -A, -Ar', -Het, -OR⁵, -N(R⁵)₂, -NO₂, -CN, -Hal,
20 -NR⁵COA, -NR⁵COAr, -NR⁵SO₂A, -NR⁵SO₂Ar', -COOR⁵,
-CON(R⁵)₂, -CONR⁵Ar', -COR⁷, -COAr', -SO₂NR⁵, -S(O)_nAr'
vagy -S(O)_nA csoporttal;
- Ar' jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek mindegyike
szubsztituálatlan vagy monoszubsztituált, diszubsztituált vagy
25 triszubsztituált -A, -OR⁷, -N(R⁷)₂, -NO₂, -CN, -Hal, -NR⁷COA,
-NR⁷SO₂A, -COOR⁷, -CON(R⁷)₂, -COR⁷, -SO₂NR⁷ vagy -S(O)_nA
csoporttal;
- Het jelentése monociklikus vagy biciklikus, telített, telítetlen vagy
30 aromás heterociklusos csoport, amely 1-4 nitrogénatomot, oxi-
génatomot és/vagy kénatomot tartalmaz, és a nitrogénatomon
vagy a szénatomon keresztül kötődik, amely szubsztituálatlan
vagy monoszubsztituált, diszubsztituált vagy triszubsztituált -A,
-OR⁷, -N(R⁷)₂, -NO₂, -CN, -Hal, -NR⁷COA, -NR⁷SO₂A, -COOR⁷,

-CON(R⁷)₂, -COR⁷, -SO₂NR⁷, -S(O)_nA csoporttal és/vagy karbonil oxigénnel,

Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom,

l értéke 0, vagy 1,

5 m értéke 1 vagy 2,

n értéke 0, 1 vagy 2,

valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói és szolvátjai;

p) azok a (I-p) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

R¹ jelentése hidrogénatom, klóratom, fluoratom, OH, OA, O-
 10 -(CH₂)_n-Ar, NH₂, NHCOA, NHCOOA, NH-(CH₂)_n-Ar, CN,
 CONH₂, CSNH₂, C[NH]SA, C[NH]NH₂, C[NH]NHA,
 C[NH]NOH, C[NH]NOA, C[NH]NOCOA, C[NH]NOCOAr,
 C[NH]OA, C[NH]NHNH₂, C[NH]NHNHA, C[NH]NHCOOA,
 C[NH]NHCOA, C[NH]NHCOO-(CH₂)_m-Ar, C[NH]NHCOO-
 15 -(CH₂)_m-Het, NHC[NH]NH₂, NHC[NH]NHCOOA,
 NHC[NH]NHCOO-(CH₂)_m-Ar vagy Q1 csoport,

R² jelentése hidrogénatom vagy egy vagy több A, CF₃, brómatom,
 klóratom, fluoratom, COA, COOH, COOA, CONH₂, CONHA,
 CONA₂, CH₂NH₂, CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA, NHSO₂A, OH,
 20 OA, OCF₃, NO₂, SO₂A, SO₂NH₂ vagy SO₂NHA csoport,

R³ jelentése hidrogénatom, COH, COA, COCF₃, COOA vagy SO₂A
 csoport,

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

R⁵ jelentése -(CH₂)_n-COOH, -(CH₂)_n-COOA, -(CH₂)_n-COO(CH₂)_nAr,
 30 Ar, Py vagy R² csoport,

R⁶ jelentése OH, A vagy Ar csoport,

R⁶ jelentése hidrogénatom, A, Ar vagy Het csoport,

U jelentése CO vagy CH₂ csoport,

- V jelentése NH, CO vagy O,
W jelentése kötés vagy CO,
X jelentése CH vagy N,
Y jelentése kötés vagy CH₂, CO vagy SO₂ csoport,
5 n értéke 1 vagy 2,
m értéke 0, 1 vagy 2,
o értéke 1, 2, 3, 4 vagy 5,
p értéke 2, 3 vagy 4,
A jelentése 1-20 szénatomos alkilcsoport (lineáris, elágazó láncú
10 vagy ciklikus), amelyben egy vagy két CH₂ csoportot oxigénatom
vagy kénatom vagy -CH=CH- vagy -C≡C csoport helyettesíthet,
és ezen kívül 1-7 hidrogénatomot fluoratom helyettesíthet,
Ar jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek mindegyike
szubsztituátlan vagy monoszubsztituált, diszubsztituált vagy
15 triszubsztituált A, CF₃, Hal, OA, OCF₃, SO₂A, SO₂NH₂,
SO₂NHA, SO₂NA₂, NH₂, NHA, NA₂, NHCHO, NHCOA,
NHCOOA, NACOOA, NHSO₂A, NHSO₂Ar, COOH, COOA, COO-
-(CH₂)_m-Ar, COO-(CH₂)_m-Het, CONH₂, CONHA, CONA₂,
CONHAr, COA, COAr, CH₂Ar, -(CH₂)_m-NH₂, -(CH₂)_m-NHA,
20 -(CH₂)_m-NA₂, -(CH₂)_m-NHCHO, -(CH₂)_m-NHCOA, -(CH₂)_m-
-NHCOOA, -(CH₂)_m-NHCOO-(CH₂)_mAr, -(CH₂)_m-NHCOO-
-(CH₂)_m-Het, -(CH₂)_m-Hal, -(CH₂)_m-Het, NO₂, CN, CSNH₂,
C[NH]SA, C[NH]OA, C[NH]NH₂, C[NH]NHOH,
C[NH]NHCOOA vagy C[NH]NHCOOAr csoporttal,
25 Het jelentése monociklikus vagy biciklikus, telített, telítetlen vagy
aromás heterociklus, amely 1-4 nitrogénatommal, oxigénatommal
és/vagy kénatommal rendelkezik, és a nitrogénatomon vagy a
szénatomon keresztül kötődik, amely szubsztituátlan vagy
monoszubsztituált, diszubsztituált, triszubsztituált vagy tetra-
30 szubsztituált A, CF₃, Hal, OH, OA, SO₂A, SO₂-(CH₂)_m-Ar,
SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NA₂, NH₂, NHA, NA₂, NHCHO, NHCOA,
NHCOOA, NHSO₂A, NHSO₂Ar, COOH, COOA, COO-[CH₂]_m-Ar,
CONH₂, CONHA, COA, COAr, CH₂NH₂, CH₂NHA, CH₂NHCHO,

- CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA, NO₂, CN, CSNH₂, C[NH]SA,
C[NH]OA, C[NH]NH₂, C[NH]NHOH, C[NH]NHCOOA,
C[NH]NHCOOAr csoporttal és/vagy karbonil oxigénnel,
- Py jelentése 2-, 3- és/vagy 4-piridil-csoport, ami szubsztituátlan,
5 vagy monoszubsztituált vagy poliszubsztituált A, Hal, CN,
CONH₂, CONHA, COOH, COOA, CH₂NH₂, CH₂NHA,
CH₂NHCHO, CH₂NHCOA, CH₂NHCOOA, CH₂OH, CH₂OA,
CH₂OAr, CH₂OCOA, NO₂, NH₂, NHA vagy NA₂ csoporttal,
Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom,
10 valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói és szolvátjai;
q) azok a (I-q) általános képletű vegyületek, ahol a képletben
R¹ jelentése -(CH₂)_n-NH₂, -CON=C(NH₂)₂, -NHC(=NH)-NH₂ vagy
-C(=NH)-NH₂ csoport, amely monoszubsztituálva lehet -OH,
-OCOOA, -OCOO(CH₂)_nN(A)₂, -OCOO(CH₂)_m-Het, -CO-C(A)₂-
15 -R⁵, -COOA, -COSA, -COOAr, -COOAr' vagy (o) vagy (p) képletű csoporttal,
R² jelentése hidrogénatom vagy COOA csoport,
R³ jelentése egyenesláncú, elágazó láncú vagy ciklikus 1-20 szén-
atomos alkilcsoport, amelyben egy vagy két CH₂ csoport helyet-
tesítve lehet oxigénatommal vagy kénatommal, vagy Ar, Ar', X
20 vagy Hal csoport,
R⁴ jelentése fenilcsoport, amely monoszubsztituálva van S(O)_kA,
S(O)_kNHA, CF₃, COOA, CH₂NHA, CN vagy OA csoporttal,
R⁵ jelentése -CHal₃, -O(C=O)A vagy (n) képletű csoport,
25 Ar jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek mindegyike
szubsztituátlan vagy monoszubsztituált, diszubsztituált vagy
triszubsztituált A, OH, OA, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CF₃, CN,
Hal, NHCOA, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂, S(O)_nA,
S(O)_nNH₂, S(O)_nNHA vagy S(O)_nNA₂ csoporttal,
30 Ar' jelentése -(CH₂)_n-Ar,
Het jelentése monociklikus vagy biciklikus, telített, telítetlen vagy
aromás heterociklus, amely 1-4 nitrogénatommal, oxigénatommal
és/vagy kénatommal rendelkezik, és a nitrogénatomon vagy a

