

Винахід стосується використання прямих або непрямих селективних інгібіторів фактора Ха, який діє через антитромбін III сам і/або у комбінації з сполукою, що запобігає агрегації тромбоцитів, для лікування артеріальних тромбоемболічних захворювань. Винахід включає також фармацевтичні композиції, які містять активні інгредієнти, що мають антитромботичну дію і відвертають агрегацію тромбоцитів. Ці активні інгредієнти можуть бути присутні у вільному стані або у формі однієї з їх фармацевтично прийнятних солей.

Протягом останніх років багато уваги було приділено вивченню ролі тромбоцитів у розвитку захворювань, пов'язаних з атеросклерозом (інфаркт міокарда, стенокардія, церебральні судинні розлади, артеріальні захворювання нижніх кінцівок тощо). Виявлення ролі процесу коагуляції крові у артеріальному тромбозі дозволило знайти багато ліків, які придушують різні коагуляційні ензими. Відкриття суттєвої ролі тромбіну і фактора Ха у тромботичному процесі призвело до використання антикоагулянтів згідно з винаходом для лікування артеріального тромбозу.

Серед існуючих антикоагулянтів бажаним для лікування тромбоемболічних захворювань є гепарин. Гепарин каталізує, зокрема через антитромбін III (AT III), інгібування двох ензимів, які беруть участь у коагуляційному каскаді, а саме фактора Ха і фактора IIa (або тромбіну). Відносна важливість цих двох дій у загальній дії гепарину залишається невідомою. Препарати низькомолекулярного гепарину містять ланцюжки, утворені 4-30 моносахаридами, які діють подібно до гепарину на фактор Ха і на тромбін, але є більш селективними до фактора Ха, ніж до тромбіну. Незважаючи на цю різницю у біологічній дії, антитромботична активність низькомолекулярного гепарину (НМГ) була продемонстрована у експериментах на тваринах і на пацієнтах, що страждали від тромбоемболічних хвороб або яким загрожувало утворення тромбу (Hirsh J. et al., J. Thromb. Hemost., 1987, Leuven, Belgium Leuven University Press, 325-348).

На відміну від гепарину і НМГ деякі синтетичні олігосахариди, зокрема описані у EP 84999, мають властивість селективно інгібувати фактор Ха через AT III, але не діють на тромбін. Ці синтетичні олігосахариди, які відповідають зв'язуючому антитромбін домену гепарину, є відомими і виявляють антитромботичну дію при венозному тромбозі. Ці сполуки описано у EP 529715 і EP 621282.

Ефективність цих олігонуклеотидів у відверненні артеріального тромбозу навряд чи може бути суттєвою внаслідок їх неспроможності інгібувати тромбін.

Дійсно, з літератури давно відомо, що тромбін грає ключову роль у артеріальному тромбозі і це було підтверджено недавніми експериментами (L.A. Harker, Blood, 1991, 77, 1006-1012). Отже, інгібітори тромбіну є ефективним засобом профілактики або лікування цього типу тромбозу.

Порівняння ефективності гепарину з ефективністю прямих інгібіторів тромбіну (тобто таких, що інгібують тромбін без участі AT III) показало, що останні є значно ефективнішими, ніж гепарин, у профілактиці і лікуванні артеріального тромбозу (Arteriosclerosis and Thrombosis, 1992, 12, 979-885, J. Am. Coll. Cardiol., 1994, 23, 993-1003). Причиною недостатньої ефективності комплексу гепарин/AT III є його зумовлена стеричною несумісністю нездатність інгібувати тромбін у тромбі, багатому, на тромбоцити, тобто у тромбоцитному тромбі.

Отже, низька активність гепарину порівняно з прямими інгібіторами пов'язана з необхідністю використовувати AT III. Таке пояснення підтверджується недавніми спостереженнями на тваринних моделях артеріального тромбозу, що прямі інгібітори фактора Ха, які діють без AT III, також є ефективними (Circulation (Обіг) 1991, 84, 1741-1748, Thrombosis Haemost., 1995, 74, 640-645).

Отже, від сполуки, яка, по-перше діє через AT II і, по-друге, не інгібує тромбін, не можна чекати активності при артеріальному тромбозі.

Було виявлено, досить несподівано, що прямий або непрямий інгібітор фактора Ха, один або у комбінації з антикоагулянтом (сполукою, що відвертає агрегацію тромбоцитів), може бути використаний для лікування тромбоемболічних захворювань артеріального походження.

Хоча відомо, що анти-Ха-факторні агенти і антикоагуляційні агенти діють через різні механізми, можливість їх сумісного використання для лікування артеріальних тромбоемболічних захворювань ніколи не вивчалась.

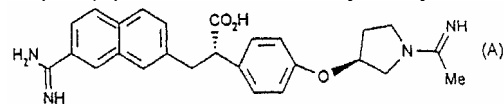
Відповідно, однією з задач винаходу є використання одного або кількох прямих або непрямих селективних інгібіторів фактора Ха, окремо або у комбінації з сполуками, що інгібують агрегацію тромбоцитів, для приготування фармацевтичних препаратів, призначених для профілактики або лікування тромбоемболічних захворювань артеріального походження.

Згідно з винаходом, селективний інгібітор фактора Ха є сполукою, здатною селективно інгібувати фактор Ха через AT III, але не виявляючою помітної активності до тромбіну. Бажано, щоб цей інгібітор не мав активності щодо тромбіну.

Іншою задачею винаходу є використання селективного інгібітора фактора Ха, який діє через AT III, одного або у комбінації з сполуками, що інгібують агрегацію тромбоцитів, для приготування фармацевтичних препаратів, призначених для лікування тромбоемболічних захворювань артеріального походження.

Як інгібітор фактора Ха бажано використовувати DX-9065a і його аналоги. DX-9065a описано, зокрема, у Thromb. Haemost., 1994, 71, 314-319, у Drugs Fut. 1995, 206, 564-566 і у EP 540051. Бажано також, щоб непрямі інгібітори фактора Ха були синтетичними олігосахаридами.

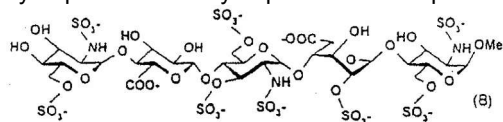
Серед прямих селективних інгібіторів фактора Ха особливо бажаним є DX-9065a, який складається з пентагідрату гідрохлориду (2S)-2-[4-[(3S)-1-ацетимідоіл-3-піролідиніл]окси]феніл]-3-(7-амідино-2-нафтил)пропанойної кислоти, у якому кислота має структуру (A)



і її фармацевтично прийнятні солі, описані, зокрема, у Thromb. Haemost., 1994, 71, 314-319, у Drugs Fut. 1995, 206, 564-566 і у EP 540051.

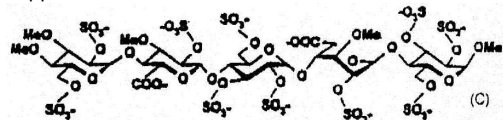
Серед прямих селективних інгібіторів фактора Ха особливо бажаними є синтетичні олігосахариди і пентасахариди, наприклад, такі, які описано у патенті EP 84999 і патенті США 5378829.

Найбільш придатними пентасахаридами є метил-О-деокси-2-сульфоаміно-6-О-сульфо- α -О-глюкопіранозил)-(1 \rightarrow 4)-О-(β -О-глюкопіранозилуринової кислоти)-(1 \rightarrow 4)-О-(2-деокси-2-сульфоаміно-3,6-ді-О-сульфо- α -D-глюкопіранозил)-(1 \rightarrow 4)-О-(2-О-сульфо- α -L-ідопіранозилуринової кислоти)-(1 \rightarrow 4)-2-деокси-2-сульфоаміно-6-О-сульфо- α -D-глюкопіранозид, аніон якого має структуру В

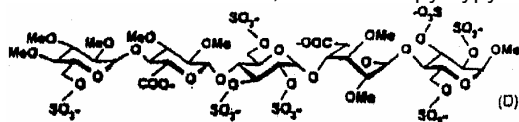


і його фармацевтично прийнятні солі, зокрема, деканатрієва сіль, відома під кодовою назвою SR 90107/ORG 31540 і описана у Chemical Synthesis to Glycoaminouksrfsyd, Suppl. to Nature, 1991, 350, 30-33 (далі - FC);

метил-О-3,4-ді-О-метил-2,6-ді-О-сульфо- α -D-глюкопіранозил)-(1 \rightarrow 4)-О-(3-О-метил-2-О-сульфо- β -D-глюкопіранозилуринової кислоти)-(1 \rightarrow 4)-О-(2,3,6-трі-О-сульфо- α -D-глюкопіранозил)-(1 \rightarrow 4)-О-(3-О-метил-2-О-сульфо- α -L-ідопіранозилуринової кислоти)-(1 \rightarrow 4)-О-2,3,6-трі-О-сульфо- α -D-глюкопіранозид, відомий під кодовою назвою SANORG 32701 який має структуру С



і його фармацевтично прийнятна сіль, зокрема додеканатрієва сіль, описана у US 5378829; метил О-2,3,4-трі-О-метил-6-О-сульфо- α -D-глюкопіранозил)-(1 \rightarrow 4)-О-(2,3-ді-О-метил- β -D-глюкопіранозилуринової кислоти)-(1 \rightarrow 4)-О-(2,3,6-трі-О-сульфо- α -D-глюкопіранозил)-(1 \rightarrow 4)-О-(2,3-ді-О-метил- α -L-ідопіранозилуринової кислоти)-(1 \rightarrow 4)-О-2,3,6-трі-О-сульфо- α -D-глюкопіранозид, відомий під кодовою назвою SANORG 34006, який має структуру D



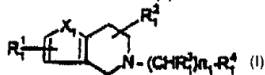
і його фармацевтично прийнятна сіль, зокрема додеканатрієва сіль, описана у US 5378829.

Агенти, що відвертають агрегацію тромбоцитів і можуть бути використані у комбінації або сполученні з олігосахаридами, можуть належати до різних типів, наприклад, таких інгібіторів циклооксигенази, як аспірин, або до груп I - L, описаних нижче, наприклад, таких інгібіторів АДФ, як тиклопідин і клопідогрель, до інгібіторів серотоніну, наприклад, кетансерину, ритансерину, сарпогрелату (MCI-9042), SR 46349 або LY-63857, до інгібіторів тромбосану, наприклад, L 670596, SQ 30741, S-145, AA 2414, CV-6504, HN-11500 і ICI-192 605 інгібіторів синтетики тромбосану, наприклад, озагрелю (OKY-046), Y-20811, RS-5186, FCE-22178, фурегелату (U-63557A) або змішаних інгібіторів тромбосану і синтетики тромбосану комбінованої дії, наприклад, ридогрелю (або R-68070) та ізогрелю (CV-4151), або інгібіторів глікопротеїнового комплексу GP IIb-IIIa, наприклад, c7E3 або абциксимабу, інтегреліну, SC 52012, TP 9201, RO 44-9883, RO 43-8857, RO 43-5054, MK 0383 або тирофібану, Dup 728, L 703014, SC 54684, SC 58053, GR 144053, Bibu 104, Bibu 129 або похідних тіазолу, наприклад, SR 121787A і SR 121566; FK 633, орбофібану; або до сполук, що збільшують міжтромбоцитну концентрацію циклічної АМФ, наприклад, PGEI (альпростадил) і простагліну (еппростенолу), таких аналогів простагландину, як ілопрост і берапрост, цикапрост, тапростен, атапрост (OP-41483) і ципростен або дипіридамоп, або цилостазол.

Згідно з винаходом сполука формули (В), бажано, у формі деканатрієвої солі є бажаним антитромботичним агентом фармацевтичних композицій, єдиним або у комбінації з агентом, що запобігає агрегації тромбоцитів.

Агент, що запобігає агрегації тромбоцитів, бажано обирати з групи, яку утворюють аспірин і групи I - L, наведені нижче.

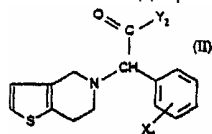
I. Тиклопідин і його аналоги формули



де X_1 - кисень або сульфур, R_1^4 - гідроген або феніл, або бензоільний радикал, як варіант, заміщений щонайменше одним атомом галогену, або нижчим алкілом, нижчим алкоксилем, нітрогрупою, аміногрупою або сульфоніламіногрупою; кожна з R_1^1 , R_1^2 являє собою щонайменше один атом або групу, обрані з сукупності, яку складають гідроген, галоген або гідроксил, нижчий алкіл, нижчий алкоксил, нітро- або аміногрупа; R_1^3 - гідроген, галоген або гідроксил, нижчий алкіл, нижчий алкоксил, нітро- або аміногрупа, а n дорівнює 0 або цілому від 1 до 15, причому можливо, що R_1^3 має різні значення у кожному з радикалів CHR_1^3 , коли n перевищує 1,

або кислотно-адитивна сіль, утворена з кислотою або фармацевтично прийнятною четвертично-амонійною похідною цих сполук.

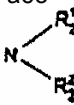
II. Клопідогрель і його аналоги формули



де Y_2 - гідроксил або група OR^2 , у якій R^2 - лінійна або розгалужена алкільна група з 1-4 атомами карбону, або Y_2 - група

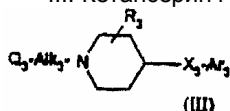


, у якій
кожна з R_2^1 , R_2^2 незалежно від іншої є гідрогеном або лінійною або розгалуженою алкільною групою з 1-4 атомами карбону, або R_2^1 , R_2^2 разом з приєднаним до них атомом нітрогену утворюють піролідинову, морфолінову, піперидинову або 4-бензилпіперазинову групу,
а X_2 - гідроген, галоген, або алкільний радикал з 1-4 атомами карбону;
і їх солі приєднання фармацевтично прийнятних неорганічних або органічних кислот, якщо Y_2 - група OR_2 або

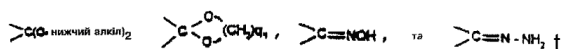


, або неорганічних основ, якщо Y_2 - OH, а також два енантіомери або їх суміш, згідно з Євropатентом EP 99802.

III. Кетансерин і його аналоги формули



у яких Ar_3 - арильний радикал; X_3 - складова, обрана з групи сполук, яку складають



у яких R_{q1} - гідроген або нижчий алкіл, а $q=2$ або 3 ;

R_3 - складова, обрана з групи сполук, яку складають гідроген, гідроксил і нижчий алкіл;

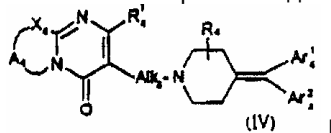
Alk_3 - алкілен з 1-4 атомами карбону; і

Q_3 - хіназолінільний радикал, своїми позиціями 1-, 2-, 3-, 4- з'єднаний з кінцем алкіленового ланцюга, причому цей радикал має у одній з позицій 2-, 4-, або у обох цих позиціях оксо- або тіоксогрупу, а його бензольне кільце, як варіант, заміщено 1-3 замісниками, незалежно обраними, з групи сполук, яку складають галоген, нижчий алкіл, нижчий алкоксил, трифторметил, нітро- і ціаногрупа, а його піридинове кільце може бути частково або повністю насиченим і, як варіант, заміщеним 1-3 замісниками, незалежно обраними з групи сполук, яку складають нижчий алкіл, арил та арил(нижчий алкіл);

де зазначений арил у Ar_3 та O_3 є кільцем, обраним з групи сполук, яку складають феніл, заміщений феніл, тієніл і піридиніл, причому зазначений заміщений феніл має 1-3 замісники, незалежно обрані, з групи сполук, яку складають галоген, нижчий алкіл, нижчий алкоксил, трифторметил і ціаногрупа;

а також їх фармацевтично прийнятні адитивні солі, як це описано у EP 13612.