- szénatomon keresztül kötődik, amely szubsztituátlan vagy szubsztituált A csoporttal,
- A jelentése hidrogénatom vagy egyenesláncú, elágazó láncú vagy ciklikus 1-20 szénatomos alkilcsoport,
- 5 X jelentése $(CH_2)_n$ -Y csoport,
- Y jelentése COOA, (q) képletű csoport,
- Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom,
- n értéke 1, 2, 3, 4, 5 vagy 6,
- m értéke 0 vagy 1,
- 10 k értéke 0, 1 vagy 2,
- l értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4,
- valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói és szolvátjai;
- r) azok a (I-r) általános képletű vegyületek, ahol a képletben -D=E- jelentése $-N=C(NH_2)-$ vagy $-C(NH_2)=N-$ képletű csoport,
- 15 R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, OR^6 , $N(R^6)_2$, NO_2 , CN, Hal, NR^6COA , NR^6COAr' , NR^6SO_2A , NR^6SO_2Ar' , $COOR^6$, $CON(R^6)_2$, $CONR^6Ar'$, COR^7 , $COAr'$ vagy $S(O)_nA$ képletű csoport,
- R^3 jelentése $SO_2(NR^6)_2$, $S(O)_nA$, CF_3 , $COOR^6$, OA vagy CN csoport,
- 20 R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, OR^6 , $N(R^6)_2$, NO_2 , CN, Hal, NR^6COA , NR^6COAr' , NR^6SO_2A , NR^6SO_2Ar' , $COOR^6$, $CON(R^6)_2$, $CONR^6Ar'$, COR^7 , $COAr'$ vagy $S(O)_nA$ csoport,
- R^6 jelentése hidrogénatom, A, $[C(R^7)_2]_nAr'$ vagy $[C(R^7)_2]_nHet$ csoport,
- 25 R^7 jelentése hidrogénatom vagy A csoport,
- W jelentése $CONR^6C(R^6)_2CONR^6[C(R^6)_2]_l$, $-NR^6C(R^6)_2CONR^6$, $[C(R^6)_2]_l-$, $-[C(R^6)_2]_mCONR^6[C(R^6)_2]_l-$ vagy $-OC(R^6)_2CONR^6[C(R^6)_2]_l-$ csoport,
- 30 A jelentése 1-20 szénatomos alkilcsoport, amelyben egy vagy két CH_2 csoportot oxigénatom vagy kénatom vagy $-CH=CH-$ csoport helyettesít, és ezen kívül 1-7 hidrogénatomot fluoratom helyettesít,

- Ar jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek mindegyike szubsztituálatlan vagy monoszubsztituált, diszubsztituált vagy triszubsztituált A, Ar', Het, OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, CN, Hal, NR⁶COA, NR⁶COAr', NR⁶SO₂A, NR⁶SO₂Ar', COOR⁶, CON(R⁶)₂, CONR⁶Ar', COR⁷, COAr', SO₂NR⁶ S(O)_nAr' vagy S(O)_nA csoporttal,
- Ar' jelentése fenilcsoport vagy naftilcsoport, amelyek mindegyike szubsztituálatlan vagy monoszubsztituált, diszubsztituált vagy triszubsztituált A, OR⁷, N(R⁷)₂, NO₂, CN, Hal, NR⁷COA, NR⁷SO₂A, COOR⁷, CON(R⁷)₂, COR⁷, SO₂NR⁷ vagy S(O)_nA csoporttal,
- Het jelentése monociklikus vagy biciklikus, telített, telítetlen vagy aromás heterociklus, amely 1-4 nitrogénatommal, oxigénatommal és/vagy kénatommal rendelkezik, és a nitrogénatomon vagy a szénatomon keresztül kötődik, amely lehet szubsztituálatlan vagy monoszubsztituált, diszubsztituált vagy triszubsztituált A, OR⁷, N(R⁷)₂, NO₂, CN, Hal, NR⁷COA, NR⁷SO₂A, COOR⁷, CON(R⁷)₂, COR⁷, SO₂NR⁷, S(O)_nA csoporttal és/vagy karbonil oxigénnel,
- Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom,
- n értéke 0, 1 vagy 2,
- m értéke 1 vagy 2,
- l értéke 0 vagy 1,
- valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói és szolvátjai,
- s) azok a (I-s) általános képletű vegyületek, ahol a képletben
- D jelentése fenilcsoport vagy piridilcsoport, amelyek szubsztituálatlan vagy monoszubsztituált vagy poliszubsztituált Hal, A, OR², N(R²)₂, NO₂, CN, COOR² vagy CON(R²)₂ csoporttal,
- R¹ jelentése hidrogénatom, Ar, Het, cikloalkilcsoport vagy A csoport, amely szubsztituálva lehet OR², SR², N(R²)₂, Ar, Het, cikloalkil, CN, COOR² vagy CON(R²)₂ csoporttal,
- R² jelentése hidrogénatom vagy A csoport,

- E jelentése fenilénecsopót, amely monoszubsztituált vagy poliszubsztituált Hal, A, OR^2 , $N(R^2)_2$, NO_2 , CN, $COOR^2$ vagy $CON(R^2)_2$ csoporttal,
vagy piperidin-1,4-diil-csoport,
- 5 W jelentése Ar, Het vagy $N(R^2)_2$ csoport,
és amennyiben E jelentése piperidin-1,4-diil, akkor alternatív esetben R^2 vagy cikloalkilcsoport,
- X jelentése NH vagy O,
- A jelentése egyenes láncú vagy elágazó láncú 1-10 szénatomos
10 alkilcsoport, amelyben egy vagy két CH_2 csoport helyettesítve lehet oxigénatommal vagy kénatommal és/vagy $-CH=CH-$ csoporttal, és/vagy ezen kívül 1-7 hidrogénatomot fluoratom helyettesíthet,
- Ar jelentése fenilcsoport, amely szubsztituátlan vagy mono-
15 szubsztituált, diszubsztituált vagy triszubsztituált Hal, A, OR^2 , $N(R^2)_2$, NO_2 , CN, $COOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA , NR^2SO_2A , COR^2 , SO_2NR^2 , SO_3H vagy $S(O)_mA$ csoporttal,
- Het jelentése monociklusos vagy biciklusos, telített, telítetlen vagy
20 aromás heterociklus, amely 1-4 nitrogénatomot, oxigénatomot vagy kénatomot tartalmaz, amely lehet szubsztituátlan vagy monoszubsztituált, diszubsztituált vagy triszubsztituált Hal, A, OR^2 , $N(R^2)_2$, NO_2 , CN, $COOR^2$, $CON(R^2)_2$, NR^2COA , NR^2SO_2A , COR^2 , SO_2NR^2 , SO_3H vagy $S(O)_mA$ csoporttal és/vagy karbonil oxigénnel,
- 25 Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom,
n értéke 0 vagy 1,
m értéke 0, 1 vagy 2,
valamint ezek gyógyászatilag elfogadható sói és szolvátjai.

További előnyösen Xa faktor inhibitorokat például az alábbi iratokban sorolnak fel:

- 30 a) WO 97/30971, 4. oldal, 6. sortól a 13. oldal 19. sorig,
b) EP 0 921 116 A1, a 2. oldal 1. sortól az 51. sorig,
c) EP 0 540 051 B1, a 2. oldal 41. sortól a 3. oldal 14. sorig,

d) EP 0 798 295 A1, a 69. oldal 10. sortól a 71. oldal 53. sorig.

További előnyös vegyületeket a defibrotid, dezirudin és lepirudin közül választunk ki.

A találmány előnyösen egy olyan készítményre vonatkozik, amely
5 4-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-
-il]ciklohexánkarbonsavat és fiziológiailag elfogadható sóját és/vagy
szolvátját tartalmazza, valamint legalább egy kalcium antagonistát. A
szabad sav mellett az etanolamin só előnyös.

Előnyösek azok a kalcium antagonisták, amelyet a szelektív és
10 nem szelektív kalcium antagonisták közül választunk ki.

Előnyösek azok a szelektív kalcium antagonisták, amelyeket a
dihidropiridin-származékok, fenilalkilamin-származékok, benzo-
tiazepin-származékok és egyéb szelektív kalcium antagonisták közül
választunk ki.

15 A dihidropiridin-származékokat előnyösen az amlodipin,
felodipin, iszradipin, nikardipin, nifedipin, nimodipin, nizoldipin,
nitrendipin, lacidipin, nilvadipin, manidipin, barnidipin és lerkanidipin
közül választjuk ki.

A fenilalkilamin-származékokat előnyösen a verapamil és a
20 gallopamil közül választjuk ki.

A benzotiazepin-származék előnyösen diltiazem.

Az egyéb szelektív kalcium antagonista előnyösen mibefradil.

A nem szelektív kalcium antagonistákat előnyösen a fendilin,
bepridil, lidoflazin és perhexilin közül választjuk ki.

25 A találmány előnyösen vonatkozik egy olyan gyógyszerkészít-
ményre is, amely 4-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-
-d]pirimidin-2-il]ciklohexánkarbonsavat és gyógyászatilag elfogad-
ható sóját és/vagy szolvátját tartalmazza, és legalább egy
prostaglandint vagy prosztoglandin-származékot.

30 A szabad sav mellett az etanolaminsó előnyös.

Előnyösek azok a prosztoglandinok vagy prosztoglandin száрма-
zékok, amelyet a PGE₀, PGA₁, PGB₁, PGF_{1α}, PGA₂, PGB₂, 19-
hidroxi-PGA₁, 19-hidroxi-PGB₁, 19-hidroxi-PGA₂, 19-hidroxi-PGB₂,

PGE₃, PGF_{3a}, alprostadil (PGE₁), dinoproszt (PGF₂), dinoproszton (PGE₂), epoprosztenol nátrium (PGI₂; prosztaciklin nátrium), gemeproszt, iloproszt, latanoproszt, misoprosztol, szulproston, karboproszt trometamin, dinoproszt trometamin, lipoproszt, metenoproszt és tiaproszt közül választunk ki.

Különösen előnyösek azok a prosztaciklinok vagy prosztaciklin származékok, amelyeket az alprostadil (PGE₁), dinoproszt (PGF₂), dinoproszton (PGE₂), epoprosztenol nátriumsó (PGI₂; prosztaciklin nátrium), gemeproszt, iloprost, latanoproszt, mizoprosztol, szulproszton, karboproszt trometamin, dinoproszt trometamin, lipoproszt, metenoproszt és tiaproszt közül választunk ki.

Ennél is előnyösebb a PGE₁ vagy a prosztaciklin, különösképp előnyös pedig a prosztaciklin.

A (I) általános képletű vegyületeket, valamint az ezekhez vezető szintézisút kiindulási anyagait az irodalomból önmagukban is ismert eljárásokkal állíthatjuk elő [lásd például a Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart című könyvet] olyan reakciókörülmények között, amelyek alkalmasak az említett reakciók elvégzésére. Természetesen különböző variánsokat is alkalmazhatunk, ezek önmagukban ismertek és itt részletesen nem tárgyaljuk őket.