IV. Ритансерин або один з його аналогів формули



у якій

R_4 - гідроген, гідроксил або нижчий алкіл;

R_4^1 - член групи сполук, яку складають гідроген і нижчий алкіл;

Alk_4 - нижчий алкіленовий радикал;

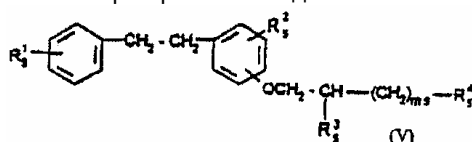
X_4 обрано з групи сполук, яку складають $-S-$, $-CH_2-$ і $-C-(R_4^2)=C(R_4^3)-$, де R_4^2 , R_4^3 незалежно одна від одної є гідрогеном або нижчим алкілом;

A_4 - бівалентний радикал формули $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ або $-C-(R_4^4)=C(R_4^5)-$, де R_4^4 , R_4^5 незалежно обрані з групи сполук, яку складають гідроген, галоген, аміногрупа і нижчий алкіл; і

Ar_4^1 , Ar_4^2 незалежно обрані з групи сполук, яку складають піридиніл, тієніл і феніл, як варіант, заміщені галогеном, гідроксильним, нижчим алкоксильним і трифторметильним;

а також його ізомерні стереохімічні форми і фармацевтично прийнятні кислотні-адитивні солі згідно з Євropатентом EP 110435.

V. Сарпогрелат або один з його аналогів формули



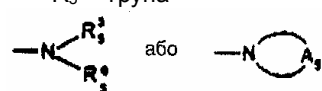
у якій

R_5^1 - гідроген, галоген, (C_1-C_5) алкоксил або (C_2-C_6) алкіламіногрупа;

R_5^2 - гідроген, галоген або і (C_1-C_5) алкоксил;

R_5^3 - гідроген, гідроксил, $-O-(CH_2)_{n5}-COOH$ або $-O-CO-(CH_2)_{l5}-COOH$, де n_5 - ціле від 1 до 5, а l_5 - ціле від 1 до 3;

R_5^4 - група



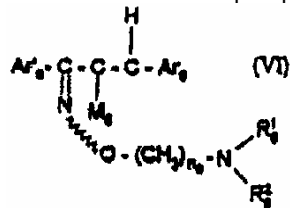
де R_5^5 , R_5^6 незалежно одна від одної є гідрогеном або (C_1-C_8) алкілом, а A_5 $-(C_3-C_5)$ алкілен або (C_3-C_5) алкілен, заміщений карбоксилем;

Alk₄ - нижчий алкіленовий радикал;

m₅ - ціле від 0 до 5;

або одна з його фармацевтично прийнятних солей згідно з Євropатентом EP 398326.

VI. Оксимові етери пропенону з трансгеометрією етиленічного подвійного зв'язку формули



де Ar₆, Ar₆' незалежно позначають або

а) фенільну групу, незаміщену або моно- або полізаміщену атомом галогену, алкільну групу з 1-4 атомами карбону, нітрогрупу, гідроксильну групу, алкоксильну групу з 1-4 атомами карбону, ацилоксильну групу з 1-4 атомами карбону, диметиламіногрупу, карбоксилалкоксильну групу, у якій алкільна частина містить 1-4 атоми карбону, 9-антрильна група або нафтильна група, або

б) гетероароматичну групу, обрану з сукупності, яку складають піридил, тієніл або фурил;

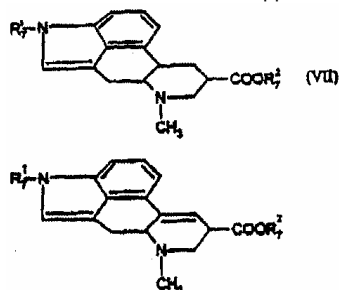
R₆¹, R₆² незалежно одна від одної є гідрогеном, алкільною групою з 1-4 атомами карбону або вони разом з приєднаним до них атомом нітрогену утворюють 1-піролідиніл, піперидин, морфолін або 1-піперазинильну групу;

M₆ - гідроген, хлор, бром, алкільна лінійна або розгалужена група з 1-6 атомами карбону;

n₅=2 або 3;

а також їх фармацевтично прийнятні солі органічних або неорганічних кислот, зокрема, сполуки з кодовим позначенням SR 46349 згідно з EP 373998.

VII. LY 53857 або один з її аналогів формули



де R₇¹ - гідроген, галоген, (C₁-C₃)алкіл, аліл або бензил, а

де R₇² - (C₂-C₈)моногідроксильний алкіл, (C₂-C₈)дигідроксильний алкіл або моногідроксициклоалкіл з 5-8 атомами карбону,

і його солі фармацевтично прийнятних кислот згідно з US 3580916;

VIII. L 670596 і похідні тетрагідрокарбазол-1-алканойної кислоти, які складаються з сполук формули:

9-о-хлорбензил-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол-1-іл-оцтова кислота,

9-(2,4-дихлорбензил)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол-1-іл-оцтова кислота,

9-р-метилтіобензил-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол-1-іл-оцтова кислота,

9-р-метилсульфінілбензил-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол-1-іл-оцтова кислота,

9-р-метилсульфонілбензил-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол-1-іл-оцтова кислота,

(-)-9-р-метилсульфонілбензил-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол-1-іл-оцтова кислота,

(+)-9-р-метилсульфонілбензил-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол-1-іл-оцтова кислота,

9-р-трифторметилбензил-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол-1-іл-оцтова кислота,

9-р-фторметилбензил-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол-1-іл-оцтова кислота,

9-м-хлорбензил-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол-1-іл-оцтова кислота,

9-р-карбометоксибензил-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол-1-іл-оцтова кислота,

9-р-диметилкарбамоїл-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол-1-іл-оцтова кислота,

9-р-ацетилбензил-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол-1-іл-оцтова кислота,

9-р-диметиламіносальфонілбензил-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол-1-іл-оцтова кислота,

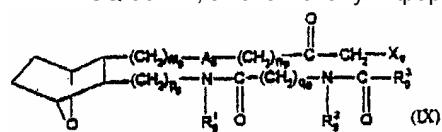
9-р-ацетамідобензил-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол-1-іл-оцтова кислота,

9-р-метилсульфонамідобензил-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол-1-іл-оцтова кислота,

9-р-метилуреїдобензил-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол-1-іл-оцтова кислота і

9-р-метоксибензил-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагідрокарбазол-1-іл-оцтова кислота, описані у EP 300 676.

IX. SQ 30741, а також сполуки формули



де m₉ - ціле від 0 до 4;

A₉ - група -CH=CH- або -CH₂-CH₂-;

n₉ - ціле від 1 до 5;

X₉ - галоген, алканойлоксил або гідроксил;

p₉ - ціле від 1 до 4;

R₉¹ - H або нижчий алкіл;

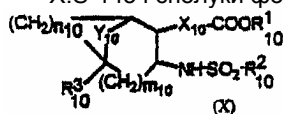
q₉ - ціле від 1 до 12;

R_9^2 - Н або нижчий алкіл;

R_9^3 - Н, нижчий алкіл, нижчий алкеніл з 2-12 атомами карбону, арил, арилалкіл, нижчий алкоксил, причому нижчий алкіл або алкіл як такі або як складові іншої групи містять 2-12 атомів карбону і незаміщені або заміщені галогеном, CF_3 , алкоксилем, арилом, арилалкілом, галогеноарилем, циклоалкілом, алкілциклоалкілом, гідроксильною, алкіламіногрупою, алканойламіногрупою, арилкарбоніламіногрупою, нітрогрупою, ціаногрупою, меркаптогрупою або алкілтіогрупою; арил як такий або як складова іншої групи містить у циклічній частині 6-10 атомів карбону і незаміщений або заміщений одним або двома нижчими алкілами, одним або двома галогенами, однією або двома гідроксильними групами, однією або двома нижчими алкоксильними групами, однією або двома алкіламіногрупами, однією або двома алканойламіногрупами, однією або двома арилкарбоніламіногрупами, однією або двома аміногрупами, однією або двома нітрогрупами, однією або двома ціаногрупами, однією або двома меркаптогрупами і/або однією або двома алкілтіогрупами; а циклоалкіл як такий або як складова іншої групи містить 3-12 атомів карбону і незаміщений або заміщений одним або двома нижчими алкілами, одним або двома галогенами, однією або двома гідроксильними групами, однією або двома нижчими алкілними групами, однією або двома нижчими алкоксильними групами, однією або двома алкіламіногрупами, однією або двома алканойламіногрупами, однією або двома арилкарбоніламіногрупами, однією або двома аміногрупами, однією або двома нітрогрупами, однією або двома ціаногрупами, однією або двома меркаптогрупами і/або однією або двома алкілтіогрупами; $(CH_2)_{m9}$, $(CH_2)_{n9}$ і $(CH_2)_{p9}$ можуть бути заміщені одним або двома нижчими алкілами і/або 1 або 2 галогенами, а $(CH_2)_{q9}$ може бути заміщена одним або більше галогенами, гідроксильною, алкоксильною, аміногрупою, ариламіногрупою, карбамоїлом, тіокарбамоїлом, меркаптогрупою, алкілтіогрупою, арилтіогрупою, ціаногрупою або нітрогрупою,

а також усі їх стереомери згідно з US 4638012.

X.S-145 і сполуки формули



де R_{10}^1 - Н або нижчий алкіл;

R_{10}^2 - заміщений або незаміщений арил, аралкіл або гетероцикл;

R_{10}^3 - Н або метил;

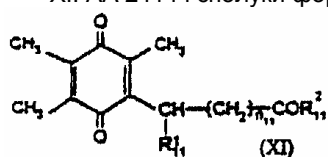
X_{10} - алкілен або алкенілен, які можуть бути заміщені одним або більше атомами фтору, а ланцюжок може бути перерваний киснем, сульфуром і/або феніленом;

Y_{10} - лінійний або розгалужений алкілен або алкенілен, кисень або сульфур;

m_{10} - 1 або 2;

n_{10} - 0, 1 або 2, згідно з описом EP 226346.

XI. AA 2414 і сполуки формули



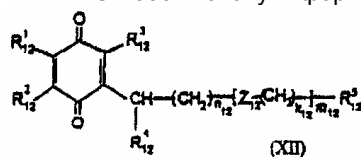
де R_{11}^1 - як варіант, заміщена фенільна група;

R_{11}^2 - як варіант, заміщена аміногрупа;

n_{11} - ціле від 3 до 10,

або їх гідрокінонова похідна згідно з EP 232089 A2.

XII. CV 6504 і сполуки формули



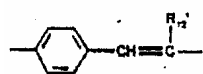
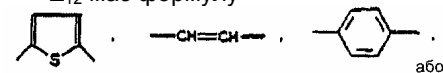
де R_{11}^1 , R_{11}^2 можуть бути однаковими або різними і являють собою атом гідрогену, метильну або гідроксильну групу, або R_{11}^1 , R_{11}^2 разом утворюють $-CH=CH-CH-CH-$;

R_{11}^3 - атом гідрогену або метильна група;

R_{11}^4 - гетероциклічна група з атомом нітрогену, який може бути заміщений;

R_{11}^5 - атом гідрогену, метильна або гідроксильна група, яка може бути заміщена, або карбоксильна група, яка може бути етеризована, або у формі амідів;

Z_{12} має формулу



де R_{12}^7 - атом гідрогену або метильна група;

n_{12} - Ціле від 0 до 12, m_{12} - ціле від 0 до 3 і k_{12} - ціле від 0 до 7 за умови, що, коли $m_{12}=2$ або 3, Z_{12} та k_{12} здатні змінюватись, як описано у [],

і гідрокінонові похідні згідно з EP 234729.

XIII. HN 11500, лінотробан, а також похідні 2-тієнілоксиоцтової кислоти формули



XIV. ІСІ 192605 або похідна 2,4-дифеніл-1,3-діоксану формули



а також їх фармацевтично прийнятні солі згідно з ЕР 201354.

XV. ОКУ 046 або озагрель і його аналоги формули



а також її фармацевтично прийнятні солі згідно з DE 2923815.

XVI. Y 20811 і похідні імідозолу формули



або фармацевтично прийнятна кислота згідно з EP 110996.

XVII. RS 5186 і сполуки формули



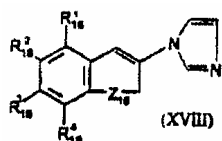
замісники (б) являють собою (C₁-C₄)алкільні групи, (C₃-C₆)циклоалкільні групи, (C₆-C₁₀)арильні групи,

(C₆-C₁₀)арильні групи, заміщені щонайменше одним з замісників (а) і гетероциклічні групи з 5-10 атомами у кільці, з яких 1-3 атоми - атоми нітрогену і/або кисню і/або гетероатоми сульфуру, причому зазначені гетероциклічні групи можуть бути незаміщеними або мати щонайменше один з замісників (а), (с) або атоми кисню; і

замісники (в) являють собою (C₁-C₄)алкільні групи, (C₆-C₁₀)арильні групи і (C₆-C₁₀)арильні групи, заміщені щонайменше одним з замісників (а);

і їх фармацевтично прийнятні солі, їх амідні і їх естери згідно з EP 240107.

VIII. FCE 22 178 і сполуки формули



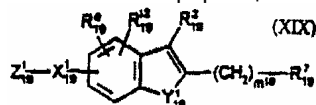
де означає одиночний або подвійний зв'язок;

Z₁₈ - одиночний зв'язок або -CH₂-групу;

R₁₈¹, R₁₈², R₁₈³, R₁₈⁴, можуть бути однаковими або різними і являють собою (а) гідроген, гідроксил, галоген, (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алкоксил, (C₂-C₄)ацил або гідрокси метил, (C₁-C₄)алканол, CONH₂ або COOR₁₈, де R₁₈¹ - (C₁-C₄)алкіл;

або (б) залишки R₁₈¹, R₁₈², R₁₈³, R₁₈⁴ є -CH=CH-COOR₁₈ або -O-C(R₁₈¹)COOR₁₈, або (C₁-C₄)алкіл, решта залишків визначена яку (а);

а також їх фармацевтично прийнятні солі згідно з DE 3324069.



XIX. Фурегрелат і його аналоги формули

де Z₁₉¹ - 4-піридиніл, 3-піридиніл, 4-метил-3-піридиніл, 4-метокси-3-піридиніл, 4-диметиламіно-3-піридиніл, 4-аміно-3-піридиніл, 2-, 4-, 5- або 6-хлор-3-піридиніл, імідазоліл або ((C₁-C₃)алкіл)імідазоїл;

X₁₉¹ - -(CH₂)_{n19}-, -O-, -S-, -SO-, SO₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂NR₁₉³-, -NR₁₉³-CH₂-, -CHON- або -CO-, де n₁₉ - ціле від 0 до 4, а R₁₉³ - гідроген, метил, за умови, що Z₁₉ - як варіант, заміщений піридиніл, визначений вище, коли X₁₉¹ не є -(CH₂)_{n19}-, -CHON- або -O-CH₂-;

Y₁₉¹ - атом кисню або сульфуру, за умови, що X₁₉¹ не є -SO- або SO₂-, коли Y₁₉¹ - -S-;

R₁₉² - гідроген, (C₁-C₃)алкіл, феніл або COOR₁₉¹, де R₁₉¹ - гідроген, фармацевтично прийнятний катіон, (C₁-C₁₂)алкіл, (C₁-C₃)циклоалкіл, (C₇-C₁₂)аралкіл, феніл, як варіант, заміщений 1-3 замісниками, незалежно обраними з групи сполук, яку складають хлор, (C₁-C₁₂)алкіл, феніл, пара-заміщений -NHCO-R₁₉²⁵-, -O-CO-R₁₉²⁶-, -CO-R₁₉²⁴-, -O-CO-(p-Ph)-, R₁₉²⁷ або -CH=N-NH-CO=NH₂, де R₁₉²⁴ - феніл або ацетамідофеніл, R₁₉²⁵ - метил, феніл, ацетамідофеніл, бензамідофеніл або аміногрупа, R₁₉²⁶ - метил, феніл, аміно- або метоксигрупа, R₁₉²⁷ - гідроген або ацетамідогрупа, а p-Ph - 1,4-фенілен;

R₁₉⁷ - гідроген, -CH₂OH-, COOR₁₉¹, де R₁₉¹ - як визначено вище, -CN або -CH₂N(R₁₉⁴)₂-, -CO-N(R₁₉⁴)₂ або -CO-R₁₉⁴, де R₁₉⁴ - гідроген, (C₁-C₄)алкіл або феніл;

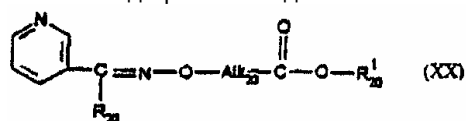
кожну з R₁₉⁹, R₁₉¹² незалежно обрано з групи сполук, яку складають гідроген, гідроксил, (C₁-C₄)алкіл, фтор, хлор, бром і метоксил; або R₁₉⁹, R₁₉¹² зв'язані з суміжними атомами карбону і разом утворюють -O-CH₂-O-;

..... означає одиночний або подвійний зв'язок;

m₁₉ - ціле від 0 до 4;

або одна з фармацевтично прийнятних солей приєднання кислот згідно з EP 069521.

XX. Ридогрель або один з його аналогів формули



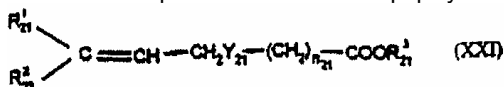
де R₂₀ - гідроген, (C₁-C₁₀)алкіл, трифторметил, радикал Ar₂₀ або радикал Ar₂₀-(C₁-C₁₀)алкіл, де Ar₂₀ - феніл, нафтил, піридиніл, піримідиніл, фураніл або тієніл, причому зазначені феніл та нафтил, як варіант, заміщені 1-3 замісниками, незалежно обраними з групи сполук, яку складають (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксил, моно- і ди((C₁-C₆)алкокси)метил, аміногрупа, (C₁-C₅)алкілкарбоніламіногрупа, карбоксил, форміл, галоген, гідроксил, нітрогрупа і трифторметил;

R₂₀¹ - гідроген або (C₁-C₁₀)алкіл;

Alk₂₀ - (C₂-C₁₀)алкіленовий радикал;

за умови, що радикали C₅H₄N-C(R₂₀)=N-O- та -COOR₂₀¹ не пов'язані з одним і тим же атомом карбону, причому ці сполуки можуть мати форму N-оксиду продукту приєднання фармацевтично прийнятної кислоти, або солі металу, або солі амонію, або стереохімічно ізомерної форми цих сполук згідно з EP 221602.

XXI. Ісбогрель і його аналоги формули



де R₂₁¹ - піридинільна група;

R₂₁² - фенільна група, нафтильна група, піридинільна група, фурильна група, тієнільна група, бензотієнільна група або піридинільна група, як варіант, заміщена нижчою алкільною групою, нижчою алкоксильною групою, атомом галогену, трифторметильною групою, нижчою алкенільною групою або метилендіоксильною групою;

R₂₁³ - атом гідрогену або нижча алкільна група; і

n_{21} - ціле від 0 до 6,

згідно з EP 098690.

XXII. Абциксимаб, клас IgG₁, поноклональне антитіло, яке виготовляють згідно з WO/06133.

XXIII. Інтегрелін і його аналоги, що містять щонайменше 5 послідовних амінокислот олігопептиду, обрані з:

(a)
Gly-Ser-Pro-Arg-Cys-Asp-Leu-Lys-Glu-Asn-Leu-Leu-Lys-Asp-Asn-Cys-Ala-Pro-Z₂₃

(b)
Ala-Arg-Val-Leu-Glu-Asp-Arg-Pro-Leu-Ser-Asp-Lys-Gly-Ser-Gly-Asp-Ser-Ser-Gln-Val-Z₂₃;

(c)
Asp-Gln-Val-Thr-Arg-Phe-Asn-Glu-Glu-Val-Lys-Lys-Gln-Ser-Val-Ser-Arg-Asn-Arg-Asp-Z₂₃;

(d)
Glu-Glu-Val-Lys-Lys-Gln-Ser-Val-Ser-Arg-Asn-Arg-Asp-Ala-Pro-Glu-Gly-Gly-Phe-Asp-Z₂₃ and

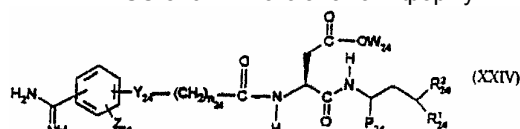
(e)
Asn-Glu-Glu-Val-Lys-Lys-Gln-Ser-Val-Ser-Arg-Asn-Arg-Asp-Ala-Pro-Glu-Gly-Gly-Phe-Asp-Ala-Ile-Met-Gln-Ala-Z₂₃;

(f)
Ser-Val-Ser-Arg-Asn-Arg-Asp-Ala-Pro-Glu-Gly-Gly-Phe-Asp-Ala-Ile-Met-Gln-Ala-Z₂₃;

або (g)
Ser-Val-Ser-Arg-Asn-Arg-Asp-Ala-Pro-Glu-Gly-Gly-Z₂₃;

де Z₂₃ - OH, а олігопептид має менше 50 комбінованих власних амінокислот, описаних у WO/00178.

XXIV. SC 52012 і його аналоги формули



де R₂₄¹, R₂₄² - незалежно обрані з групи сполук, яку складають гідроген, феніл, заміщений феніл, у якому замісники можуть бути обрані з сукупності, яку складають галоген, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксил, трифторметил, гідроксил і карбоксил; (C₁-C₆)алкіл, гетероцикл, утворений 5- або 6-членним кільцем з гетероатомом - нітрогеном, киснем або сульфуром, злитий з бензольним кільцем;

R₂₄ - гідроген, карбоксил або (C₁-C₆)алкоксикарбоніл;

W₂₄ - гідроген або (C₁-C₆)алкіл;

Y₂₄ - метилен, (C₂-C₄)алкеніл, (C₂-C₄)алкініл або карбоніл;

Z₂₄ - галоген, (C₁-C₆)алкоксил, (C₁-C₆)алкіл або гідроген;

n₂₄ - Ціле від 1 до 6;

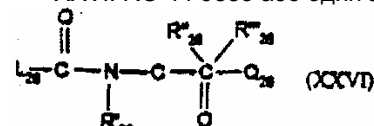
за умови, що коли кожна з R₂₄, Y₂₄, Z₂₄ - гідроген, а Y₂₄ - метилен у метапозиції аміноімінотетильної групи і n₂₄=3, R₂₄¹ не може бути фунілом;

а також фармацевтично прийнятні солі згідно з EP 502536.

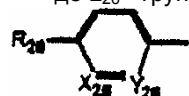
XXV. TP 9201.

Композиція з циклічним RGD, що містить пептид з гідрофобним угрупованням, суміжним з карбоксильним кінцем послідовності RGD.

XXVI. RO 44-9883 або один з його аналогів формули



де L₂₆ - група формули



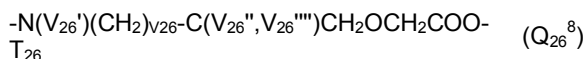
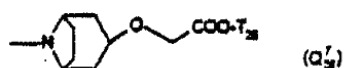
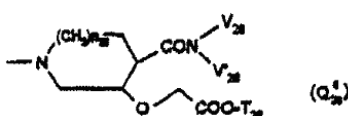
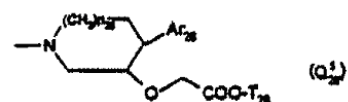
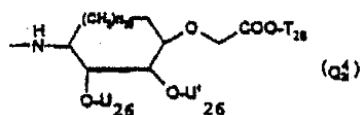
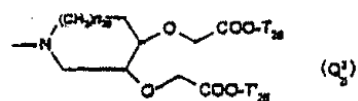
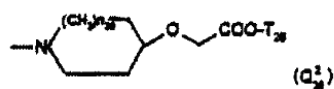
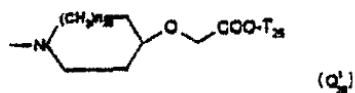
або являє собою R₂₆⁰-NH(CH₂)_{t₂₆}; де

R₂₆ - амідино- або гуанідиногрупа;

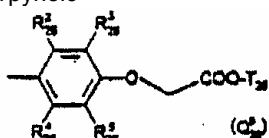
t₂₆ - ціле від 2 до 4;

R₂₆¹, R₂₆², R₂₆³ незалежно одна від одної - гідроген або звичайні складові у вигляді атому нітрогену α-амінокислоти, або бічні ланцюги з α-амінокислот, а гідроксильні або карбоксильні групи, присутні у R₂₆¹, R₂₆², R₂₆³, можуть бути етеризовані, естеризовані або мати форму амідів, і аміногрупи, присутні у R₂₆¹, R₂₆², R₂₆³, можуть бути алканойзовані або ароїзовані.

Q₂₆ - група формули



або коли R26', R26'' разом утворюють кільце з атомами N або C, з якими вони зв'язані, Q26 може бути групою



де n26=0 або 1,

V26 - ціле від 0 до 3,

R26', R26'' - гідроген або нижча алкільна група, або нижчий фенілалкіл, здатна до розщеплення за фізіологічних умов;

V26'-V26'' - гідроген або нижча алкільна група;

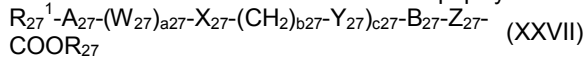
U26, U26' - гідроген, (C1-C6)алканол або ароїл,

R26 - арил,

R26'-R26⁵ - гідроген, нижчий алкіл, нижчий алкоксил, галоген або група -OCH2COO-T26', або вони разом утворюють 1-нафтильну групу;

а також їх гідрати, сольвати і фармацевтично прийнятні солі згідно з ЕР 868.

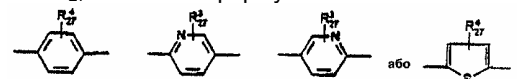
XXVII. RO 43-8857 і його аналоги формули



де A27 - залишок формули



B27 - залишок формули



W27 - -CH2-, -CH2-CH2-, -CH=CH-, -CH=CH-CH2-, -(CH2)3-, -CH2(CH)CH3-, -COCH2-, -CH(OH)CH2- або -CH2COCH2-;

X27 - -CONR27²-, -NR27²CO-, -SO2NR27²- або -NR27²SO2-;

Y27 - -CH2-CH2-, -CH2-CH2O-, -OCH2-, -CH(CH3)CH2-, -CH=CH-, CH2-CH=CH-, -C(Q27¹)(Q27²)-CO(CH2)d27-, -CH2-, -CH2CH2CH2-, -CH(CH3)CH2CH2-, -CH2COCH2-, -C(Q27¹)(Q27²)-CH(OH)-, -C(Q27¹)(Q27²)-CH(SSCH3)-, -CH(CH2OH)CH2- або -CH(COOR27)CH2-, причому карбонільні групи можуть мати форму оксиму, оксимового етеру, кета-лю або тіокеталю, або енолоетерних груп, і гідроксильні групи - форму нижчих алкільно-етерних груп, ди(нижчий алкіл)аміно(нижчий алкіл) етерних груп або естерів нижчої алкілкарбонової кислоти,

Z27 - -OCH2-, -NR27⁶CH2-, -CH2CH2-, -CH(CH3)CH2-, -CH2-, -CH=CH- або -C(CH3)=CH-;

R27 - гідроген або нижчий алкіл, феніл або феніл(нижчий алкіл);

Q_{27}^1, Q_{27}^2 - гідроген або алкільна група, або разом з атомом карбону, до яких вони приєднані, утворюють (3- - 6-)членне насичене кільце;

R_{27}^2 - гідроген або нижча алкільна група, феніл(нижчий алкіл), феніл(нижчий алкіл), заміщений у фенільній частині аміно-, амідино- або $-COOR_{27}$ -радикалами, або залишки $-CH_2COOR_{27}$, або $Y_{27}-B_{27}-Z_{27}-COOR_{27}$;

R_{27}^3 - гідроген або нижчий алкіл, галоген, нижчий алкоксикарбоніл, аміногрупа, нижча алкіламіногрупа, ди(нижчий алкіл)аміногрупа або амідиногрупа;

R_{27}^4 - гідроген або нижчий алкіл, нижчий алкоксил, галоген, нижчий алкоксикарбоніл, аміногрупа, нижча алкіламіногрупа, ди(нижчий алкіл)аміногрупа або залишок $-Z_{27}-COOR_{27}$ або $-CH=CH-(CH_2)_{n27}COOR_{27}$;

R_{27}^6 - гідроген або нижчий алкіл, або бензильна група;

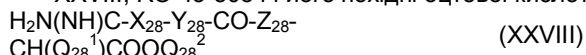
n_{27} - Ціле від 0 до 4;

a_{27}, c_{27}, d_{27} незалежно мають значення 0 або 1;

b_{27} - ціле від 0 до 2, причому $a_{27}=b_{27}$, коли $c_{27}=1$, а $c_{27}=0$, коли a_{27} або b_{27} не 0;

а також їх фармацевтично прийнятні солі згідно ЕР 381033.

XXVIII, RO 43-5054 і його похідні оцтової кислоти формули

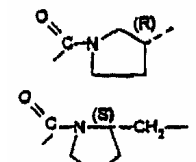
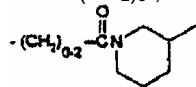


де Q_{28}^1 - гідроген, метил або феніл,

Q_{28}^2 - гідроген, феніл(нижчий алкіл) або нижчий алкіл, здатний до розщеплення за фізіологічних умов;

X_{28} - 1,4-фенілен, 2,5-піридиленова або 3,6-піридиленова, або 1,4-піперидиніленова група, з'єднана з групою Y атомом карбону у 4-й позиції;

Y_{28} - група формули $-(CH_2)_{0-2}-CONHCH(Q_{28}^3)(CH_2)_{1-2}$, $-CONHCH_2CH(Q_{28}^4)-$, $-(CH_2)_2NHCOCH_2-$, $-NHCO(CH_2)_3-$,



Q_{28}^3 - гідроген, метил, феніл, $-COOH$, $-COO$ (нижчий алкіл), $CONH(CH_2)_2-COOH$ або $-COMH-(CH_2)_2-COO$ (нижчий алкіл),

Q_{28}^4 - гідроген, метил або феніл,

Z_{28} - 1,4-піперазиніленова група, 1,4-піперидиніленова група, з'єднана з групою CO атомом карбону у 1-й позиції, або група формули $-NHCH(R_{28}^1)-$ або $-NHCH(COR_{28}^1)-$, де

R_{28}^1 - гідроген, метил, феніл або $-COO$ (нижчий алкіл),

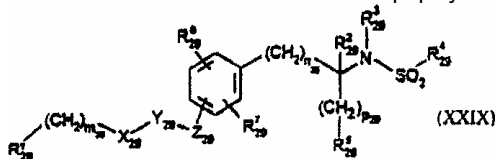
R_{28}^2 - α -амінокислотний залишок, приєднаний через його аміногрупу або естер, або амід цієї групи, або група формули $-NHCH_2CH_2-Ag_{28}$ або

$-CO-R_{28}^2$ є карбамойльною групою, як варіант, моно- або діалкілована нижчою алкільною групою або піролідинокарбонільною або піперидинокарбонільною групою;

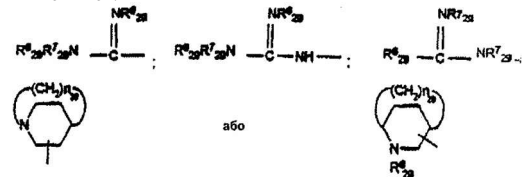
Ag_{28} - феніл або феніл, заміщений нижчим алкілом, нижчим алкоксилем, $-COOH$, $-COO$ (нижчим алкілом), $-O(CH_2)_{1-4}-COOH$, $-O(CH_2)_{1-4}-COO$ (нижчим алкілом), $-CONH_2$, $-CONH$ (нижчим алкілом) або $-CON$ (нижчим алкілом) $_2$, піролідинокарбонілом або піперидинокарбонілом;

а також їх гідрати, сольвати і фармацевтично прийнятні солі згідно з ЕР 445796.