A (II) vagy (III) általános képletekben R¹, R², R³, R⁴, X és n jelentése a fentiekben megadott, de különösen a fent megadott előnyös jelentések.

Amennyiben L jelentése reaktív észteresített OH-csoport, ez előnyösen 1-6 szénatomos alkilszulfoniloxi-csoport (előnyösen metilszulfoniloxi-csoport), vagy 6-10 szénatomos arilszulfoniloxi-csoport (előnyösen fenil- vagy para-tolilszulfoniloxi-csoport, továbbá 2-naftalin-szulfoniloxi-csoport).

A (I) általános képletű vegyületeket előnyösen (II) általános képletű vegyületeket (III) általános képletű vegyületekkel reagáltatva nyerjük.

Amennyiben szükséges, a kiindulási anyagokat *in situ* állítjuk elő a reakcióelegyben elválasztás nélkül, és ezeket közvetlen tovább alakítjuk a (I) általános képletű vegyületekké.

Másrészről a reakciót lépésenként is végrehajthatjuk.

- 5 A (II) és (III) általános képletű kiindulási vegyületek ismertek. Amennyiben ezek nem ismertek, akkor ezeket ismert eljárások szerint lehet előállítani. A (II) általános képletű vegyületeket elő lehet állítani például a megfelelő hidroxipirimidinekből, amelyek tiofén-
-származékokból és cianocsoporttal szubsztituált alkilén-karbonsav-
10 -észterekből vannak előállítva [Eur. J. Med. Chem., **23**, 453 (1988)] POCl₃-mal végzett reakcióval.

- A hidroxipirimidineket vagy a megfelelő tetrahydrobenzotienopirimidin vegyületek dehidrogénezésével vagy 2-amino-benzotiofén-3-
karbonsav-származékok aldehidekkel vagy nitrilekkel végzett
15 ciklizációjával lehet előállítani, amely eljárások pirimidin-származékok előállításában szokásosak. (Lásd például Houben-Weyl, E9b/2).

- Részletesebben, a (II) általános képletű vegyületek és a (III) általános képletű vegyületek reakcióját inert oldószerben mintegy
-20 - +150°C hőmérsékleten, előnyösen 20-100°C hőmérsékleten vé-
20 gezzük.

- Előnyös lehet egy savmegkötőszer, például egy alkáli- vagy alkáliföldfém-hidroxid, -karbonát vagy -dikarbonát, vagy egy alkáli-
vagy alkáliföldfém gyenge savval alkotott egyéb sójának az alkalmazása, ahol a fém előnyösen kálium, nátrium vagy kalcium, vagy egy
25 szerves bázis hozzáadása, például trietil-amin, dimetil-amin, piridin vagy kinolin, illetve az amin komponens feleslegben történő hozzáadása.

- Az alkalmas inert oldószerek közé tartoznak a szénhidrogének, mint például hexán, petroléter, benzol, toluol vagy xilol; a klórozott
30 szénhidrogének, mint például triklóretilén, 1,1-diklóretán, szén-tetraklorid, kloroform vagy diklórmétán; alkoholok, mint például metanol, etanol, izopropanol, n-propanol, n-butanol vagy terc-butanol; éterek, mint például dietil-éter, diizopropil-éter, tetrahydrofuran (THF) vagy



dioxán; glikol-éterek, mint például etilén-glikol-monometil- vagy monoetil-éter vagy etilén-glikol-dimetil-éter (diglim); ketonok, mint például aceton vagy butanon; amidok, mint például acetamid, dimetil-acetamid, N-metilpirrolidon vagy dimetil-formamid (DMF); nitrilek, mint például acetonitril; szulfoxidok, mint például dimetilszulfoxid (DMSO); nitro vegyületek, mint például nitrometán vagy nitrobenzol; észterek, mint például etil-acetát, vagy a felsorolt oldószerek keverékei.

Ezen kívül lehetőség van az X csoportnak a (I) általános képletben egy másik X csoporttá alakítására, például egy észtercsoport vagy egy cianocsoport hidrolízisével egy COOH csoport kialakításának érdekében.

Az észtercsoportokat el is szappanosíthatjuk például nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid alkalmazásával vízben, víz/THF elegyben vagy víz/dioxán elegyben 0-100°C hőmérsékleten. A karbonsavakat a megfelelő karbonsav-kloriddá alakíthatjuk például tionil-kloriddal, ezeket pedig karboxamidokká alakíthatjuk. Ezekből a vegyületekből víz lehasításával karbonitrileket kapunk ismert módon.

A (I) általános képletű vegyület egy savját a megfelelő addíciós sóvá alakíthatjuk egy bázissal végzett reakcióval, például inert oldószerben ekvivalens mennyiségű sav és bázis reakciójával, ahol az oldószer lehet például etanol, amely reakciót bepárlás követ. A reakcióban az alkalmas bázisok különösen azok, amelyek gyógyászatilag elfogadható sókat képeznek.

Ennélfogva a (I) általános képletű vegyület sóját a megfelelő fémsóvá alakíthatjuk, különösen alkálifémsóvá vagy alkáliföldfémsóvá, vagy a megfelelő ammóniumsóvá egy bázis (például nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, nátrium-karbonát vagy kálium-karbonát) alkalmazásával. Ebben a reakcióban különösen alkalmasak azok a szerves bázisok, amelyek gyógyászatilag elfogadható sókat adnak, ilyen például az etanolamin.

Másrésről egy (I) általános képletű bázist savval átalakíthatunk a megfelelő savaddíciós sóvá, például ekvivalens mennyiségű bázis és



sav inert oldószerben, például etanolban végzett reakciójával, és az ezt követő bepárlással. Ehhez a reakcióhoz különösen olyan savak jönnek számításba, melyek gyógyászatilag elfogadható sókat képeznek. Így például szerves savakat alkalmazhatunk, ilyen például a

5 kénsav, salétromsav, hidrogén-halogenidek, mint például hidrogén-klorid vagy hidrogén-bromid, foszforsavak, mint például ortofoszforsav; szulfaminsav, továbbá a szerves savak, különösen alifás, aliciklusos, aralifás, aromás vagy heterociklusos egy vagy többértékű karbonsavak, szulfonsavak vagy kénsavak, például hangyasav, ecet-

10 sav, propionsav, pivalinsav, dietil-ecetsav, malonsav, borostyánkősav, pimelinsav, fumársav, maleinsav, tejsav, borkősav, almasav, citromsav, glükonsav, aszkorbinsav, nikotinsav, izonikotinsav, metán- vagy etánszulfonsav, etándiszulfonsav, 2-hidroxietánszulfonsav, benzolszulfonsav, para-toluolszulfonsav, naftalin-monoszulfonsav, nafta-

15 lin-diszulfonsav vagy laurilkénsav. A fiziológiailag nem elfogadható savakkal képzett sókat - például a pikrátokat - az (I) általános képletű vegyületek izolálásához és/vagy tisztításához lehet használni.

A találmány vonatkozik egy gyógyszerkészítményre is, amely legalább egy (I) általános képletű vegyületet és/vagy ennek gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazza, valamint legalább egy trombozis ellenes szert, egy kalcium antagonistát vagy legalább egy prosztaglandint vagy prosztaglandin származékot, és mindezekon kívül hordozóanyagokat és/vagy segédanyagokat.

20

A gyógyszerkészítményt különösen nem kémiai eljárásokkal állítjuk elő. A hatóanyagokat megfelelő dózisformává alakítjuk legalább egy szilárd, folyékony és/vagy félig szilárd hordozóanyaggal vagy segédanyaggal együtt.

25

Ezek a készítmények a humán és az állatgyógyászatban alkalmazhatók. Hordozóanyagként szerves vagy szervesetlen anyagok alkalmazhatók, amelyek enterális (például orális), parenterális vagy topikális beadásra alkalmasak, és az új vegyületekkel nem reagálnak, ilyen például a víz, növényi olajok, benzil-alkoholok, alkilén-glikolok, polietilén-glikolok, glicerín-triacetát, zselatin, szénhidrátok, mint például

30



laktóz vagy keményítő, magnézium-sztearát, talkum, vazelin. Orális beadásra különösen tablettákat, pirulákat, drazsékat, kapszulákat, porokat, granulátumokat, szirupokat, juicokat vagy cseppeket használunk, rektális beadásra kúpokat, parenterális beadásra oldatokat, előnyösen olajos vagy vizes oldatokat, és ezen kívül szuszpenziókat, emulziókat vagy implantátumokat, míg topikális alkalmazásra kenőcsöket, krémeket és porokat használunk. Az új vegyületeket liofilizálni is lehet, és az így kapott liofilizátumot például injekciós készítmények előállítására lehet használni. Az említett készítményeket lehet sterilizálni és/vagy ezek tartalmazhatnak különféle segédanyagokat, mint például csúsztatószerket, tartósítószerket, stabilizátorokat és/vagy nedvesítőszerket, emulgeátorokat, sókat az ozmózis nyomás befolyásolására, puffer anyagokat, színezékeket, ízanyagokat és/vagy számos egyéb hatóanyagot, például egy vagy több vitamint is. Ezeket az előbbieken kívül nazális spray-vel is be lehet adni.

A hatóanyagokat általában 1-500 mg, előnyösen 5-100 mg hatóanyag-tartalmú dózisegység formájában alkalmazzuk. A napi dózis előnyösen 0,02-10 mg/testtömeg kg. Mindemellett a specifikus dózis minden egyes beteg esetében számos különböző faktortól függ, például az adott alkalmazott vegyületek aktivitásától, a kortól, az általános egészségi állapottól, a nemtől, a diétától, a beadás idejétől és módjától, a kiválasztás sebességétől, az adott esetben kombinációban lévő gyógyszerektől és az adott kór súlyosságától, amelyre a terápiát alkalmazzuk. Az orális beadás előnyös.