XXIX. МК 0383 і його аналоги формули



де R_{29}^1 - гетероциклічне кільце, утворене 4-8 членами, які містять 1, 2, 3 або 4 гетероатоми N, S або O, а гетероциклічне кільце, як варіант, може бути заміщеним у кожному атомі групою R_{29}^6 або R_{29}^7 ; або $NR_{29}^6R_{29}^7$;



де R_{29}^6, R_{29}^7 незалежно одна від одної - гідроген і (C_1-C_{10}) алкільна група або заміщена або незаміщена циклоалкільна група, у якій замісниками є (C_1-C_{10}) алкоксил, (C_1-C_{10}) алкоксіалкіл, (C_1-C_{10}) алкоксіалкілоксил, (C_1-C_{10}) алкоксикарбоніл, (C_1-C_{10}) алкілкарбоніл, (C_4-C_{10}) аралкілкарбоніл, (C_1-C_{10}) алкілтіокарбоніл, (C_1-C_{10}) аралкілтіокарбоніл, тіокарбоніл, (C_1-C_{10}) алкокситіокарбоніл, арил, насичений гетероцикл з 5 або 6 насиченими членами, які містять 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, обрані з сукупності, яку складають N, S, O, (C_1-C_4) алканоліаміногрупа, (C_1-C_6) алкоксикарбоніл- (C_0-C_6) алкіламіногрупа, (C_1-C_{10}) алкілсульфоніламіногрупа, (C_4-C_{10}) аралкілсульфоніламіногрупа, (C_4-C_{10}) аралкіл, (C_1-C_{10}) алкаріл, (C_1-C_{10}) алкілтіогрупа, (C_1-C_{10}) алкілсульфініл, (C_4-C_{10}) аралкілсульфініл, (C_1-C_{10}) алкілсульфоніл, (C_4-C_{10}) аралкілсульфоніл,

аміносальфоніл, (C₁-C₁₀)алкіламіносальфоніл, (C₄-C₁₀)аралкілсульфоніламіногрупа, оксогрупа, тіоксогрупа, незаміщена, моно- або двозаміщена 1-етинільна, 2-етинільна або 3-пропенільна група, у якій замісники обрані з сукупності, яку складають гідроген, (C₁-C₁₀)алкіл і (C₄-C₁₀)аралкіл, карбоксил, гідроксил, аміногрупа, (C₁-C₆)алкіламіногрупа, (C₁-C₆)діалкіламіногрупа, галоген, нітрогрупа і ціаногрупа; причому атом нітрогену зазначеного гетероциклічного кільця може бути заміщений додатковою групою R₂₉⁷ з утворенням четвертичного іону амонію;

R₂₉², R₂₉³ незалежно одна від одної - гідроген, арил або (C₁-C₁₀)алкільна або або заміщена або незаміщена циклоалкільна група, у якій замісниками є (C₁-C₁₀)алкоксилалкіл, арил, 4-8-членний гетероцикл з 1, 2, 3 або 4 гетероатомами, обраними з груп, які складають N, O і S; (C₄-C₁₀)аралкіл, (C₁-C₁₀)алкаріл, (C₁-C₁₀)алкілтіоалкіл, (C₄-C₁₀)аралкілтіоалкіл, (C₁-C₁₀)алкілсульфініл, (C₄-C₁₀)аралкілсульфініл, (C₁-C₁₀)алкілсульфоніл, (C₄-C₁₀)аралкілсульфоніл, карбоксил, (C₁-C₁₀)алкілкарбоніл, (C₄-C₁₀)аралкілкарбоніл, (C₁-C₁₀)алкілтіокарбоніл, (C₄-C₁₀)аралкілтіокарбоніл, (C₄-C₁₀)аралкоксикарбоніл, (C₁-C₆)алкоксил, (C₁-C₆)алкоксикарбоніл-(C₁-C₄)алкіл, (C₄-C₁₀)аралкоксикарбоніл-(C₁-C₄)алкіл, (C₄-C₁₀)аралкоксил, (C₁-C₆)алкіламіногрупа, (C₄-C₁₂)діалкіламіногрупа, (C₁-C₆)алканоліламіногрупа, (C₄-C₁₀)аралканоліламіногрупа,

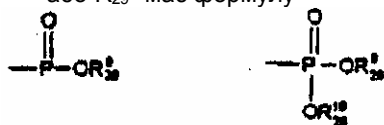
R₂₉⁴ - арил (C₁-C₁₀)алкіл або циклоалкіл, (C₄-C₁₀)аралкіл, (C₁-C₁₀)алкоксилалкіл, (C₁-C₁₀)алкаріл, (C₁-C₁₀)алкілтіоалкіл, (C₁-C₁₀)алкокситіоалкіл, (C₁-C₁₀)алкіламіногрупа, (C₄-C₁₀)аралкіламіногрупа, (C₁-C₁₀)алканоліламіногрупа, (C₄-C₁₀)аралканоліламіногрупа, (C₁-C₁₀)алканол і заміщений або незаміщений (C₁-C₁₀)карбоксилалкіл, у якому замісниками є арил, (C₁-C₁₀)аралкіл, причому кожний з замісників R₂₉⁴, крім того, може бути заміщений замісником, визначеним для групи R₂₉⁶;

R₂₉⁵ - 4-8-членний гетероцикл з 1, 2, 3 або 4 гетероатомами, обраними з груп, які складають N, O і S або



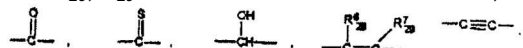
де R₂₉⁸ - гідроксил, (C₁-C₁₀)алкілоксил, (C₁-C₁₀)алкарілоксил, (C₄-C₁₀)аралкілоксил, (C₄-C₁₀)аралкілкарбонілоксил, (C₁-C₁₀)алкоксилалкілоксил, (C₁-C₁₀)алкоксилалкілкарбонілоксил, (C₁-C₁₀)алкоксикарбонілакіл, (C₁-C₁₀)алкілкарбонілоксилалкоксил або L- або D-амінокислота, приєднана амідним зв'язком, у якій карбонокислотна функціональна група, як варіант, естеризована (C₁-C₆)алкілом або (C₄-C₁₀)аралкілом,

або R₂₉⁸ має формулу

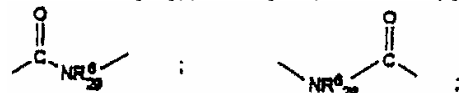


де R₂₉⁹, R₂₉¹⁰ обрані з групи сполук, яку складають гідроген, (C₁-C₁₀)алкіл і (C₄-C₁₀)аралкіл;

X₂₉, Y₂₉ з необов'язковими замісниками, а саме, NR₂₉⁹, O, S, SO, SO₂,



4-8-членне кільце з 0, 1, 2, 3 або 4 гетероатомами N, O і S, причому це кільце може бути заміщене незалежно у будь-якому з цих атомів групою R₂₉⁶, арилом або



або -NR₂₉⁶SO₂-; -SO₂NR₂₉⁶;

Z₂₉ - необов'язковий замісник, обраний з замісників, визначених для X₂₉ та Y₂₉;

m₂₉ - ціле від 0 до 10;

n₂₉ - ціле від 0 до 10;

p₂₉ - ціле від 0 до 3;

а також його фармацевтично прийнятні солі згідно з EP 478363.

XXX. Тирофібан або один з його аналогів формули

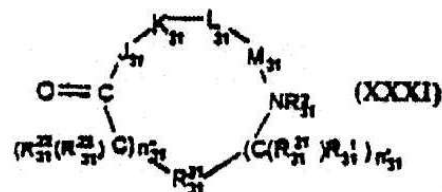


де R₃₀¹ - 4-піперидиніл або 4-піридиніл;

m₃₀ - ціле від 2 до 6; i

R₃₀⁴ - арил, (C₁-C₁₀)алкіл і (C₄-C₁₀)аралкіл згідно з US 5206373.

XXXI. DUP 728 і його аналогів формули



де R₃₁³¹ - насичене, частково насичене або ароматичне C₆-C₁₄ кільце, заміщене 0-2 замісниками R₃₁¹⁰, або

n₃₁¹ та n₃₁² незалежно є цілими від 0 до 3;

R₃₁¹, R₃₁²² незалежно обрані з груп:

гідроген, (C₁-C₆)алкіл, заміщений 0-2 замісниками, R₃₁¹¹, (C₂-C₈)алкеніл, заміщений 0-2 замісниками R₃₁¹¹, (C₂-C₈)алкініл, заміщений 0-2 замісниками R₃₁¹¹, (C₃-C₈)циклоалкіл, заміщений 0-2 замісниками R₃₁¹¹, (C₆-C₁₀)біциклоалкіл, заміщений 0-2 замісниками R₃₁¹¹, арил, заміщений 0-2 замісниками R₃₁¹², гетероцикл,

заміщений 0-2 замісниками R_{31}^{12} , побудований 5-10 атомами, включаючи 1-3 гетероатоми N, S або O, =O, F, Cl, Br, I, $-CF_3$, $-CN$, $-CO_2R_{31}^{13}$, $-C(=O)R_{31}^{13}$, $-C(=O)NR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-CHO$, $-CH_2OR_{31}^{13}$, $-OC(=O)R_{31}^{13}$, $-OC(=O)OR_{31}^{13}$, $-OR_{31}^{13}$, $-OC(=O)NR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-NR_{31}^{14}C(=O)R_{31}^{13}$, $-NR_{31}^{14}C(=O)OR_{31}^{13}$, $-NR_{31}^{13}C(=O)R_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-NR_{31}^{14}SO_2R_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-NR_{31}^{14}SO_2R_{31}^{13}$, $-SO_3H$, $-SO_2R_{31}^{13}$, $-SR_{31}^{13}$, $-S(=O)R_{31}^{13}$, $-SO_2NR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-NR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-NHC(=NH)NHR_{31}^{13}$, $-C(=NH)NHR_{31}^{13}$, $-NOR_{31}^{14}$, NO_2 , $-C(=O)NHR_{31}^{13}$, $-C(=O)NHNHR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, оксим, борна кислота, $-OCH_2CO_2H$, 2-(1-морфоліно)етоксил;

або R_{31}^{11} , R_{31}^{21} можуть з'єднуватись, утворюючи карбоциклічне (5-7)-членне кільце, заміщене 0-2 замісниками R_{31}^{12} ,

або R_{31}^{22} , R_{31}^{23} можуть з'єднуватись, утворюючи карбоциклічне (5-7)-членне кільце, заміщене 0-2 замісниками R_{31}^{12} ,

або, якщо R_{31}^{21} - гідроген, R_{31}^{22} , R_{31}^{23} можуть з'єднуватись, утворюючи карбоциклічне (5-8)-членне кільце, заміщене 0-2 замісниками R_{31}^{12} ,

R_{31}^{11} може бути обрана з однієї з груп:

=O, F, Cl, Br, I, $-CF_3$, $-CN$, $-CO_2R_{31}^{13}$, $-C(=O)R_{31}^{13}$, $-C(=O)NR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-OHO$, $-CH_2OR_{31}^{13}$, $-OC(=O)R_{31}^{13}$, $-OC(=O)OR_{31}^{13}$, $-OR_{31}^{13}$, $-OC(=O)NR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-NR_{31}^{14}C(=O)R_{31}^{13}$, $-NR_{31}^{14}C(=O)OR_{31}^{13}$, $-NR_{31}^{13}C(=O)R_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-NR_{31}^{14}SO_2R_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-NR_{31}^{14}SO_2R_{31}^{13}$, $-SO_3H$, $-SO_2R_{31}^{13}$, $-SR_{31}^{13}$, $-S(=O)R_{31}^{13}$, $-SO_2NR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-NR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-NHC(=NH)NHR_{31}^{13}$, $-C(=NH)NHR_{31}^{13}$, $-NOR_{31}^{14}$, NO_2 , $-C(=O)NHR_{31}^{13}$, $-C(=O)NHNHR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, оксим, борна кислота, $-OCH_2CO_2H$, 2-(1-морфоліно)етоксил, (C_1-C_5) алкіл, (C_2-C_4) алкеніл, (C_3-C_5) циклоалкіл, (C_3-C_5) циклоалкілметил, (C_2-C_5) алкоксіалкіл, (C_3-C_5) циклоалкоксил, (C_1-C_4) алкіл (заміщений $-CF_3$, NO_2) $SO_2R_{31}^{13a}$ або $-S(=O)R_{31}^{13a}$, арил, заміщене 0-2 замісниками R_{31}^{12} , утвореними 5-10 атомами, включаючи 1-3 гетероатоми нітрогену, кисню або сульфуру;

R_{31}^{12} може бути обрана з однієї з груп:

феніл, бензил, фенетил, феноксил, бензилоксил, галоген, гідроксил, нітрогрупа, ціаногрупа, (C_1-C_5) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_6-C_6) циклоалкілметил, (C_7-C_{10}) арилалкіл, (C_1-C_4) алкоксил, $-CO_2R_{31}^{13}$, $-C(=O)NHR_{31}^{13}$, $-O(=O)NHNHR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, оксим, борна кислота, (C_3-C_6) циклоалкоксил, $-OC(=O)R_{31}^{13}$, $-C(=O)R_{31}^{13}$, $-OC(=O)OR_{31}^{13}$, $-OR_{31}^{13}$, $-CH_2OR_{31}^{13}$, $-NR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-OC(=O)NR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-NR_{31}^{14}C(=O)OR_{31}^{13}$, $-NR_{31}^{13}C(=O)OR_{31}^{14}$, $-NR_{31}^{13}C(=O)R_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $NR_{31}^{14}SO_2R_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-NR_{31}^{14}SO_2R_{31}^{13a}$, $-SO_3H$, $-SO_2R_{31}^{13a}$, $-SR_{31}^{13}$, $-S(=O)R_{31}^{13a}$, $-SO_2NR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, (C_2-C_5) алкоксіалкіл, (C_1-C_4) гідроксіалкіл, метилендіоксил, етилендіоксил, (C_1-C_4) галогеналкіл, (C_1-C_4) галогеналкоксил, (C_1-C_4) алкоксикарбоніл, (C_1-C_4) алкілкарбонілоксил, (C_1-C_4) алкілкарбоніл, (C_1-C_4) алкілкарбоніламіногрупа, OCH_2CO_2H , 2-(1-морфолін)етоксил, (заміщений $-NR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-CF_3$, NO_2 або $-S(=O)R_{31}^{13a}$);

R_{31}^{13} - H, (C_1-C_4) алкіл, арил, $((C_1-C_6)$ алкіл)арил або (C_3-C_6) алкоксіалкіл;

R_{31}^{13a} - (C_1-C_7) алкіл, арил, $((C_1-C_6)$ алкіл)арил або (C_3-C_6) алкоксіалкіл;

R_{31}^{14} - OH, H, (C_1-C_4) алкіл або бензил;

R_{31}^{21} , R_{31}^{23} незалежно обрані з групи сполук, яку складають гідроген, (C_1-C_4) алкіл, як варіант, заміщений галогеном; (C_1-C_2) алкоксил; бензил;

R_{31}^{22} - H або (C_1-C_8) алкіл;

R_{31}^{10} може бути обрана з однієї або більше груп:

феніл, бензил, фенетил, феноксил, бензилоксил, галоген, гідроксил, нітрогрупа, ціаногрупа, (C_1-C_5) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_3-C_6) циклоалкілметил, (C_7-C_{10}) арилалкіл, (C_1-C_4) алкоксил, $-CO_2R_{31}^{13}$, $-C(=O)NHR_{31}^{13}$, $-C(=O)NHNHR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, оксим, борна кислота, (C_3-C_6) циклоалкоксил, $-OC(=O)R_{31}^{13}$, $-C(=O)R_{31}^{13}$, $-OC(=O)OR_{31}^{13}$, $-OR_{31}^{13}$, $-CH_2OR_{31}^{13}$, $-NR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-NR_{31}^{13}C(=O)R_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-NR_{31}^{14}SO_2R_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-NR_{31}^{14}SO_2R_{31}^{13a}$, $-SO_3H$, $-SO_2R_{31}^{13a}$, $-SR_{31}^{13}$, $-S(=O)R_{31}^{13a}$, $-SO_2NR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, (C_2-C_5) алкоксіалкіл, (C_1-C_4) гідроксіалкіл, метилендіоксил, етилендіоксил, (C_1-C_4) галогеналкіл, (C_1-C_4) галогеналкоксил, (C_1-C_4) алкоксикарбоніл, (C_1-C_4) алкілкарбонілоксил, (C_1-C_4) алкілкарбоніл, (C_1-C_4) алкілкарбоніламіногрупа, OCH_2CO_2H , 2-(1-морфолін)етоксил, (заміщений $-NR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-CF_3$, NO_2 або $-S(=O)R_{31}^{13a}$);

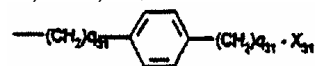
J_{31} - β -Ала або залишок амінокислоти L-ізомеру або D-ізомеру структури $-N(R_{31}^3)C(R_{31}^4)(R_{31}^5)C(=O)-$, де

R_{31}^3 - H або (C_1-C_8) алкіл;

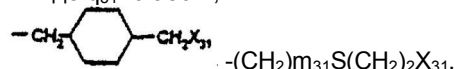
R_{31}^4 - H або (C_1-C_3) алкіл;

R_{31}^5 - H, (C_1-C_3) алкіл, заміщений 0-2 замісниками R_{31}^{31} , (C_2-C_8) алкеніл, заміщений 0-2 замісниками R_{31}^{11} , (C_2-C_8) алкініл, заміщений 0-2 замісниками R_{31}^{11} , (C_3-C_8) циклоалкіл, заміщений 0-2 замісниками R_{31}^{11} , (C_6-C_{10}) біциклоалкіл, заміщений 0-2 замісниками R_{31}^{11} , арил, заміщений 0-2 замісниками R_{31}^{12} , гетероцикл, заміщений 0-2 замісниками R_{31}^{12} , побудований 5-10 атомами, включаючи 1-3 гетероатоми N, S або O, або

R_{31}^5 - =O, F, Cl, Br, I, $-CF_3$, $-CN$, $-CO_2R_{31}^{13}$, $-C(=O)R_{31}^{13}$, $-C(=O)NR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-CHO$, $-CH_2OR_{31}^{13}$, $-OC(=O)R_{31}^{13}$, $-OC(=O)OR_{31}^{13}$, $-OR_{31}^{13}$, $-OC(=O)NR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-NR_{31}^{14}C(=O)R_{31}^{13}$, $-NR_{31}^{13}C(=O)NR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-NR_{31}^{14}SO_2NR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-NR_{31}^{14}SO_2R_{31}^{13}$, $-SO_3H$, $-SO_2R_{31}^{13a}$, $-SR_{31}^{13}$, $-S(=O)R_{31}^{13a}$, $-SO_2NR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-NR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-NHC(=NH)NHR_{31}^{13}$, $-C(=NH)NHR_{31}^{13}$, $-NOR_{31}^{14}$, NO_2 , $-C(=O)NHR_{31}^{13}$, $-C(=O)NHNHR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, оксим, борна кислота, $-OCH_2CO_2H$, 2-(1-морфоліно)етоксил, $-CS(=NHR_{31}^{13}$, N_3 , $Si(CH_3)_3$, $((C_1-C_5)$ алкіл) NHR_{31}^{16} , $((C_0-C_6)$ алкіл) X_{31} ;

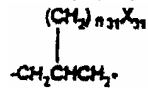


де $q_{31}=0$ або 1,

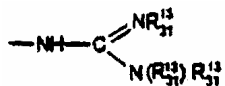


де $m_{31}=1$ або 2; X_{31} визначено нижче.

R_{31}^3 , R_{31}^4 можуть також утворювати разом



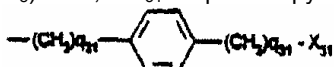
де $n_{31}=1$ або 2, а X_{31} являє собою



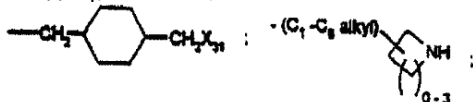
R_{31}^{13}, R_{31}^{14} можуть також утворювати разом $-(CH_2)_{t_{31}}-$ (де $t_{31}=2-4$), або $-(CH_2)SC(CH_3)_2$, або $-(CH_2)_{u_{31}}$, де $u_{31}=2-5$;

R_{31}^{16} обрано з сукупності, яку складають захисна аміногрупа, 1-2 амінокислоти, 1-2 амінокислоти, заміщені захисною аміногрупою;

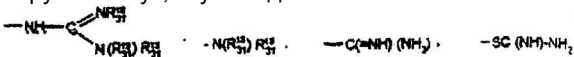
K_{31} - амінокислота L-ізомера або D-ізомера структури $-N(R_{31}^{16})CH(R_{31}^{17})C(=O)-$, де R_{31}^{16} - H або (C_1-C_8) алкіл, а R_{31}^{17} обрано з групи сполук, яку складають (C_1-C_7) алкіл X_{31} ,



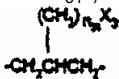
де $q_{31}=0$ або 1;



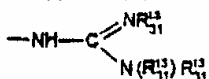
$-(CH_2)_{m_{31}}O-((C_1-C_8)\text{алкіл})-X_{31}$, де $m_{31}=1$ або 2; $-(CH_2)_{m_{31}}S-((C_1-C_8)\text{алкіл})-X_{31}$, де $m_{31}=1$ або 2, а X_{31} обрано з групи сполук, яку складають



R_{31}^{16}, R_{31}^{17} можуть також утворювати разом



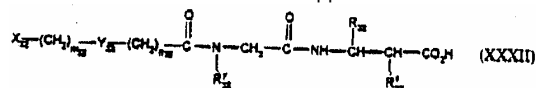
де $n=0, 1$, а X_{31} являє собою



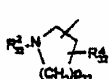
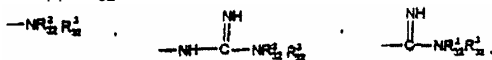
L_{31} - $-Y_{31}(CH_2)_{v_{31}}C(=O)-$, де Y_{31} - NH, N (C_1-C_3) алкіл, O або S;

M_{31} - залишок амінокислоти L-ізомера або D-ізомера структури $-N(R_{31}^{17})CH(R_{31}^{18})C(=O)-$, де R_{31}^{17} - H або (C_1-C_3) алкіл, а R_{31}^{18} - $-CH_2CO_2R_{31}^{13}$, $-CH_2SO_2R_{31}^{13a}$, $-CH(CH_3)CO_2R_{31}^{13}$, $-SO_2NR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-CH_2-$, борна кислота, $-CH_2$ -тетразол, $-NHSO_2CF_3$, $CONHNHSO_2CF_3$, $-PO(OR_{31}^{13})_2$, $-PO(OR_{31}^{13})R_{31}^{13}$, $-CONHR_{31}^{13}$, $-SO_2NH$ -гетероарил, $-CH_2SO_2MH$ -гетероарил, $-SO_2NHCOR_{31}^{13}$, $-CH_2SO_2NHCOR_{31}^{13}$, $-CONHSO_2R_{31}^{13a}$, $-CH_2CONHSO_2R_{31}^{13a}$, $-NHSO_2NHCOR_{31}^{13a}$, $-NHCONHSO_2R_{31}^{13}$, $-SO_2NHCOR_{31}^{13}$, або його фармацевтично прийнятні солі згідно з WO 93/07170.

XXXII. L 70-30154 або один з його аналогів формули

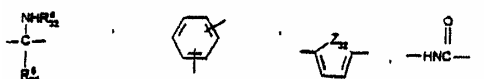
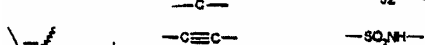
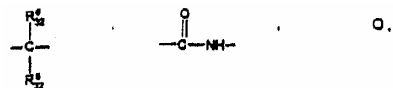


де X_{32} являє собою



де A_{32} - H, а B_{32} - $-CH_2-$ або $A_{32} = >CH-$, а B_{32} - N- R_{32}^2 ;

Y_{32} являє собою

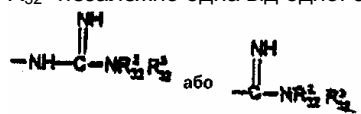


R_{32}, R_{32}^1 незалежно одна від одної - гідроген, арил (у вигляді 5- або 6-членного моно- або поліциклічного ароматичного кільця з 0, 1, 2, 3 або 4 гетероатомами -нітрогену, оксигену або сульфуру), незаміщений або заміщений однією або більше групами, обраними з групи сполук, яку складають гідроксил, галоген, ціаногрупа, трифторметил, (C_1-C_3) алкоксил, (C_1-C_5) алкілкарбонілоксил, (C_1-C_5) алкоксикарбоніл, (C_1-C_5) алкіл, аміно (C_1-C_5) алкіл, гідроксикарбоніл (C_0-C_5) алкіл або гідроксикарбоніл (C_1-C_5) алкоксил, (C_1-C_5) алкіл, незаміщений або заміщений однією або більше групами, обраними з сукупності сполук, яку складають галоген, гідроксил, (C_1-C_5) алкілкарбоніламіногрупа, арил (C_1-C_5) алкілкарбоніламіногрупа,

арилоксил, (C₁-C₁₀)алкоксил, (C₁-C₅)алкоксикарбоніл, (C₀-C₅)алкіламінокарбоніл, (C₁-C₅)алкілкарбонілоксил, (C₃-C₈)циклоалкіл, арил, оксил, аміногрупа, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₃)алкіламіногрупа, аміно(C₁-C₃)алкіл, арил(C₀-C₅)алкіламінокарбоніл, етилен, феніл(C₁-C₃)алкіламіногрупа, амінокарбоніл(C₀-C₄)алкіл і гідроксикарбоніл(C₀-C₅)алкіл;

причому атом карбону, до якого приєднані R₃₂², R₃₂¹, несе лише один гетероатом;

R₃₂², R₃₂³, R₃₂⁴ незалежно одна від одної - гідроген, ціаногрупа, (C₁-C₁₂)алкіл, незаміщений або заміщений однією або більше (C₁-C₆)алкільними або арил(C₀-C₄)алкільними групами, причому, якщо R₃₂² та R₃₂³ незалежно одна від одної є ціаногрупою, а X₃₂ являє собою



то R₃₂⁴ - гідроген, гідроксикарбоніл, гідроксил, аміногрупа або (C₁-C₆)алкіл, незаміщений або заміщений однією або більше групами, обраними з сукупності сполук, яку складають (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₅)алкоксил, (C₁-C₅)алкоксикарбоніл, гідроксикарбоніл(C₀-C₄)алкіл, арил, аміно(C₁-C₄)алкіл, ариламінокарбоніл(C₀-C₄)алкіл, (C₁-C₄)алкілсульфоніл, феніл(C₀-C₄)алкілсульфоніл, гідроксил і аміногрупа, за умови, що якщо R₃₂⁴ - гідроксил або аміногрупа, то R₃₂⁴ не має зв'язку з атомом карбону, який несе гетероатом;

R₃₂⁶ - гідроген або (C₁-C₁₂)алкіл, незаміщений або заміщений однією або більше групами, обраними з сукупності сполук, яку складають (C₁-C₆)алкіл, арил(C₀-C₃)алкіл, (C₁-C₄)алкілоксикарбоніл, арил(C₁-C₄)алкілоксикарбоніл, (C₁-C₄)алкіламінокарбоніл, арил(C₁-C₄)алкіламінокарбоніл, (C₂-C₅)алкоксил, оксикарбоніл(C₂-C₅)алкіл і амінокарбоніл(C₂-C₅)алкіл;

R₃₂⁷ - гідроген, арил, (C₃-C₇)циклоалкіл або (C₁-C₁₂)алкіл алкіл, незаміщений або заміщений однією або більше групами, обраними з сукупності сполук, яку складають (C₁-C₅)алкіл, (C₃-C₇)циклоалкіл, гідроксил, гідрокси карбоніл, амінокарбоніл, оксил і арил;

m₃₂ - Ціле від 1 до 10;

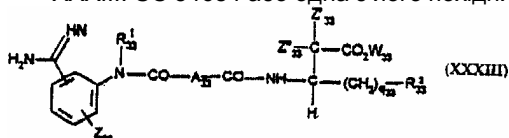
n₃₂ - Ціле від 0 до 9;

q₃₂ - Ціле від 0 до 2;

p₃₂ - Ціле від 1 до 6;

Z₃₂ - O, N, S;

XXXIII. SC 54684 або одна з його похідних формули



де R₃₃¹ обрано з групи сполук, яку складають гідроген, нижчі алкільні радикали, нижчі алкенільні радикали, гідрокарбонівмісні ароматичні радикали, гідрокарбонівмісні ациклічні радикали, бензильні радикали, фенетильні радикали, кожний з яких може бути заміщений галогеном, нижчим алкоксилем, гідроксилем або нижчим алкілом;

R₃₃² обрано з групи сполук, яку складають гідроген, нижчі алкільні радикали, нижчі алкенільні радикали, нижчі алкінільні радикали, гідрокарбонівмісні ароматичні радикали, гідрокарбонівмісні ациклічні радикали, бензильні радикали, фенетильні радикали, кожний з яких може бути заміщений галогеном, нижчим алкоксилем, гідроксилем або нижчим алкілом;

A₃₃ обрано з групи сполук, яку складають нижчі алкіленові радикали, нижчі алкенільні радикали, нижчі алкінільні радикали і аліциклічні дивалентні радикали, кожний з яких, як варіант, може бути заміщений гідроксилем, нижчим алкілом, галогеном, алкоксикарбонілакілом, аміногрупою, алкіламіногрупою, діалкіламіногрупою, ациламіногрупою, алкідтіогрупою, сульфонілом або ароматичними гідрокарбонівмісними радикалами, як варіант, заміщеними галогеном, нітрогрупою, нижчим алкоксилем або нижчим алкілом;

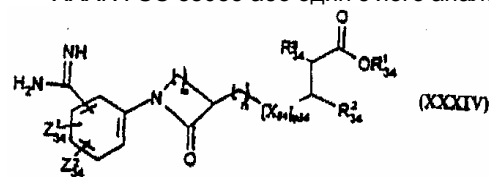
W₃₃ обрано з групи сполук, яку складають гідроген, нижчі алкільні радикали, нижчі алкенільні радикали, нижчі алкінільні радикали, гідрокарбонівмісні ароматичні радикали, гідрокарбонівмісні ациклічні радикали, бензильні радикали, фенетильні радикали, кожний з яких може бути заміщений гідроксилем, нижчим алкоксилем, нижчим алкілом, нітрогрупою, аміногрупою, ацилоксилем або нафтільною групою, як варіант, заміщеною галогеном, нижчим алкоксилем, ацилом або нітрогрупою;

Z₃₃, Z₃₃¹, Z₃₃² незалежно одна від одної обрані з групи сполук, яку складають гідроген, нижчі алкільні радикали, галоген, алкоксил, ціаногрупа, сульфоніл, карбоксил, алкоксикарбоніл і гідроксильні радикали;

g₃₃ - ціле між 0 та 6;

причому, якщо A₃₃ - триметилен, а g₃₃=0, R₃₃² не може бути гідрогеном, ме-тильним або фенільним радикалом, якщо ж g₃₃=1, R₃₃² не може бути гідрогеном, згідно з WO/07867.