A találmány további tárgya a találmány szerinti gyógyszerkészítmények alkalmazása angina, magas vérnyomás, fokozott kisvérköri nyomás, vértolulósos szívelégtelenség (CHF), krónikus elzáródásos tüdőbetegség (COPD), cor pulmonale, dextrokardiális elégtelenség, ateroszklerózis, szív-véredények lecsökkent nyitottságával együtt járó állapotok, periférális érbetegségek, stroke, bronchitis, allergiás asztma, krónikus asztma, allergiás nátha, zöldhályog, irritábilis bél szindróma, tumor, veseelégtelenség, máj cirrhosis és női szexuális diszfunkció kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására.



A találmány további tárgya a találmány szerinti készítmény alkalmazása fokozott kisvérköri nyomás, vértolulós szívelégtelenség (CHF), krónikus elzáródásos tüdőbetegség (COPD), cor pulmonale és/vagy dextrokardiális elégtelenség kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására.

Az új gyógyszerkészítmény alkotóit előnyösen kombinációban alkalmazzuk. Ezeket ugyanakkor egyenként azonos időben vagy egymást követően is beadhatjuk.

A találmány egy további tárgya egy olyan kit (szett), amely

10 (a) hatásos mennyiségű 4-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]ciklohexánkarbonsav etanolaminsó és

(b) hatásos mennyiségű trombólisellenes szer egymástól elkülönített egységeit tartalmazza.

A kit (szett) konténereket, például dobozokat, különálló palackokat, zsákokat vagy ampullákat tartalmaz. A set tartalmazhat például különálló ampullákat, amelyek hatásos mennyiségű 4-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]ciklohexánkarbonsav etanolaminsót és trombólis ellenes szert tartalmaz feloldva vagy liofilizált formában.

20 A találmány egy olyan ktre (szett) is vonatkozik, amely

(a) hatásos mennyiségű 4-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]ciklohexánkarbonsav etanolaminsót

(b) hatásos mennyiségű kalcium antagonistát tartalmaz egymástól elkülönített egységekben.

25 A kit konténereket, például dobozokat, különálló palackokat, zsákokat vagy ampullákat tartalmaz. A set tartalmazhat például különálló ampullákat, amelyek hatásos mennyiségű 4-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]ciklohexánkarbonsav etanolaminsót és kalcium antagonistát tartalmaz feloldva vagy liofilizált formában.

30 A találmány további tárgya egy olyan kit (szett), amely

(a) hatásos mennyiségű 4-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]ciklohexánkarbonsav etanolaminsót

(b) hatásos mennyiségű prosztaglandint vagy prosztaglandin-származékot

tartalmaz egymástól elkülönített egységekben.

5 A szett konténereket, például dobozokat, különálló palackokat, zsákokat vagy ampullákat tartalmaz. A set tartalmazhat például különálló ampullákat, amelyek hatásos mennyiségű 4-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]ciklohexánkarbonsav etanolaminsót, prosztaglandint vagy prosztaglandin-származékot tartalmaz feloldva vagy liofilizált formában.

10 A találmány további tárgya 4-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)-benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]ciklohexánkarbonsav etanolaminsó alkalmazása fokozott kisvérköri nyomás, vértolulós szívelégtelenség (CHF), krónikus elzáródásos tüdőbetegség (COPD), cor pulmonale és/vagy dextrokardiális elégtelenség kezelésére alkalmas
15 gyógyszer előállítására.

A találmány további tárgya legalább egy V foszfodiészteráz inhibítor és legalább egy prosztaglandint vagy prosztaglandin származékot tartalmazó gyógyszerkészítmény alkalmazása fokozott kisvérköri nyomás, vértolulós szívelégtelenség (CHF), krónikus elzáródásos
20 tüdőbetegség (COPD), cor pulmonale és/vagy dextrokardiális elégtelenség orális kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására.

A fentiekben, illetve az alább következőkben a hőmérsékletet °C-ban adjuk meg. A példákban a "szokásos feldolgozás" azt jelenti, hogy szükség esetén a reakcióelegyhez vizet adunk, szükség esetén a
25 pH-t 2-10 értékre állítjuk a végtermék összetételétől függően, az elegyet etil-acetáttal vagy diklórmetánnal extraháljuk, a fázisokat elválasztjuk, a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk, majd a végterméket szilikagélen kromatográfiával és/vagy kristályosítással tisztítjuk.

30 Tömegspektrometria (MS): EI (elektron ionizáció) M^{+}

FAB (gyors atomokkal bombázás) $(M+H)^{+}$

1. példa

Metil-3-(4-klór-benzotieno-[2,3-d] pirimidin-2-il)propionátot
(amelyet 2-amino-5,6,7,8-tetrahidrobenzotiofén-3-karboxilát ciklizá-
lásával kapunk metil-3-cianopropionát alkalmazásával, amit kénnel
5 végzett dehidrogénezés és foszfor-oxikloriddal/dimetilaminnal végzett
klórozás követ) és 3-klór-4-metoxibenzilamint ("A") N-
-metilpirrolidonban 110 °C-on 5 órán át keverünk. Az oldószert eltá-
volítjuk, az elegyet szokásos módon feldolgozzuk, így szintelen olaj
formájában kapjuk a metil-3-[4-3-klór-4-metoxi-benzilamino)-
10 benzotieno-[2,3-d] pirimidin-2-il]propionátot.

Az "A" reakciójával analóg módon
metil-2-(4-klórbenzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)acetátból
metil-2-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]piri-
midin-2-il]acetátot kapunk.

15 A 3,4-metiléndioxibenzilamin reakciójával analóg módon
metil-3-(4-klórbenzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)propionátból
metil-3-[4-(3,4-metiléndioxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]piri-
midin-2-il]propionátot kapunk.

20 Az "A" reakciójával analóg módon
metil-4-(4-klórbenzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)butirátból
metil-4-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]piri-
midin-2-il]butirátot kapunk.

25 A 3,4-metiléndioxibenzilamin reakciójával analóg módon
metil-4-(4-klórbenzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)butirátból
metil-4-[4-(3,4-metiléndioxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]piri-
midin-2-il]butirátot kapunk.

30 Az "A" reakciójával analóg módon
metil-5-(4-klórbenzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)valerátból

metil-5-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]valerátot kapunk.

A 3,4-metiléndioxibenzilamin reakciójával analóg módon

- 5 metil-5-(4-klórbenzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)valerátból
metil-5-[4-(3,4-metiléndioxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]valerátot kapunk.

Az "A" reakciójával analóg módon

- 10 metil-7-(4-klórbenzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)heptanoátból
metil-7-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]heptanoátot kapunk.

A 3,4-metiléndioxibenzilamin reakciójával analóg módon

- 15 metil-7-(4-klórbenzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)heptanoátból
metil-7-[4-(3,4-metiléndioxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]heptanoátot kapunk.

Az "A" reakciójával analóg módon

- 20 metil-2-[4-(4-klórbenzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)-ciklohex-1-il]acetátból
metil-2-{4-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]ciklohexil-1-il}acetátot kapunk.

A 3,4-metiléndioxibenzilamin reakciójával analóg módon

- 25 metil-2-[4-(4-klórbenzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)ciklohex-1-il]acetátból
metil-2-{4-[4-(3,4-metiléndioxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]ciklohexil-1-il}acetátot kapunk.

30

A benzilamin reakciójával analóg módon

metil-3-(4-klórbenzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)propionátból

metil-3-(4-benzilaminobenzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)propionátot kapunk;

metil-4-(4-klórbenzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)butirátból

metil-4-(4-benzilaminobenzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)butirátot
5 kapunk;

metil-5-(4-klórbenzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)valerátból

metil-5-(4-benzilaminobenzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)valerátot
kapunk.

10 Az "A" reakciójával analóg módon

metil-4-(4-klórbenzotieno[2,3-d]pirimidin-2-il)ciklohexán-
-karboxilátból

metil-4-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]piri-
midin-2-il]ciklohexánkarboxilátot kapunk;

15

és 3,4-metiléndioxibenzilamin reakciójával

metil-4-[4-(3,4-metiléndioxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]piri-
midin-2-il]ciklohexánkarboxilátot kapunk.

2. példa

20 Metil-3-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]piri-
midin-2-il]propionátot etilénlikol-monometil-éterben feloldunk, 32
%-os nátrium-hidroxidot adunk hozzá, és az elegyet 110 °C-on 5 órán
át keverjük. Ezután 20 %-os sósavat adunk hozzá, az elegyet diklór-
metánnal extraháljuk. Petroléter hozzáadása után kapjuk a 3-[4-(3-
25 -klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]-
propionsavat, melynek olvadáspontja 218 °C.

A kivált kristályokat izopropanolban feloldjuk, és etanolamint
adunk hozzá. Kristályosítás után 3-[4-(3-klór-4-metoxibenzilami-
no)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]propionsav etanolaminsót ka-
30 punk.

Az alábbi vegyületeket analóg módon kapjuk:

4- [4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno- [2,3-d] pirimidin-
-2-il]vajsav, op.: 225 °C; etanolaminsó, op.: 150 °C;

5- [4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno- [2,3-d] pirimidin-
-2-il]valeriánsav, op.: 210 °C; etanolaminsó, op.: 141 °C;

5 4- [4-(3,4-metiléndioxibenzilamino)benzotieno- [2,3-d] pirimidin-
-2-il]vajsav, hidroklorid, op.: 245 °C.

Az 1. példánál felsorolt észterek analóg reakciójával az alábbi
karbonsavakat állíthatjuk elő:

10 2-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-
-il]ecetsav;

3-[4-(3,4-metiléndioxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-
-2-il]propionsav;

15 5-[4-(3,4-metiléndioxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-
-2-il]valeriánsav;

7-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-
-il]heptánsav;

7-[4-(3,4-metiléndioxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-
-2-il]heptánsav,

20 2- { 4- [4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimi-
din-2-il]ciklohexil-1-il } ecetsav,

2- { 4- [4-(3,4-metiléndioxibenzilamino)benzotieno- [2,3-d] piri-
midin-2-il]ciklohexil-1-il } ecetsav,

3-(4-benzilaminobenzotieno- [2,3-d] pirimidin-2-il)propionsav,

25 4-(4-benzilaminobenzotieno- [2,3-d] pirimidin-2-il)vajsav,

5-(4-benzilaminobenzotieno- [2,3-d] pirimidin-2-il)valeriánsav,

4-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-
-il]ciklohexánkarbonsav, etanolamin só op.: 167°C;

30 4- [4-(3,4-metiléndioxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-
-2-il]ciklohexánkarbonsav, etanolamin só op.: 143°C.