XXXIV. SC 58053 або один з його аналогів формули



або одна з фармацевтично прийнятних солей,

де Z₃₄¹, Z₃₄² незалежно обрані з групи сполук, яку складають (C₁-C₆)алкіл, гідроксил, галоген і (C₁-C₆)алкоксил.

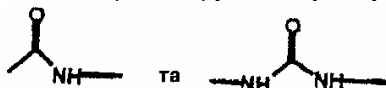
R₃₄¹ обрано з групи сполук, яку складають гідроген, нижчий (C₁-C₆)алкіл, нижчий (C₂-C₆)алкеніл, нижчий (C₂-C₆)алкініл, алкоксикарбонілоксалкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, і арил, як варіант, заміщений гідроксилем, нижчим (C₁-C₆)алкілом, нижчим (C₁-C₆)алкоксилем, галогеном, нітрогрупою, аміногрупою, ацилоксилем,

фенілом або нафтилом;

R_{34}^2 обрано з групи сполук, яку складають гідроген, нижчий (C_1-C_6)алкіл, нижчий (C_2-C_6)алкеніл, нижчий (C_2-C_6)алкініл, циклоалкіл, арил, моноциклічні, біциклічні або трициклічні гетероциклічні радикали, які містять 1-3 гетероатоми, незалежно обрані з оксигену, нітрогену та сульфуру, і які, як варіант, можуть бути заміщені одним або більше радикалами, обраними з групи сполук, яку складають гідроксил, нижчий (C_1-C_6)алкіл, нижчий (C_2-C_6)алкеніл, галоген, нітрогрупа, ціаногрупа, уреїдогрупа, уреїлен, карбоксил, похідні карбонілу, трифторметил, ацилоксил, алкілтіогрупа, арилтіогрупа, алкілсульфініл, арилсульфініл, алкілсульфоніламіногрупа, алкіламіногрупа, тріалкілсиліл, аміносальфоніл, діалкіламіногрупа, алканоліламіногрупа, ароїламіногрупа, феніл і нафтил;

R_{34}^3 обрано з групи сполук, яку складають гідроген, (C_1-C_6)алкіл, (C_2-C_6)алкоксил, галоген, аміногрупа, моноалкіламіногрупа, діалкіламіногрупа, ациламіногрупа, алкілсульфоніламіногрупа, арилсульфоніламіногрупа, гідроксил, алкоксикарбоніл і алкоксикарбонілакіл;

X_{34} обрано з групи сполук, яку складають

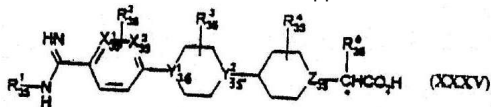


m_{34} - ціле від 1 до 4;

n_{34} - ціле від 0 до 4;

$p_{34}=0$ або 1, причому m_{34} та n_{34} не можуть одночасно дорівнювати 0, згідно з WO 94/22820.

XXXV. GR 144053 або один з його аналогів формули



де однакові або різні X_{35}^1 , Y_{35}^1 є CH або N;

X_{35}^2 - CH, але якщо X_{35}^1 - CH, X_{35}^2 - N;

Y_{35}^2 - N, але якщо Y_{35}^1 - N, Y_{35}^2 - CH;

Z_{35} - N або R_{35}^5 ;

R_{35}^1 є атомом гідрогену або гідроксилом, (C_1-C_4)алкілом або 2,2,2-трифторетильною групою;

R_{35}^2 є атомом гідрогену, але якщо обидві X_{35}^1 , X_{35}^2 є CH, R_{35}^2 - атом фтору, хлору або бромово або (C_1-C_4)алкільна група;

R_{35}^3 є атомом гідрогену, але якщо обидві Y_{35}^1 , Y_{35}^2 є N, R_{35}^3 - (C_1-C_4)алкільна або гідроксиметильна група;

R_{35}^4 є атомом гідрогену, але якщо Z_{35}^1 - N, то R_{35}^3 - (C_1-C_4)алкільна група;

R_{35}^5 - (C_1-C_4)алкільна або фенільна група;

R_{35}^6 є атомом гідрогену або (C_1-C_4)алкільною групою;

а також його фармацевтично прийнятні солі, сольвати і похідні згідно з EP 542363.

XXXVI. BIBU і його аналоги формули

$B_{36}-X_{36}-A_{36}-Y_{36}-E_{36}$ (XXXVI)

де A_{36} - (4-7)-членна іміноциклічна алкіленова група, як варіант, заміщена групами R_{36}^1 , R_{36}^2 і R_{36}^3 , у яких етиленова група може бути заміщена етеніленовою групою або метиленова група може бути заміщена карбонільною групою;

R_{36}^1 - арильна група або, як варіант, моно- або поліненасичена алкільна група з 1-6 атомами карбону, яка може бути заміщена однією або двома арильними групами, циклоалкілом, алкілтіогрупою, алкілсульфінілом, алкілсульфонілом, алкіл карбонілом, аралкілкарбонілом, арилкарбонілом, групами R_{36}^4 -O-CO- або $(R_{36}^5)_2NCO$ -, групою $(R_{36}^6)CO$ - або частково або повністю гідрогенованою бі- або трициклічною арильною групою, за умови, що ненасичена алкільна група не може бути безпосередньо приєднана до ендациклічного атома нітрогену у радикалі A_{36} потрійним зв'язком і що між ендациклічним атомом нітрогену і карбонільною групою може існувати тільки подвійний зв'язок,

або якщо R_{36}^1 не має зв'язку з атомом нітрогену у радикалі A_{36} , коли A_{36} - лактамове кільце, то R_{36}^1 - карбонільна група, заміщена алкілом, аралкілом, арилом, $(R_{36}^5)_2N$, R_{36}^4OCO , $(R_{36}^5)_2NCO$, алкоксил, аралкоксил, алкілкарбоніл- NR_{36}^5 -алкілом, аралкілкарбоніл- NR_{36}^5 -алкілом, арилкарбоніл- NR_{36}^5 -алкілом, NR_{36}^4 -алкілом, $(NR_{36}^5)_2N$ -алкілом, алкіл- SO_2 - NR_{36}^5 -алкілом, аралкіл- SO_2 - NR_{36}^5 -алкілом або арил- SO_2 - NR_{36}^5 -алкільною групою; (C_1-C_6)алкільна група, заміщена NR_{36}^6 , однією або двома гідроксильними групами, алкоксил, арилоксил, аралкоксил, арилтіогрупою, аралкілтіогрупою, арилсульфінілом, аралкілсульфінілом, арилсульфонілом, аралкілсульфонілом, $N(R_{36}^5)_2$ -сульфонілом, R_{36}^6 -сульфонілом, $(R_{36}^5)_2N$, алкілкарбоніл- NR_{36}^5 , аралкілкарбоніл- NR_{36}^5 , арилкарбоніл- NR_{36}^5 , алкілсульфоніл- NR_{36}^5 , арилсульфоніл- NR_{36}^5 , аралкілсульфоніл- NR_{36}^5 , групою $(NR_{36}^5)_2NCO$ - NR_{36}^5 або групою $(NR_{36}^5)_2NSCO_2$ - NR_{36}^5 за умови, що коли R_{36}^1 пов'язана з ендациклічним атомом нітрогену у радикалі A_{36} , замісники алкільної групи можуть бути тільки у позиції 2 і більше,

або коли радикал R_{36}^1 не пов'язаний з атомом карбону, суміжним ендациклічним атомом нітрогену, і коли радикал R_{36}^1 не пов'язаний з ненасиченим атомом карбону радикалу A_{36} , R_{36}^1 може бути гідроксилом, алкілкарбоніл- NR_{36}^5 , аралкілкарбоніл- NR_{36}^5 , арилкарбоніл- NR_{36}^5 , алкілсульфоніл- NR_{36}^5 , арилсульфоніл- NR_{36}^5 , аралкілсульфоніл- NR_{36}^5 , групою $(NR_{36}^5)_2NCO$ - NR_{36}^5 або групою $(NR_{36}^5)_2NSCO_2$ - NR_{36}^5

або коли R_{36}^1 пов'язана з атомом нітрогену радикалу A_{36} , а радикал A_{36} є лактамовим кільцем і не пов'язаний з атомом карбону, суміжним з атомом нітрогену, R_{36}^1 може бути алкілсульфонілом, арилсульфонілом, аралкілсульфонілом або групою $(R_{36}^5)_2N-SO_2$,

або коли радикал R_{36}^1 не пов'язаний з ендациклічним атомом радикалу A_{36} , або з атомом карбону, суміжним з ендациклічним атомом нітрогену радикалу A_{36} , або з ненасиченим атомом радикалу A_{36} , R_{36}^1 може бути алкоксил, аралкоксил, алкілтіогрупою, арилтіогрупою, аралкілтіогрупою, арилсульфінілом, алкілсульфінілом, арилсульфонілом або аралкілсульфонілом,

або коли радикал R_{36}^1 не пов'язаний з ендациклічним атомом нітрогену радикалу A_{36} , R_{36}^1 може бути

карбоксильною групою, у якій ідентичні або різні R_{36}^4 , R_{36}^5 являють собою атом гідрогену, алкіл, аралкіл, арил або алкоксіалкільну групу, причому алкоксильна група не може бути приєднана до того ж атома карбону, що і карбонілоксильна або карбоніламіногрупа, а R_{36}^6 - приєднана нітрогеном (5-7)-членна алкіламіногрупа, у якій метиленова група у 3-й або 4-й позиції може бути заміщена S, сульфінілом, сульфонілом, іміногрупою, алкіліміногрупою, аралкіліміногрупою, ариліміногрупою, форміліміногрупою, алканоліміногрупою, аралканоліміногрупою, арилкарбоніліміногрупою або $(R_{36}^5)_2N$ -сульфоніліміногрупою,

а коли R_{36}^6 не пов'язана з карбонільною або сульфонільною групою, зазначена метиленова група у 2-й позиції може бути заміщена карбонільною групою, а у 4-й позиції - атомом сульфуру, причому алканолільна частина містить від 1 до 4 атомів карбону,

ідентичні або різні R_{36}^2 , R_{36}^3 є алкілом, аралкілом або арилом,

V_{36} - ціаногрупа або нітрогрупа, аміногрупа або аміноалкіл з 1-6 атомами карбону, як варіант, заміщена на атомі нітрогену однією або двома алкільними групами з 1-5 атомами карбону, або аралкільною групою, амідиногрупою, гуанідиногрупою, амідиноалкільною або гуанідиноалкільною групою, як варіант, заміщеною 1, 2 або 3-ма (C_1 - C_5)алкільними групами або аралкільною групою, алкільна частина якої містить кожного разу від 1 до 6 атомів карбону, два атоми нітрогену імідиногрупи або гуанідиногрупи можуть разом утворювати алкіленовий ланцюжок з 2-4 атомами карбону, причому атом нітрогену зазначених груп може бути також заміщений ціаногрупою, гідроксилом, алкоксилом, аміногрупою, арилкарбонілом, арилоксикарбонілом або аралкоксикарбонілом, або алкоксикарбонілом з 2-6 атомами карбону, якщо він не існує у формі амонію або амонійної або амонійалкільної групи з 1-6 атомами карбону, заміщеними трьома алкільними групами з 1-3 атомами карбону,

E_{36} , яка приєднана до атома карбону групи A_{36} і має між собою і першим атомом нітрогену групи V_{36} щонайменше 10 зв'язків, є вінілом, гідроксиметилом, біс(гідроксикарбоніл)метилом, біс(алкоксикарбоніл)метилом, CN, сульфогрупою, фосфогрупою, O-алкілфосфогрупою або 5-тетразолілом, карбонілом (заміщеним (C_1 - C_7)алкоксилом, NH_2 , OH, аралкоксилом, гетероарилалкоксилом, аміноалкоксилом або амінокарбонілалкоксилом, у якому аміногрупи, як варіант, моно- або двозаміщені алкілом, арилом або арилалкілом, або (5-7)-членним алкіленіміноалкоксилом (у якому одна з CH_2 -груп (5-7)-членного алкіленімінового кільця, як варіант, заміщена карбонілом, причому група у 4-й позиції може бути заміщена атомом оксигену, атомом сульфуру, SO, іміногрупою, алкіліміногрупою, аралкіліміногрупою або ариламіно-групою, або SO_2 у 2-й або 4-й позиції), за умови, що якщо V_{36} приєднана атомом нітрогену до арильної групи X_{36} , V_{36} не може бути вінілом, приєднаним метиленом до циклічного нітрогену групи A_{36} , якщо A_{36} - піролідін;

X_{36}^1 - група формули $-X_{36}^1-X_{36}^2-X_{36}^3-X_{36}^4-X_{36}^5-$, у якій

X_{36}^1 приєднана до радикалу A_{36} , а X_{36}^5 - до радикалу V_{36} і являє собою зв'язок, як варіант, моно- або поліненасиченої алкіленової групи або моно- або поліненасиченої ариленової групи, причому між алкіленовою групою і суміжною групою X_{36}^2 може бути додатковий атом оксигену або сульфуру, або SO, SO_2 , NR_{36}^7 , CO, $CO-NR_{36}^8$, NR_{36}^6-CO , $SO_2-NR_{36}^8$, $NR_{36}^8-SO_2$, $NR_{36}^8-CO-NR_{36}^8$ або $NR_{36}^8-SO_2-NR_{36}^8$,

або у іншому варіанті, якщо радикал X_{36}^1 не приєднаний до ендациклічного атома нітрогену радикалу A_{36} , коли A_{36} є лактамовим кільцем, X_{36}^1 являє собою карбоніл, алкіленкарбоніл, $CONR_{36}^8$ або CO-O, а у випадку, коли група X_{36}^1 не приєднана до атома карбону, суміжного з ендациклічним атомом нітрогену радикалу A_{36} , і коли A_{36} є лактамовим кільцем, X_{36}^1 являє собою SO_2 або $SO_2-NR_{36}^8$,