3. példa

1,5 g metil-4-(4-klórbenzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il)-fenilkarboxilát ("B"), (amelyet a megfelelő 5,6,7,8-tetrahydrobenzotieno-[2,3-d]pirimidin vegyületből kénnel végzett dehidrogénezéssel és foszforoxi-kloriddal/dimetilaminnal végzett klórozással kapunk) és 5 1,5 g 3-klór-4-metoxibenzilamint 20 ml N-metil-pirrolidonban 4 órán át 110 °C-on melegítünk. Lehűtés után az elegyet szokásos módon feldolgozzuk, így 2,6 g metil-4-[4-(3-klór-4-metoxi-benzilamino)-[1]benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]benzoátot kapunk, melynek olvadáspontja 203-204 °C. 10

A 2. példával analóg módon 1,2 g észterből 1,0 g

4-[4-(3-klór-4-metoxi-benzilamino)-[1]benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]benzoesav-etanolaminsót kapunk, olvadáspont: 189-190 °C.

15 Az 1. példával analóg módon "B" és 3,4-metiléndioxibenzilamin reakciójával

metil-4-[4-(3,4-metiléndioxibenzilamino)-[1]benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]benzoátot kapunk, amelynek az észter hidrolízise után

20 4-[4-(3,4--metiléndioxibenzilamino)-[1]benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]benzoesav nátriumsó áll elő, olvadáspont: >260 °C.

Az alábbi vegyületeket analóg módon kapjuk:

4-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)-[1]benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]fenilecetsav, etanolaminsó, olvadáspont: 130 °C; és

25 4-[4-(3,4-metiléndioxibenzilamino)-[1]benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]fenilecetsav, etanolaminsó, olvadáspont: 202 °C.

4. példa

1 ekvivalens 3-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]propionsavat és 1,2 ekvivalens tionil-kloridot 30 diklórmétánban 2 órán át keverünk. Az oldószert ezután eltávolítjuk, így 3-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]propionil-kloridot kapunk.

A terméket vizes ammóniában felvesszük, és az elegyet 1 órán át keverjük, majd szokásos módon feldolgozzuk, így kapjuk a 3-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]propionamidot.

5 **5. példa**

1 ekvivalens DMF-et és 1 ekvivalens oxalil-kloridot 0°C hőmérsékleten acetonitrilben feloldunk. Ehhez 1 ekvivalens 3-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]propionamidot adunk. Az elegyet további 1 órán át keverjük. Ezután szokásosan feldolgozzuk, és így kapjuk a 3-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]propionitrilt.

6. példa

A megfelelő klór-pirimidin-származék és 3,4-etiléndioxibenzilamin reakciójával az 1., 2. és 3. példával analóg módon az alább következő karbonsavakat állíthatjuk elő:

4-[4-(3,4-etiléndioxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]vajsav,

3-[4-(3,4-etiléndioxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]propionsav,

20 5-[4-(3,4-etiléndioxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]valeriánsav,

7-[4-(3,4-etiléndioxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]heptánsav,

25 2-{ 4-[4-(3,4-etiléndioxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]ciklohexil-1-il} -ecetsav,

4-[4-(3,4-etiléndioxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]ciklohexánkarbonsav,

4-[4-(3,4-etiléndioxibenzilamino)- [1]benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]benzoesav, olvadáspont: 220-230 °C;

30 4-[4-(3,4-etiléndioxibenzilamino)- [1]benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]benzoesav, etanolaminsó, olvadáspont: 252 °C;

4-[4-(3,4-etiléndioxibenzilamino)-[1]benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]fenilecetsav.

5 A 3,4-diklórbenzilamin reakciójával analóg módon az alábbi vegyületeket kapjuk:

4-[4-(3,4-diklórbenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]-vajsav,

3-[4-(3,4-diklórbenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]-propionsav,

10 5-[4-(3,4-diklórbenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]-valeriánsav-etanolamin só, op.: 160°;

7-[4-(3,4-diklórbenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]-heptánsav,

15 2-{4-[4-(3,4-diklórbenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]ciklohexil-1-il}ecetsav,

4-[4-(3,4-diklórbenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]-ciklohexánkarbonsav,

4-[4-(3,4-diklórbenzilamino)-[1]benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]benzoesav,

20 4-[4-(3,4-diklórbenzilamino)-[1]benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]fenilecetsav.

A 3-klór-4-etoxibenzilamin reakciójával analóg módon az alábbi vegyületeket kapjuk:

25 4-[4-(3-klór-4-etoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]vajsav,

3-[4-(3-klór-4-etoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]propionsav,

30 5-[4-(3-klór-4-etoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]valeriánsav,

7-[4-(3-klór-4-etoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]heptánsav,

2-{4-[4-(3-klór-4-etoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]ciklohexil-1-il}ecetsav,

4-[4-(3-klór-4-etoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]ciklohexánkarbonsav,

5 4-[4-(3-klór-4-etoxibenzilamino)-[1]benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]benzoesav, op.: 185-187°;

4-[4-(3-klór-4-etoxibenzilamino)-[1]benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]fenilecetsav.

10 A 3-klór-4-izopropoxi-benzilamin reakciójával analóg módon az alábbi vegyületeket kapjuk:

4-[4-(3-klór-4-izopropoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]vajsav,

15 3-[4-(3-klór-4-izopropoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]propionsav,

5-[4-(3-klór-4-izopropoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]valeriánsav-etanolamin só, op.: 130°;

7-[4-(3-klór-4-izopropoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]heptánsav,

20 2-{4-[4-(3-klór-4-izopropoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]ciklohexil-1-il}ecetsav,

4-[4-(3-klór-4-izopropoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]ciklohexánkarbonsav,

25 4-[4-(3-klór-4-izopropoxibenzilamino)-[1]benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]benzoesav, op.: 240-241°;

4-[4-(3-klór-4-izopropoxibenzilamino)-[1]benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]fenilecetsav.

Az alábbi példák gyógyszerkészítmény előállítására vonatkoznak.

30 **A) példa: injekciós ampullák**

100 g (I) általános képletű hatóanyag, 100 g trombózis-ellenes szer és 5 g nátrium-hidrogén-foszfát oldatát 3 liter kétszeresen

desztillált vízben 2 N sósavval pH = 6,5 értékre állítjuk, sterilen szűrjük, injekciós ampullákba töltjük és steril körülmények között liofilizáljuk és steril körülmények között lezárjuk. Minden egyes injekciós ampulla 5 mg hatóanyagot tartalmaz.

5 **B) példa: kúpok**

20 g (I) általános képletű hatóanyag, 20 g trombózis-ellenes szer és 100 g szójalecitin és 1400 g kakaóvaj keveréket megolvasztjuk, formákba töltjük és hagyjuk lehűlni. Minden egyes kúp 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

10 **C) példa: oldat**

1 g (I) általános képletű hatóanyag, 1 g trombózis-ellenes szer, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ és 0,1 g benzalkónium-klorid oldatát készítjük el 940 ml kétszeresen desztillált vízben. A pH-t 6,8 értékre állítjuk, az oldatot 1 literre feltöltjük és besugárzással sterilizáljuk. Az oldatot szemcseppek formájában lehet alkalmazni.

15 **D) példa: kenőcs**

500 mg (I) általános képletű hatóanyagot és 500 mg trombózis-ellenes szert 99,5 g vazelinnel aszeptikus körülmények között elkeverünk.

20 **E) példa: tabletták**

1 kg (I) általános képletű hatóanyagot és 1 kg trombózis-ellenes szer, 4 kg laktóz, 1,2 g burgonyakeményítő, 0,2 kg talkum és 0,1 kg magnézium-sztearát keverékét szokásos módon tablettákká préseljük oly módon, hogy minden tablettá 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

25 **F) példa: dragsék**

Az E) példával analóg módon tablettákat préselünk, melyeket ezt követően szokásos módon szacharózból, kukoricakeményítőből, talkumból, tragakantból és színezőanyagból álló bevonattal vonjuk be.



G) példa: kapszulák

2 kg (I) általános képletű hatóanyagot és 2 kg trombózis-ellenes szert szokásos módon kemény zselatin kapszulákba töltünk, oly módon, hogy minden egyes kapszula 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

5 **H) példa: ampullák**

1 kg (I) általános képletű hatóanyagot és 1 kg trombózis-ellenes szert 60 liter kétszeresen desztillált vízben feloldunk, steril módon szűrjük, ampullákba töltjük és steril körülmények között liofilizáljuk, és steril körülmények között lezárjuk. Minden egyes ampulla 10 mg
10 hatóanyagot tartalmaz.

I) példa: inhalációs spray

14 g (I) általános képletű hatóanyagot és 14 g trombózis-ellenes szert 10 liter izotóniás nátrium-klorid-oldatban feloldunk, és az oldatot kereskedelembe szokásos pumpás mechanizmusú szóróflakonokba töltjük. Az oldatot szájba vagy orrba lehet permetezni. Egy
15 permetezés (körülbelül 0,1 ml) 0,14 mg hatóanyag dózisként felel meg.

A') példa: injekciós ampullák

100 g (I) általános képletű hatóanyag, 100 g kalcium antagonisták és 5 g dinátrium-hidrogén-foszfát oldatát 3 liter kétszeresen desztillált vízben 2 N sósavval pH = 6,5 értékre állítjuk, sterilen szűrjük, injekciós ampullákba töltjük és steril körülmények között liofilizáljuk és steril körülmények között lezárjuk. Minden egyes injekciós ampulla
20 5 mg hatóanyagot tartalmaz.

B') példa: kúpok

25 20 g (I) általános képletű hatóanyag, 20 g kalcium antagonisták és 100 g szójalecitin és 1400 g kakaóvaj keveréket megolvasztjuk, formákba töltjük és hagyjuk lehűlni. Minden egyes kúp 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

C') példa: oldat

30 1 g (I) általános képletű hatóanyag, 1 g kalcium antagonisták, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ és 0,1 g



benzalkónium-klorid oldatát készítjük el 940 ml kétszeresen desztillált vízben. A pH-t 6,8 értékre állítjuk, az oldatot 1 literre feltöltjük és besugárzással sterilizáljuk. Az oldatot szemcseppek formájában lehet alkalmazni.

5 **D') példa: kenőcs**

500 mg (I) általános képletű hatóanyagot és 500 mg kalcium antagonistát 99,5 g vazelinnel aszeptikus körülmények között elkeverünk.

E') példa: tabletták

10 1 kg (I) általános képletű hatóanyag, 1 kg kalcium antagonista, 4 kg laktóz, 1,2 g burgonyakeményítő, 0,2 kg talkum és 0,1 kg magnézium-sztearát keverékét szokásos módon tablettákká préseljük oly módon, hogy minden tabletta 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

F') példa: dragsék

15 Az E) példával analóg módon tablettákat préselünk, melyeket ezt követően szokásos módon szacharózból, kukoricakeményítőből, talkumból, tragakantból és színezőanyagból álló bevonattal vonjuk be.

G') példa: kapszulák

20 2 kg (I) általános képletű hatóanyagot és 2 kg kalcium antagonistát szokásos módon kemény zselatin kapszulákba töltünk, oly módon, hogy minden egyes kapszula 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

H') példa: ampullák

25 1 kg (I) általános képletű hatóanyagot és 1 kg kalcium antagonistát 60 liter kétszeresen desztillált vízben feloldunk, steril módon szűrjük, ampullákba töltjük és steril körülmények között liofilizáljuk, és steril körülmények között lezárjuk. Minden egyes ampulla 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

I') példa: inhalációs spray

30 14 g (I) általános képletű hatóanyagot és 14 g kalcium antagonistát 10 liter izotóniás nátrium-klorid-oldatban feloldunk, és



az oldatot kereskedelemben szokásos pumpás mechanizmusú szóróflakonokba töltjük. Az oldatot szájba vagy orrba lehet permetezni. Egy permetezés (körülbelül 0,1 ml) 0,14 mg hatóanyag dózisnak felel meg.

5 **A") példa: injekciós ampullák**

100 g (I) általános képletű hatóanyag, 100 g proszttaglandin vagy proszttaglandin származék és 5 g dinátrium-hidrogén-foszfát oldatát 3 liter kétszeresen desztillált vízben 2 N sósavval pH = 6,5 értékre állítjuk, sterilen szűrjük, injekciós ampullákba töltjük és steril körülmények között liofilizáljuk és steril körülmények között lezárjuk.
10 Minden egyes injekciós ampulla 5 mg hatóanyagot tartalmaz.

B") példa: kúpok

20 g (I) általános képletű hatóanyag, 20 g proszttaglandin vagy proszttaglandin származék és 100 g szójalecitin és 1400 g kakaóvaj
15 keveréket megolvasztjuk, formákba töltjük és hagyjuk lehűlni. Minden egyes kúp 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

C") példa: oldat

1 g (I) általános képletű hatóanyag, 1 g proszttaglandin vagy proszttaglandin származék 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 g
20 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ és 0,1 g benzalkónium-klorid oldatát készítjük el 940 ml kétszeresen desztillált vízben. A pH-t 6,8 értékre állítjuk, az oldatot 1 literre feltöltjük és besugárással sterilizáljuk. Az oldatot szemcseppek formájában lehet alkalmazni.

D") példa: kenőcs

25 500 mg (I) általános képletű hatóanyagot, 500 mg proszttaglandint vagy proszttaglandin származékot 99,5 g vazelinrel aszeptikus körülmények között elkeverünk.

E") példa: tabletták

1 kg (I) általános képletű hatóanyagot, 1 kg proszttaglandint
30 vagy proszttaglandin származékot, 4 kg laktóz, 1,2 g burgonyakeményítő, 0,2 kg talkum és 0,1 kg magnézium-sztearát keverékét szoká-

5 sos módon tablettákká préseljük oly módon, hogy minden tabletta 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

F") példa: drazsék

5 Az E) példával analóg módon tablettákat préselünk, melyeket ezt követően szokásos módon szacharózból, kukoricakeményítőből, tal-

10 kumból, tragakantból és színezőanyagból álló bevonattal vonjuk be.

G") példa: kapszulák

10 2 kg (I) általános képletű hatóanyagot, 2 kg proszttaglandint vagy proszttaglandin származékot szokásos módon kemény zselatin kapszulákba töltünk, oly módon, hogy minden egyes kapszula 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

H") példa: ampullák

15 1 kg (I) általános képletű hatóanyagot, 1 kg proszttaglandint vagy proszttaglandin származékot 60 liter kétszeresen desztillált vízben feloldunk, steril módon szűrjük, ampullákba töltjük és steril körülmények között liofilizáljuk, és steril körülmények között lezárjuk. Minden egyes ampulla 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

I") példa: inhalációs spray

20 14 g (I) általános képletű hatóanyagot, 14 g proszttaglandint vagy proszttaglandin származékot, 10 liter izotóniás nátrium-klorid-oldatban feloldunk, és az oldatot kereskedelembe szokásos pumpás mechanizmusú szóróflakonokba töltjük. Az oldatot szájba vagy orrba lehet permetezni. Egy permetezés (körülbelül 0,1 ml) 0,14 mg hatóanyag dózissal felel meg.

Szabadalmi igénypontok

1. Gyógyszerkészítmény, amely legalább egy foszfodiészteráz V
inhibitor és/vagy ennek gyógyászati lag elfogadható sóit és/vagy
5 szolvátjait, valamint legalább egy trombózisellenes szert tartalmaz.

2. Gyógyszerkészítmény, amely tartalmaz legalább egy (I) általános képletű vegyületet, ahol a képletben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, OA, OH vagy Hal,

10 R^1 és R^2 jelentése együtt 3-5 szénatomos alkiléncsoport, -O-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -O-CH₂-O- vagy -O-CH₂-CH₂-O- csoport,

X jelentése R^4 , R^5 vagy R^6 , amelyek mindegyike R^7 csoporttal monoszubsztituált,

15 R^4 jelentése lineáris vagy elágazó láncú 1-10 szénatomos alkiléncsoport, amelyben egy vagy két CH₂-csoportot -CH=CH-csoport helyettesíthet,

R^5 jelentése 5-12 szénatomos cikloalkil- vagy cikloalkilalkiléncsoport;

R^6 jelentése fenil- vagy fenilmetilcsoport,

20 R^7 jelentése COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CON(A)₂ vagy CN csoport;

A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;

Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom;

és/vagy ennek fiziológiailag elfogadható sóit és/vagy szolvátjait és

25 a) legalább egy trombózisellenes szert, vagy

b) legalább egy kalcium antagonistát vagy

c) legalább egy proszttaglandint vagy proszttaglandin-származékot.

3. A 2. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely legalább
30 egy (I) általános képletű vegyületet - ahol a képletben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, OA, OH vagy Hal, vagy

- R^1 és R^2 jelentése együtt 3-5 szénatomos alkiléncsoport, $-O-CH_2-$, $-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ vagy $-O-CH_2-CH_2-O-$ csoport,
- X jelentése R^4 , R^5 vagy R^6 , amelyek mindegyike R^7 csoporttal monoszubsztituált,
- 5 R^4 jelentése lineáris vagy elágazó láncú 1-10 szénatomos alkiléncsoport, amelyben egy vagy két CH_2 -csoportot $-CH=CH$ -csoport helyettesíthet,
- R^5 jelentése 5-12 szénatomos cikloalkil- vagy cikloalkilalkiléncsoport;
- 10 R^6 jelentése fenil- vagy fenilmetilcsoport,
- R^7 jelentése $COOH$, $COOA$, $CONH_2$, $CONHA$, $CON(A)_2$ vagy CN csoport;
- A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom;
- 15 és/vagy ennek fiziológiailag elfogadható sóit és/vagy szolvátjait és legalább egy trombólisellenes szert tartalmaz.
4. A 3. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely legalább egy 3. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet - ahol a képletben
- 20 X jelentése R^4 , fenil- vagy fenilmetil-csoport, amelyek mindegyike $COOH$, $COOA$, $CONH_2$, $CONA_2$, $CONHA$ vagy CN csoporttal van szubsztituálva
- és/vagy ennek gyógyászatilag elfogadható sóit és/vagy szolvátjait és legalább egy trombólis ellenes szert tartalmaz.
- 25 5. A 3. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely legalább egy 3. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet - ahol a képletben
- R^1 és R^2 jelentése együtt 3-5 szénatomos alkiléncsoport, $-O-CH_2-$, $-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ vagy $-O-CH_2-CH_2-O-$ csoport,
- 30 X jelentése R^4 , fenil- vagy fenilmetil-csoport, amely $COOH$, $COOA$, $CONH_2$, $CONA_2$, $CONHA$ vagy CN csoporttal van szubsztituálva

és/vagy gyógyászatilag elfogadható sóit és/vagy szolvátjait és legalább egy trombózis ellenes szert tartalmaz.

6. A 3. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely legalább egy 3. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet - ahol a
- 5 képletben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, OA vagy Hal, vagy

R^1 és R^2 jelentése együtt 3-5 szénatomos alkiléncsoport, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ vagy $-O-CH_2-CH_2-O-$ csoport,

- 10 X jelentése R^4 , fenil- vagy fenilmetil-csoport, amely $COOH$, $COOA$, $CONH_2$, $CONA_2$, $CONHA$ vagy CN általános képletű csoporttal van szubsztituálva

és/vagy gyógyászatilag elfogadható sóit és/vagy szolvátjait és legalább egy trombózis ellenes szert tartalmaz.