або якщо радикал X_{36}^1 не приєднаний до атома карбону, суміжного з ендациклічним атомом нітрогену радикалу A_{36} , X_{36}^1 являє собою атом оксигену або групи NR_{36}^7 , NR_{36}^8-CO або $NR_{36}^8-SO_2$,

або коли радикал X_{36}^1 не приєднаний до ендациклічного атома нітрогену або атома карбону, суміжного з ендациклічним атомом нітрогену радикалу A_{36} , X_{36}^1 являє собою атом сульфуру або сульфінільну групу, причому NR_{36}^7 являє собою атом гідрогену, алкіл, аралкіл, арил, алкілкарбоніл, арилкарбоніл, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, алкілсульфоніл, амінокарбонільну або аміносульфонільні групи, які можуть бути моно- або двозаміщені ідентичними або різними замісниками, незалежно обраними з сукупності сполук, яку складають алкільні, аралкільні або арильні групи,

X_{36}^2 являє собою фтореніленове кільце, у якому метиленова група може бути заміщена карбонільною або гідроксиметиленовою групою, або ариленовим кільцем, у якому два суміжні з кільцем атоми карбону, як варіант, можуть бути приєднані через пропіленовий, пропеніленовий, бутіленовий, бутеніленовий, бутадієніленовий, пентіленовий, пентеніленовий або пентадієніленовий місток, нафталенове кільце, повністю або частково гідроване на двох кільцях або повністю або частково гідроване трициклічне ариленове кільце, причому у цих циклічних системах метиленова група може бути заміщена карбонільною або гідроксикарбонільною групою,

як варіант, моно- або поліненасичену циклоалкіленову групу, як варіант, моно- або поліненасичену біциклоалкіленову групу з 6-12 атомами карбону або, як варіант, моно- або поліненасичену спіроалкіленову групу з 8-12 атомами карбону, яка може мати 1-3 алкільні замісники,

алкіленову групу, з 6-12 атомами карбону, яка може бути моно- або поліненасиченою, причому, однак, подвійний або потрійний зв'язок не є суміжним до гетероатому,

X_{36}^3 являє собою зв'язок, алкіленову групу з 1-7 атомами карбону, яка може бути моно- або поліненасиченою, причому, подвійний або потрійний зв'язок не може бути суміжним до потрійного зв'язку радикалу X_{36}^2 або гідроксіалкіленової групи,

або якщо X_{36}^3 не розташована безпосередньо за заміщеною, як варіант, аміногрупою, триалкіламонійною групою або нітрогрупою, або за потрійним зв'язком радикалу V_{36} , X_{36}^3 може також бути групою CO, $CONR_{36}^8$ або NR_{36}^8CO , причому остання не може бути безпосередньо приєднана до аліфатичного подвійного або потрійного зв'язку радикалу X_{36}^3 ,

або коли X_{36}^3 не розташована безпосередньо за гетероатомом або ненасиченим атомом карбону радикалу V_{36} , X_{36}^3 може також бути групою SO_2 ,

або, у іншому варіанті, якщо X_{36}^2 не містить на кінці подвійного або потрійного аліфатичного зв'язку, а X_{36}^3 не розташована безпосередньо за гетероатомом або ненасиченим атомом карбону радикалу V_{36} , X_{36}^3 може також бути групою SO, NR_{36}^7 , $NR_{36}^8SO_2$ або $SO_2NR_{36}^8$,

X_{36}^4 являє собою зв'язок, ариленову групу, у якій два суміжні атоми карбону можуть бути з'єднані

пропіленовим, пропеніленовим, бутиленовим, бутеніленовим, бутадієніленовим, пентіленовим, пентеніленовим або пентадієніленовим містком, циклоалкіденову або біциклоалкіденову групу з 6-12 атомами карбону і

X_{36}^5 являє собою зв'язок, алкіленову групу, яка може бути моно- або поліненасиченою, причому подвійний або потрійний зв'язок не може бути приєднаним до гетероатома радикалу V_{36} або радикалу X_{36}^3 або до кінцевого потрійного зв'язку радикалу X_{36}^5 , якщо X_{36}^4 є зв'язком,

СО-алкіленову групу або, якщо X_{36}^5 не розташована безпосередньо за алкілованою, як варіант, аміногрупою, тріалкіламонійною групою або нітрогрупою, або за потрійним зв'язком радикалу V_{36} , X_{36}^5 може також бути групою СО, $CONR_{36}^8$ або NR_{36}^8-CO , причому остання не може бути безпосередньо приєднана до атома оксигену або сульфору, або до карбонільної групи радикалу X_{36}^3 або до подвійного або потрійного зв'язку,

або, у іншому варіанті, якщо алкіленова група радикалу V_{36} розташована безпосередньо за радикалом V_{36} , а X_{36}^5 не суміжна з атомом оксигену або сульфору або з карбонільною групою радикалу X_{36}^3 , або з подвійним або потрійним зв'язком, X_{36}^5 може також бути групою $NR_{36}^8-SO_2$, $SO_2NR_{36}^8$ або SO_2 ,

або коли X_{36}^5 не суміжна з гетероатомом, або з СО-групою радикалу X_{36}^3 або з подвійним або потрійним зв'язком X_{36}^5 може також бути О-алкіленовою, S-алкіленовою або SO-алкіленовою групою, причому гетероатом радикалу V_{36} не присутній на тому ж атомі карбону, що і атом оксигену, атом сульфору або група SO, а

Y_{36} є групою формули $-Y_{36}^1-Y_{36}^2-Y_{36}^3-$, у якій

Y_{36}^1 має зв'язок з групою A_{36} , Y_{36}^3 має зв'язок з групою E_{36} , а Y_{36}^1 являє собою зв'язок, алкіленову групу, яка може бути моно- або поліненасиченою, причому потрійний зв'язок алкільної групи не може бути приєднаним до ендоециклічного атома нітрогену радикалу A_{36} , а подвійний зв'язок може бути приєднаний до ендоециклічного атома нітрогену лише тоді, коли за ним розташовано карбонільну групу, гідроалкіленову групу, у якій гідроксил не утримується атомом карбону, зв'язаним з ендоециклічним нітрогеном радикалу A_{36} , якщо Y_{36}^1 має зв'язок з ендоециклічним нітрогеном, СО-групу або групу $CO-NR_{36}^8$, якщо вони не мають безпосереднього зв'язку з ендоециклічним атомом нітрогену радикалу A_{36} , коли він є лактамовим кільцем,

або коли Y_{36}^1 не має зв'язку з атомом карбону, суміжним з ендоециклічним атомом нітрогену радикалу A_{36} , і не є на ендоециклічному атомі нітрогену радикалу A_{36} , коли A_{36} - лактамове кільце, Y_{36}^1 може також бути групою $SO_2-NR_{36}^8$ або SO_2 ,

або коли Y_{36}^1 не має зв'язку з ендоециклічним атомом нітрогену або з атомом карбону, суміжним з ендоециклічним атомом нітрогену або з ненасиченим атомом карбону радикалу A_{36} , Y_{36}^1 може також бути атомом оксигену, атомом сульфору або групою SO, NR_{36}^7 або $NR_{36}^8-SO_2$,

Y_{36}^2 являє собою зв'язок, алкіленову групу, яка може бути моно- або поліненасиченою, причому подвійний або потрійний зв'язок не може бути суміжним з гетероатомом або потрійним зв'язком радикалу Y_{36}^1 , ариленову групу,

або, якщо Y_{36}^2 не закінчується атомом оксигену або атомом сульфору або потрійним зв'язком або СО-групою, Y_{36}^2 може також бути групою СО, SO_2 або $CONR_{36}^8$,

або, якщо Y_{36}^1 не закінчується атомом оксигену або атомом сульфору або сульфінільною групою або подвійним або потрійним зв'язком, Y_{36}^2 може також бути групою NR_{36}^7 ,

або, якщо Y_{36}^1 не закінчується гетероатомом, подвійним або потрійним зв'язком або СО-групою, Y_{36}^2 може також бути атомом оксигену або сульфору або групою SO або O-CO,

або, у іншому варіанті, якщо Y_{36}^1 не закінчується атомом оксигену або атомом сульфору або подвійним або потрійним зв'язком або СО-групою, Y_{36}^2 може також бути групою $SO_2-NR_{36}^8$ або $NR_{36}^8-SO_2$,

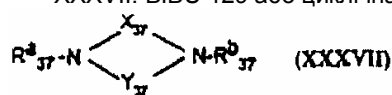
Y_{36}^3 являє собою зв'язок, ариленову, алкіленариленову, алкіленоксіариленову, алкіленсульфенілариленову, алкіленсульфініллариленову, алкіленсульфоніллариленову, алкілен- NR_{36}^8 -ариленову, алкілен-N-(аралкілкарбоніл)ариленову, алкілен-N-(алкілкарбоніл)ариленову, алкілен-N-(арилкарбоніл)ариленову, алкілен- NR_{36}^8 -карбоніллариленову, алкілкарбоніл- NR_{36}^8 -ариленову, бісариленову, алкіленбісариленову або алкоксибісариленову групу,

або, у іншому варіанті, якщо кожна з Y_{36}^1 , Y_{36}^2 є зв'язком, Y_{36}^3 може бути гідроксіалкіленом, $N(R_{36}^5)_2$ -алкіленом, алкілкарбоніл- NR_{36}^8 -алкіленом, аралкілкарбоніл- NR_{36}^8 -алкіленом, аралкілкарбоніл- NR_{36}^8 -алкіленом, арилкарбоніл- NR_{36}^8 -алкіленом або алкілсульфонілкарбоніл- NR_{36}^8 -алкіленом, причому, якщо Y_{36}^3 має зв'язок з ендоециклічним атомом нітрогену радикалу A_{36} , гідроксил або групи NR_{36}^8 або $N(R_{36}^5)_2$ не мають зв'язку з атомом карбону радикалу A_{36} , зв'язаним з ендоециклічним атомом нітрогену,

причому арильні і ариленові групи є, згідно з ЕР 483667, моно-, бі- або трициклічними ароматичними групами, які можуть бути монозаміщеними арильною, аралкільною або нітрогрупою і/або моно-, дво- або тризаміщеними фтором, хлором або бромом, алкільною групою з 1-5 атомами карбону, гідроксильом, алкоксильом, аралкоксильом, трифторметильом, меркаптогрупою, алкілтіогрупою, алкілсульфінільом, алкілсульфонільом, аміногрупою, алкіламіногрупою, діалкіламіногрупою, алкілкарбоніламіногрупою, аралкілкарбоніламіногрупою, арилкарбоніламіногрупою, алкоксикарбоніламіногрупою, алкілсульфоніламіногрупою, арилсульфоніламіногрупою, N-алкілкарбоніламіногрупою, N-аралкілкарбоніламіногрупою, N-арилкарбоніламіногрупою, ціаногрупою, амінокарбонільом, алкіламінокарбонільом, діалкіламінокарбонільом, аміносильонілом, алкіламіносильонілом, діалкіламіносильонілом, алкілкарбонільом, аралкілкарбонільом, арилкарбонільом, карбоксильом, сульфогрупою, алкоксикарбонільом, амінокарбоніламіногрупою, N-амінокарбоніламіногрупою або аміноалкілом, причому замісники можуть бути ідентичними або різними, а аміногрупи зазначених N-амінокарбоніламіно- або аміноалкільних груп можуть бути також моно- або двозаміщені алкільною або аралкільною групами;

їх геометричні ізомери і солі приєднання згідно з ЕР 483667.

XXXVII. BIBU 129 або циклічна похідна мочевины формули



де X_{37} - карбаміногрупа, як варіант, заміщена алкілом, аралкілом, арилом, гете-роарилом або ціаногрупою, CO, CS, SO або SO_2 ;

Y_{37} - (а) лінійний (C_2 - C_4)алкілен або алкенілен, як варіант, заміщений R_{37}^c і/або R_{37}^d , у якому кожний атом карбону заміщено одним або двома ідентичними або різними замісниками, обраними з сукупності сполук, яку складають F, Cl, Br, CF_3 , аралкіл, арил, гетероарил і алкілкарбоніл, і у якому одна або більше CH_2 можуть бути заміщені CO;

(б) 1,2-(C_4 - C_7)циклоалкілен, як варіант, заміщений R_{37}^c f/або R_{37}^d ;

(в) 1,2-(C_4 - C_7)циклоалкенілен;

(г) 1,2-фенілен, у якому 1 або 2 CH можуть бути заміщені N, або 1 або 2 $CH=CH$ можуть бути заміщені $CONR_{37}^1$, і який, як варіант, на його карбоновому скелеті заміщений F, Cl, Br, CF_3 , (C_1 - C_4)алкілом, OH, алкоксил, алкілтіогрупою, алкілсульфінілом, алкілсульфонілом, алкілкарбонілом, арилкарбонілом, алкоксикарбонілом, $COOH$, NO_2 , $(R_{37}^1)_2N$, $(R_{37}^1)_2NCO$, $(R_{37}^1)_2NSO_2$ або R_{37}^1NH (причому $-R_{37}^1$ також може бути заміщена алкілкарбонілом, арилкарбонілом, аралкілкарбонілом, гетероарилкарбонілом, алкілсульфонілом, аралкілсульфонілом або арилсульфонілом); де R_{37}^1 - атом гідрогену, алкіл, аралкіл, арил або гетероарил;

(д) - $CONH$, $NHCO$, $CH=N$ або $N=CH$, як варіант, заміщені R_{37}^c або R_{37}^d ; радикал від R_{37}^a або R_{37}^d являє собою A_{37} - B_{37} - C_{37} -, де

A_{37} - (C_1 - C_5)аміноалкіл, NH_2 , амідиногрупа, гуанідиногрупа (у кожній з цих груп один або два атоми гідрогену, зв'язані з атомом нітрогену, можуть бути заміщені (C_1 - C_4)алкілом, або атом гідрогену, зв'язаний з атомом нітрогену, може бути заміщений (C_2 - C_5)алкоксикарбонілом, алкілкарбонілом, арилкарбонілом, арилоксикарбонілом, або аралкілкарбонілом); CN , ціано(C_1 - C_4)алкіл; або, за умови, що A_{37} має зв'язок з атомом N групи B_{37} або групи C_{37} , не утворюючи лактамового кільця, A_{37} може також бути H або алкілом;

B_{37} - зв'язок, алкілен або алкенілен, фенілен (як варіант, заміщений одним або двома ідентичними або різними замісниками, обраними з сукупності сполук, яку складають F, Cl, Br, CF_3 , (C_1 - C_4)алкіл, алкоксил, алкілтіогрупа, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, NO_2 , $(R_{37}^1)_2N$, $(R_{37}^1)_2NCO$, $(R_{37}^1)_2NSO_2$ або R_{37}^1NH (причому $-R_{37}^1$ також може бути заміщена як описано вище);

піридиніленове, піримідиніленове, піразоніленове, пірадазиліленове або тріа-зиніленове кільце (усі, як варіант, заміщені на карбоновому скелеті алкілом, причому одна або дві групи $-CH=N-$ цих кілець можуть бути заміщені $CONR_{37}^1$, а атом нітрогену може бути з'єднаний з радикалом C_{37} , а не з R_{37}^1 , якщо остання не з'єднана з гетероатомом карбонільної групи радикалу B_{37} ,

циклопропілен (як варіант, заміщений алкілом, аралкілом або арилом);