- 15 7. A 3. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely legalább egy 3. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet - ahol a képletben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, OA vagy Hal, vagy

- 20 R^1 és R^2 jelentése együtt 3-5 szénatomos alkiléncsoport, $-O-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ vagy $-O-CH_2-CH_2-O-$ csoport,

X jelentése 2-5 szénatomos alkiléncsoport, ciklohexil-, fenil- vagy fenilmetilcsoport, amelyek mindegyike R^7 csoporttal monoszubsztituált,

- 25 R^7 jelentése $COOH$ vagy $COOA$ csoport;

A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;

Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom;

és/vagy gyógyászatilag elfogadható sóit és/vagy szolvátjait és legalább egy trombózis ellenes szert tartalmaz.

- 30 8. A 3. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely legalább egy 3. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet - ahol a képletben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, OH, OA vagy Hal, vagy

R^1 és R^2 jelentése együtt 3-5 szénatomos alkilénecsopót, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- vagy -O-CH₂-CH₂-O- csopót,

5 R^7 jelentése COOH vagy COOA;

A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsopót,

Hal jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom,

és/vagy gyógyászatilag elfogadható sóit és/vagy szolvátjait és legalább egy trombólis ellenes szert tartalmaz.

10 9. A 3. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely legalább egy 3. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmaz, amit az alábbiak közül választunk ki:

(a) 3-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzo [4,5] tieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]propionsav;

15 (b) 4-[4-(3,4-metiléndioxibenzilamino)benzo [4,5] tieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]vajsav;

(c) 7-[4-(3,4-metiléndioxibenzilamino)benzo [4,5] tieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]heptánsav;

(d) 7-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzo [4,5] tieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]heptánsav;

(e) 5-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzo [4,5] tieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]valeriánsav;

(f) 2-{ 4- [4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzo [4,5] tieno- [2,3-d]-pirimidin-2-il]ciklohexil-1-il } -ecetsav;

25 (g) 4-[4-(3,4-metiléndioxibenzilamino)benzo [4,5] tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]ciklohexánkarbonsav;

(h) 4-[4-(3,4-metiléndioxibenzilamino)benzo [4,5] tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]benzoesav;

(i) 4-[4-(3,4-metiléndioxibenzilamino)benzo [4,5] tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]fenilecetsav;

30 (j) 4- [4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno[2,3-d]pirimidin-2-il]ciklohexánkarbonsav

és/vagy gyógyászatilag elfogadható sóit és/vagy szolvátjait és legalább egy trombózis ellenes szert.

10. A 9. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely legalább 4-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]ciklohexánkarbonsav etanolaminsót, és legalább egy trombózis ellenes szert tartalmaz.

11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a trombózis ellenes szer a K-vitamin antagonisták, heparin vegyületek, trombocita aggregáció inhibitorok, enzimek, Xa faktor inhibitorok, VIIa faktor inhibitorok és egyéb trombózis ellenes szerek közül van kiválasztva.

12. A 11. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, ahol a K-vitamin antagonisták a dikumarol, fenindion, warfarin, fenpropakumon, acenokumarol, etil-biszkumacetát, klorindion, difenadion és tiokumarol közül van kiválasztva.

13. A 11. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, ahol a heparin vegyület a heparin, III antitrombin, dalteparin, enoxaparin, nadroparin, parnaparin, reviparin, danaparoid, tinzaparin és szulodexid közül van kiválasztva.

14. A 11. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, ahol a trombocita aggregáció inhibitor a ditazol, klorikromén, pikotamid, klopidozrel, tiklopidin, acetilszalicilsav, dipiridamol, kalcium-karboxszalát, epoprostanol, indobufén, iloprost, abciximab, tirofiban, aloxiprin és intrifiban közül van kiválasztva.

15. A 11. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, ahol az enzim a sztreptokináz, altepláz, anasztrepláz, urokináz, fibrinolizin, brináz, retepláz és szarupláz közül van kiválasztva.

16. A 11. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, ahol a további trombózis ellenes szer a defibrotid, dezirudin és lepirudin közül van kiválasztva.

17. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, ahol a trombózis ellenes szer a vérlemezke glikoprotein receptor (IIb/IIIa) antagonisták közül van kiválasztva.

18. A 2. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely tartalmaz legalább egy (I) általános képletű vegyületet, ahol a képletben R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, OA, OH vagy Hal, vagy

5 R^1 és R^2 jelentése együtt 3-5 szénatomos alkiléncsoport, $-O-CH_2-$
 $-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ vagy $-O-CH_2-CH_2-O-$ csoport,

X jelentése R^4 , R^5 vagy R^6 , amelyek mindegyike R^7 csoporttal monoszubsztituált,

10 R^4 jelentése lineáris vagy elágazó láncú 1-10 szénatomos alkiléncsoport, amelyben egy vagy két CH_2 -csoportot $-CH=CH-$ csoport helyettesíthet,

R^5 jelentése 5-12 szénatomos cikloalkil- vagy cikloalkilalkiléncsoport;

R^6 jelentése fenil- vagy fenilmetilcsoport,

15 R^7 jelentése $COOH$, $COOA$, $CONH_2$, $CONHA$, $CON(A)_2$ vagy CN csoport;

A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;

Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom;

20 és/vagy fiziológiailag elfogadható sóit és/vagy szolvátjait és legalább egy kalcium antagonistát tartalmaz.

19. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely legalább egy 18. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet - ahol a képletben

25 X jelentése R^4 , fenil- vagy fenilmetil-csoport, amely $COOH$, $COOA$, $CONH_2$, $CONA_2$, $CONHA$ vagy CN csoporttal van szubsztituálva

és ennek gyógyászatilag elfogadható sóit és/vagy szolvátjait és legalább egy kalcium antagonistát tartalmaz.

30 20. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely legalább egy 18. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet - ahol a képletben

R^1 és R^2 jelentése együtt 3-5 szénatomos alkiléncsoport, $-O-$
 $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ vagy $-O-CH_2-CH_2-O-$ csoport,

X jelentése R^4 , fenil- vagy fenilmetil-csoport, amely COOH, COOA, CONH₂, CONA₂, CONHA vagy CN csoporttal van szubsztituálva

és/vagy gyógyászatilag elfogadható sóit és/vagy szolvátjait és legalább egy kalcium antagonistát tartalmaz.

21. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely legalább egy 18. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet - ahol a képletben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, OA vagy Hal, vagy

R^1 és R^2 jelentése együtt 3-5 szénatomos alkiléncsoport, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- vagy -O-CH₂-CH₂-O- csoport,

X jelentése R^4 , fenil- vagy fenilmetil-csoport, amely COOH, COOA, CONH₂, CONA₂, CONHA vagy CN csoporttal van szubsztituálva;

és/vagy gyógyászatilag elfogadható sóit és/vagy szolvátjait és legalább egy kalcium antagonistát tartalmaz.

22. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely legalább egy 18. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet - ahol a képletben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, OA vagy Hal, vagy

R^1 és R^2 jelentése együtt 3-5 szénatomos alkiléncsoport, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- vagy -O-CH₂-CH₂-O- csoport,

X jelentése 2-5 szénatomos alkiléncsoport, ciklohexil-, fenil- vagy fenilmetilcsoport, amelyek mindegyike R^7 csoporttal monoszubsztituált,

R^7 jelentése COOH vagy COOA csoport;

A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;

Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom;

és/vagy gyógyászatilag elfogadható sóit és/vagy szolvátjait és legalább egy kalcium antagonistát tartalmaz.

23. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely legalább egy 18. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet - ahol a képletben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, OH, OA
5 vagy Hal, vagy

R^1 és R^2 jelentése együtt 3-5 szénatomos alkilénecsoport, -O-
-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- vagy -O-CH₂-CH₂-O- csoport,

R^7 jelentése COOH vagy COOA;

A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport,

10 Hal jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom,

és/vagy gyógyászatilag elfogadható sóit és/vagy szolvátjait és legalább egy kalcium antagonistát tartalmaz.

24. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely legalább egy 18. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmaz, amit az alábbiak közül választunk ki:
15

- (a) 3-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzo [4,5] tieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]propionsav;
- (b) 4-[4-(3,4-metiléndioxibenzilamino)benzo [4,5] tieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]vajsav;
- 20 (c) 7-[4-(3,4-metiléndioxibenzilamino)benzo [4,5] tieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]heptánsav;
- (d) 7-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzo [4,5] tieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]heptánsav;
- (e) 5-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzo [4,5] tieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]valeriánsav;
- 25 (f) 2-{ 4-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzo [4,5] tieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]ciklohexil-1-il } -ecetsav;
- (g) 4-[4-(3,4-metiléndioxibenzilamino)benzo [4,5] tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]ciklohexánkarbonsav;
- 30 (h) 4-[4-(3,4-metiléndioxibenzilamino)benzo [4,5] tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]benzoesav;



- (i) 4-[4-(3,4-metiléndioxibenzilamino)benzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]fenilecetsav;
- (j) 4-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno[2,3-d]pirimidin-2-il]ciklohexánkarbonsav

5 és/vagy fiziológiailag elfogadható sóit és/vagy szolvátjait és legalább egy kalcium antagonistát tartalmaz.

25. A 23. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely legalább 4-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]ciklohexánkarbonsav etanolaminsót, és legalább egy kalcium
10 antagonistát tartalmaz.

26. A 2. és a 18-25. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a kalcium antagonista a szelektív és nem szelektív kalcium antagonisták közül van kiválasztva.

27. A 26. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a
15 szelektív kalcium antagonista a dihidropiridin-származékok, fenilalkilamin-származékok, benzotiazepin-származékok és egyéb szelektív kalcium antagonisták közül van kiválasztva.

28. A 27. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a dihidropiridin-származék az amlodipin, felodipin, iszradipin,
20 nikardipin, nifedipin, nimodipin, nizoldipin, nitrendipin, lacidipin, nilvadipin, manidipin, barnidipin és lerkandipin közül van kiválasztva.

29. A 27. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a fenilalkilamin-származék a verapamil és a gallopamil közül van kivá-
25 lasztva.

30. A 27. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a benzotiazepin-származék diltiazem.

31. A 27. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben az egyéb szelektív kalcium antagonista mibefradil.

30 32. A 26. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a nem szelektív kalcium antagonista a fendilin, bepridil, lidoflazin és perhexilin közül van kiválasztva.



33. A 2. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely tartalmaz legalább egy (I) általános képletű vegyületet, ahol a képletben R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, OA, OH vagy Hal, vagy
- 5 R^1 és R^2 jelentése együtt 3-5 szénatomos alkiléncsoport, $-O-CH_2-$, $-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ vagy $-O-CH_2-CH_2-O-$ csoport, X jelentése R^4 , R^5 vagy R^6 , amelyek mindegyike R^7 csoporttal monoszubsztituált,
- 10 R^4 jelentése lineáris vagy elágazó láncú 1-10 szénatomos alkiléncsoport, amelyben egy vagy két CH_2 -csoportot $-CH=CH$ -csoport helyettesíthet,
- R^5 jelentése 5-12 szénatomos cikloalkil- vagy cikloalkilalkiléncsoport;
- R^6 jelentése fenil- vagy fenilmetilcsoport,
- 15 R^7 jelentése $COOH$, $COOA$, $CONH_2$, $CONHA$, $CON(A)_2$ vagy CN csoport;
- A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom;
- és/vagy ennek fiziológiailag elfogadható sóit és/vagy szolvátjait és
- 20 legalább egy proszttaglandint vagy proszttaglandin-származékot.
34. A 33. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely legalább egy 33. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet - ahol a képletben
- X jelentése R^4 , fenil- vagy fenilmetil-csoport, amely $COOH$,
- 25 $COOA$, $CONH_2$, $CONA_2$, $CONHA$ vagy CN csoporttal van szubsztituálva
- és ennek gyógyászatilag elfogadható sóit és/vagy szolvátjait és legalább egy proszttaglandint vagy proszttaglandin-származékot tartalmaz.
35. A 33. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely legalább egy 33. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet - ahol a képletben
- 30 R^1 és R^2 jelentése együtt 3-5 szénatomos alkiléncsoport, $-O-$, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-O-$ vagy $-O-CH_2-CH_2-O-$ csoport,



- X jelentése R^4 , fenil- vagy fenilmetil-csoport, amely COOH, COOA, CONH₂, CONA₂, CONHA vagy CN csoporttal van szubsztituálva
- és/vagy gyógyászatilag elfogadható sóit és/vagy szolvátjait és legalább egy proszttaglandint vagy proszttaglandin-származékot tartalmaz.
36. A 33. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely legalább egy 33. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet - ahol a képletben
- R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, OA vagy Hal, vagy
- R^1 és R^2 jelentése együtt 3-5 szénatomos alkiléncsoport, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- vagy -O-CH₂-CH₂-O- csoport,
- X jelentése R^4 , fenil- vagy fenilmetil-csoport, amely COOH, COOA, CONH₂, CONA₂, CONHA vagy CN csoporttal van szubsztituálva -
- és/vagy gyógyászatilag elfogadható sóit és/vagy szolvátjait és legalább egy proszttaglandint vagy proszttaglandin-származékot tartalmaz.
37. A 33. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely legalább egy 33. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet - ahol a képletben
- R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, OA vagy Hal, vagy
- R^1 és R^2 jelentése együtt 3-5 szénatomos alkiléncsoport, -O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- vagy -O-CH₂-CH₂-O- csoport,
- X jelentése 2-5 szénatomos alkiléncsoport, ciklohexil-, fenil- vagy fenilmetilcsoport, amelyek mindegyike R^7 csoporttal monoszubsztituált,
- R^7 jelentése COOH vagy COOA csoport;
- A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport;
- Hal jelentése fluoratom, klóratom, brómatom vagy jódatom;
- és/vagy gyógyászatilag elfogadható sóit és/vagy szolvátjait és legalább egy proszttaglandint vagy proszttaglandin-származékot tartalmaz.



38. A 33. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely legalább egy 33. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet - ahol a képletben

R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, A, OH, OA
5 vagy Hal, vagy

R^1 és R^2 jelentése együtt 3-5 szénatomos alkilénecsopót, -O-
-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O- vagy -O-CH₂-CH₂-O- csoport,

X jelentése 2-5 szénatomos alkilénecsopót, ciklohexil-, fenil- vagy
fenilmetilcsopót, amelyek mindegyike R^7 csopóttal mono-
10 szubsztituált,

R^7 jelentése COOH vagy COOA;

A jelentése 1-6 szénatomos alkilcsopót,

Hal jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom,

és/vagy gyógyászatilag elfogadható sóit és/vagy szolvátjait és lega-
15 lább egy proszttaglandint vagy proszttaglandin-származékot tartalmaz.

39. A 33. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely legalább egy 33. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmaz, amit az alábbiak közül választunk ki:

- (a) 3-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzo [4,5] tieno-[2,3-d]piri-
20 midin-2-il]propionsav;
- (b) 4-[4-(3,4-metiléndioxibenzilamino)benzo [4,5] tieno-[2,3-d]piri-
midin-2-il]vajsav;
- (c) 7-[4-(3,4-metiléndioxibenzilamino)benzo [4,5] tieno-[2,3-d]piri-
midin-2-il]heptánsav;
- 25 (d) 7-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzo [4,5] tieno-[2,3-d]piri-
midin-2-il]heptánsav;
- (e) 5-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzo [4,5] tieno-[2,3-d]piri-
midin-2-il]valeriánsav;
- (f) 2-{ 4-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzo [4,5] tieno-[2,3-d]-
30 pirimidin-2-il]ciklohexil-1-il} -ecetsav;
- (g) 4-[4-(3,4-metiléndioxibenzilamino)benzo [4,5] tieno[2,3-d]piri-
midin-2-il]ciklohexánkarbonsav;



(h) 4-[4-(3,4-metiléndioxibenzilamino)benzo [4,5] tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]benzoesav;

(i) 4-[4-(3,4-metiléndioxibenzilamino)benzo [4,5] tieno[2,3-d]pirimidin-2-il]fenilecetsav;

5 (j) 4- [4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno[2,3-d]pirimidin-2-il]ciklohexánkarbonsav

és/vagy fiziológiailag elfogadható sóit és/vagy szolvátjait és legalább egy proszttaglandint vagy proszttaglandin-származékot tartalmaz.

40. A 39. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely legalább 10 lább 4-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]ciklohexánkarbonsav etanolaminsót, és legalább egy proszttaglandint vagy proszttaglandin-származékot tartalmaz.

41. A 2. és a 33-40. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a proszttaglandin vagy a proszttaglandin származék az alprostadil (PGE₁), dinoproszt (PGF₂), dinoproszton (PGE₂), 15 epoprosztenol nátriumsó (PGI₂; prosztaciklin nátrium), gemeproszt, iloprost, latanoproszt, mizoprosztol, szulproszton, karboproszt, trometamin, dinoproszt trometamin, lipoproszt, metenoproszt és tiaproszt közül van kiválasztva.

20 42. A 41. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a proszttaglandin PGE₁ vagy prosztaciklin.

43. A 42. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a proszttaglandin prosztaciklin.

44. Az 1-43. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény, amely egy vagy több kötőanyagot és/vagy segédanyagot tartalmaz. 25

45. Az 1-44. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény alkalmazása angina, magas vérnyomás, fokozott kisvérköri nyomás, vértolulósos szívelégtelenség (CHF), krónikus elzáródásos 30 tüdőbetegség (COPD), cor pulmonale, dextrokardiális elégtelenség, ateroszklerózis, szív-véredények lecsökkent nyitottságával együtt járó állapotok, periférális érbetegségek, stroke, bronchitis, allergiás asztma, krónikus asztma, allergiás nátha, zöldhályog, irritábilis bél szind-

róma, tumor, veseelégtelenség, máj cirrhosis és női szexuális diszfunkció kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására.

46. A 45. igénypont szerinti alkalmazás fokozott kisvérköri nyomás, vértolulós szívelégtelenség (CHF), krónikus elzáródásos tüdőbetegség (COPD), cor pulmonale és/vagy dextrokardiális elégtelenség
5 kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására.

47. Kit, amely

- (a) hatásos mennyiségű 4-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzo-
tieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]ciklohexánkarbonsav etanolaminsó és
10 (b) hatásos mennyiségű trombózisellenes szer
egymástól elkülönített egységeit tartalmazza.

48. Az 4-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzotieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]ciklohexánkarbonsav etanolaminsó alkalmazása fokozott
kisvérköri nyomás, vértolulós szívelégtelenség (CHF), krónikus el-
15 záródásos tüdőbetegség (COPD), cor pulmonale és/vagy
dextrokardiális elégtelenség kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására.

49. Kit, amely

- (a) hatásos mennyiségű 4-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzo-
20 tieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]ciklohexánkarbonsav etanolaminsót
(b) hatásos mennyiségű kalcium antagonistát
tartalmaz egymástól elkülönített egységekben.

50. Kit, amely

- (a) hatásos mennyiségű 4-[4-(3-klór-4-metoxibenzilamino)benzo-
25 tieno-[2,3-d]pirimidin-2-il]ciklohexánkarbonsav etanolaminsót
(b) hatásos mennyiségű prosztaglandint vagy prosztaglandin-
-származékot
tartalmaz egymástól elkülönített egységekben.

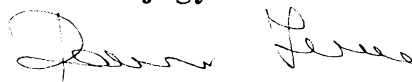
51. Legalább egy V foszfodiészteráz inhibitort és legalább egy prosztaglandint vagy prosztaglandin származékot tartalmazó gyógyszerkészítmény alkalmazása fokozott kisvérköri nyomás, vértolulós szívelégtelenség (CHF), krónikus elzáródásos tüdőbetegség (COPD),
5 cor pulmonale és/vagy dextrokardiális elégtelenség orális kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására.

10

A meghatalmazott:

Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.



Ravadits Imre

szabadalmi ügyvivőjelölt

5 lap rafe



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