(C_4 - C_5)циклоалкілен (як варіант, заміщений, як циклопропілен, причому CH циклопропілену заміщено атомом нітрогену, а CH_2 , суміжний з атомом нітрогену, заміщений CO);

(C_6 - C_7)циклоалкілен (як варіант, заміщений, як циклопропілен, причому 1 або 2 CH (у позиціях 1-4) можуть бути заміщені атомом нітрогену, а CH_2 , суміжний з атомом нітрогену, заміщений карбонільною групою);

або біфенілен (як варіант, заміщений F, Cl, Br, CF_3 , алкілом, OH, алкоксил, алкілтіогрупою, алкілсульфінілом, алкілсульфонілом, алкілкарбоніл- NR_{37}^1 , або алкілсульфоніл- NR_{37}^1);

C_{37} - алкілен або алкенілен (як варіант, заміщений алкоксил, або $N(R_{37}^1)_2$; алкіленкарбоніл (зв'язаний з B_{37} через CO); фенілен (як варіант, заміщений, як B_{37}); інданілен або 1,2,3,4-тетрагідронафтилен (насичене кільце, приєднане до A_{37} , ароматичне кільце, приєднане до карбамідної частини); піридинілен, піримідинілен, піразинілен, пірадазилілен або тріазинілен (усі, як варіант, заміщені на карбоновому скелеті алкілом, причому одна або дві групи $-CH=N-$ цих кілець можуть бути заміщені $-CO-NR_{37}^1$, а атом нітрогену може бути з'єднаний з радикалом B_{37} , а не з R_{37}^1 , якщо остання не з'єднана з гетероатомом карбонільної групи радикалу C_{37}); або (C_4 - C_5)циклоалкілен;

другий радикал, обраний з R_{37}^a - R_{37}^d , є групою формули F_{37} - E_{37} - D_{37} -, у якій

D_{37} - (C_1 - C_5)алкілен або (C_2 - C_5)алкенілен, фенілен (як варіант, моно- або дво-заміщений одним або більше ідентичними або різними замісниками обраними з сукупності сполук, яку складають F, Cl, Br, CF_3 , (C_1 - C_4)алкіл, OH, алкоксил, алкілтіогрупа, алкіл-SO, алкіл-SO₂, карбоксіалкоксил, алкоксикарбонілалкоксил, NO_2 , $(R_{37}^1)_2N$ -, $(R_{37}^1)_2NCO$ -, $(R_{37}^1)_2NSO_2$ або R_{37}^1NH - (причому R_{37}^1NH - також може бути заміщена, як зазначено вище); піридинілен, піримідинілен, піразинілен, пірадазилілен або тріазинілен (усі, як варіант, заміщені на карбоновому скелеті алкілом, причому одна або дві групи $-CH=N-$ цих кілець можуть бути заміщені $-CO-NR_{37}^1$, а атом нітрогену може бути з'єднаний з радикалом E_{37} , а не з R_{37}^1 , якщо остання не з'єднана з гетероатомом карбонільної групи радикалу D_{37}); або (C_4 - C_5)циклоалкілен, визначений для B_{37} ;

(C_4 - C_5)циклоалкілен та (C_6 - C_7)циклоалкілен, визначені вище для B_{37} , або (C_2 - C_6)алкіленова група, перервана радикалом W, який являє собою O, S, SO, SO₂, R_{37}^1N -, (алкілкарбоніл)N-, (аралкілкарбоніл)N-, (арилкарбоніл)N-, (гетероарилкарбоніл)N-, (алкілсульфоніл)N-, (арилсульфоніл)N-, амінокарбоніл або карбоніламіногрупу;

E_{37} - зв'язок, (C_1 - C_5)алкілен або (C_2 - C_5)алкілен (як варіант, заміщені одним або двома алкілами, OH, алкоксил, NH_2 , алкіламіногрупою, аралкіламіногрупою, діалкіламіногрупою, біс(аралкіл), карбоксіалкілом, алкоксикарбонілалкілом або аралкоксикарбонілалкілом);

фенілен (як варіант, заміщений яку BE_{37});

піридинілен, піримідинілен, піразинілен, пірадазилілен або тріазинілен (усі, як варіант, заміщені на карбоновому скелеті алкілом, причому одна або дві групи $-CH=N-$ цих кілець можуть бути заміщені $-CO-NR_{37}^1$, а атом нітрогену може бути з'єднаний з радикалом D_{37} , а не з R_{37}^1); (C_6 - C_7)циклоалкілен, визначений для D_{37} ; алкіленарил (аліл зв'язано з D_{37}); або алкілен, зв'язаний з W_{37} групи D_{37} ;

F_{37} - карбонільна група, заміщена OH або (C_1 - C_6)алкоксил, причому (C_1 - C_3)алкоксил може бути заміщений у кожній позиції арилом або гетероарилом, або у 2-й або 3-й позиції - піролідін-2-он-1-ілом, морфоліном, тіоморфоліном або 1-оксидотіоморфоліном, сульфогрупою, фосфогрупою, O-алкілфосфогрупою або тетразол-5-ілом, причому, якщо A_{37} - CN або аміногрупа або аміноалкіл (аміно- і аміноалкільні радикали, як варіант, можуть бути бензоіловані або бензидоксикарбоніловані на атомі нітрогену), а дистанція між атомом нітрогену цих груп і F_{37} має становити щонайменше 10 зв'язків;

третій радикал, обраний з R_{37}^a - R_{37}^d , є H, алкілом, перфторалкілом, аралкілом або гетероарилом,

причому, якщо цей радикал має зв'язок з ненасиченим атомом карбону групи Y_{37} , він може бути також алкоксилем, алкілтіогрупою або групою $(R_{37}^1)_2N$;

четвертий радикал, обраний з $R_{37}^a - R_{37}^d$, є H, алкілом, аралкілом, арилом або гетероарилом; або R_{37}^c або R_{37}^d разом з суміжними R_{37}^a або R_{37}^b утворюють зв'язок, причому

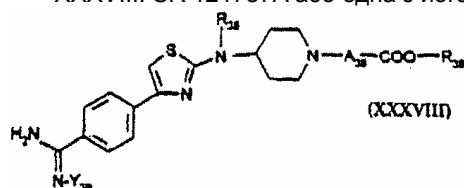
(а) усі алкіл, алкілен, алкенілен або алкоксил мають від 1 до 3 атомів карбону (якщо не зумовлено інше);

(б) арил є фенілом (як варіант, заміщеним CF_3 , $COOH$, $(R_{37}^1)_2NCO$, алкоксикарбонілом, алкілкарбонілом, алкілтіогрупою, алкілсульфінілом, алкілсульфонілом, NO_2 , $(R_{37}^1)_2N$, алкілкарбоніл- NR_{37}^3 , аралкілкарбоніл- NR_{37}^1 , арилкарбоніл- NR_{37}^3 , гетероарилкарбоніл- NR_{37}^3 , алкілсульфоніл- NR_{37}^3 , аралкілсульфоніл- NR_{37}^3 , арилсульфоніл- NR_{37}^3 або $(R_{37}^1)_2N$ -сульфонілом; або 1-3-ма F, Cl, Br, OH або (C_1-C_4) алкілом або алкоксилем);

гетероарил є 5-членним гетероароматичним кільцем з атомом оксигену, сульфуру або нітрогену, з атомом нітрогену і атомом оксигену, з атомом сульфуру або нітрогену або двома атомами нітрогену і атомом оксигену, атомом сульфуру або нітрогену, або 6-членним гетероароматичним кільцем з одним, двома або трьома атомами нітрогену, у якій одна або дві групи $-CH=N-$ можуть бути заміщені групою $-CO-NR_{37}^3$, причому, зазначені кільця можуть бути заміщені одною або двома алкільними групами або фтором, хлором або бромом або гідроксильною або алкок-сильною групою;

їх таутомерні форми і стереоізомери (або їх суміші), а також їх фармацевтично прийнятні солі згідно з EP 503548.

XXXVIII. SR 121787A або одна з його аналогів формули



де R_{38}^1 - гідроген, (C_1-C_5) алкіл, (C_3-C_8) циклоалкіл, аралкіл, у якому алкільна частина є C_1-C_5 , алкоксикарбоніла алкільна група, у якій алкоксильна і алкільна частини є C_1-C_3 або карбоксиалкільна група, у якій алкільна частина є C_1-C_3 ;

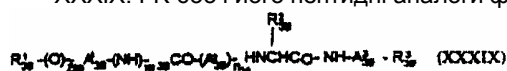
A_{38} - метиленова група, як варіант, моно- або двозаміщена (C_1-C_5) алкільною групою, алкоксикарбонільною групою, у якій алкоксильна частина є C_1-C_3 , алкоксикарбоніла алкільною групою, у якій алкоксильна і алкільна частини є C_1-C_3 , карбоксиалкільною групою, у якій алкільна частина є C_1-C_5 , фенільною або бензильною групою, незаміщеною або заміщеною на ароматичному кільці (C_1-C_5) алкілом, (C_1-C_5) алкоксилем, гідроксилем, галогеном або трифторметилом, піридинною групою або етиленовою групою;

R_{38} - гідроген, (C_1-C_5) алкільна група, арильна або аралкільна група, у якій алкільна частина є C_1-C_5 , як варіант, заміщена гідроксильною, (C_1-C_5) алкілом, (C_1-C_3) алкоксилем, галогеном або трифторметилом;

Y_{38} - гідроген, група $COOR_{38}^2$, де R_{38}^2 - (C_1-C_5) алкільна група, арильна група або аралкільна група, у якій алкільною частиною є C_1-C_5 , як варіант, заміщені (C_1-C_5) алкілом, $-COR_{38}^3$, де R_{38}^3 - (C_1-C_5) алкіл;

або одна з їх солей згідно з EP 719775.

XXXIX. FK 633 і його пептидні аналоги формули



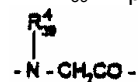
де R_{39}^1 - фенільна, нафтильна або антрильна група з 1-3 замісниками, обраними з сукупності сполук, яку складають амідино- і захищена амідиногрупа,

R_{39}^2 - карбокси (C_1-C_6) алкіл або захищена карбокси (C_1-C_6) алкільна група,

R_{39}^3 - карбоксил або захищена карбоксильна група,

A_{39}^1 - алкіленова група, яка може мати від 1 до 8 замісників, обраних з сукупності сполук, яку складають аміно- і захищена аміногрупа,

A_{39}^2 - група формули



у якій R_{39}^4 - (C_1-C_6) алкільна група або група формули $-NHCH_2CH_2CH-$,

A_{39}^3 - (C_1-C_6) алкіленова група, яка може мати від 1 до 3 замісників, обраних з сукупності сполук, яку складають (C_1-C_6) алкільна група, моно- (або ди- або три-)феніл (C_1-C_6) алкільна група, яка може мати від 1 до 3 замісників, обраних з сукупності сполук, яку складають гідроксильна група, гідрокси (C_1-C_6) алкоксильна група, захищена гідроксильна група, гідрокси (C_1-C_6) алкільна група, захищена гідрокси (C_1-C_6) алкільна група, $[C_5-C_6]$ циклоалкіл- (C_1-C_6) алкільна група і гетероцикліл (C_1-C_6) алкільна група, у якій гетероциклічною частиною є (3-8)-членна ненасичена гетеро-романоциклічна група з 1-4 атомами нітрогену, (3-8)-членна ненасичена гетеромоноциклічна група з 1-2 атомами оксигену або (3-8)-членна ненасичена гетеромоноциклічна група з 1-2 атомами сульфуру і 1-3 атомами нітрогену;

I_{39} , m_{39} , n_{39} можуть приймати значення 0 або 1 за умови, що

(i) якщо $I_{39}=0$, A_{39}^2 не є групою формули $-NHCH_2CH_2CH-$, і

(II) якщо $I_{39}=m_{39}=0$,

R_{39}^1 - фенільна група з амідиновим або нафтильним замісником, який має амідиновий замісник,

R_{39}^2 - карбоксиметил або (C_1-C_6) алкоксикарбонілметильна група,

R_{39}^3 - карбоксильна група або (C_1-C_6) алкоксикарбонільна група,

R_{39}^4 - (C_1-C_4) алкільна група,

A_{39}^1 - (C_1-C_6) алкіленова група,

A_{39}^3 - (C_1-C_6) алкіленова група з замісником, обраним з сукупності сполук, яку складають пропіл, бутіл,

феніл(C₁-C₆алкіл) з метоксильним або етоксильним замісником; гідрокси(C₁-C₆алкіл і [C₅-C₆циклоалкіл])-(C₁-C₆алкіл);

(III) якщо I₃₉=1,

n₃₉=m₃₉=0,

R₃₉¹ - 6-амідино-2-нафтильна група,

R₃₉² - карбоксиметильна група,

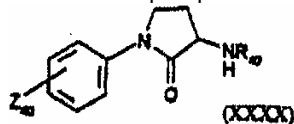
R₃₉³ - карбоксильна група,

A₃₉¹ - метиленова група,

A₃₉³ - не є метиленовою групою з бензиловим замісником;

або одна з його фармацевтично прийнятних солей згідно з EP 513675.

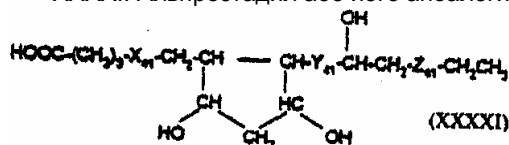
XXXX. Орбофібан або один з його лактамових аналогів формули



де R₄₀ - захисна група: t-бутоксикарбоніл або карбобензилоксил;

Z₄₀ обрано з сукупності, яку складають -CN, -CONH₂ і CO₂алкіл згідно з US 5484946.

XXXXI. Альпростадил або його аналогів формули



де Z₄₁ та X₄₁ - -CH₂CH₂-,

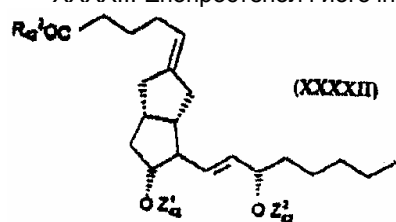
Y₄₁ - -CH₂CH₂- або -CH=CH-, або

Y₄₁ та X₄₁ - -CH=CH-,

Z₄₁ - -CH₂=CH₂- або -CH=CH-

і його фармацевтично прийнятні солі згідно GB 1040544.

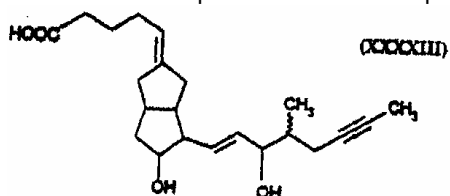
XXXXII. Епростенон і його аналогів формули



де R₄₂ - гідроген або фармакологічно прийнятний катіон і

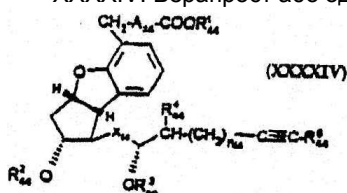
Z₄₂¹, Z₄₂² - гідроген або захисна група згідно з DE 2720999.

XXXXIII. Ілопрост і його аналогів формули



або одна з його похідних згідно з Нім. патентом 2845770 і US 4692464.

XXXXIV. Берапрост або один з його аналогів формули



де R₄₄¹ - фармацевтично прийнятний катіон, атом гідрогену або n-алкільна група з 1-12 атомами карбону;

R₄₄² - атом гідрогену або ацильна група з 2-10 атомами карбону або ароїльна група з 7-13 атомами карбону;

R₄₄³ - атом гідрогену або ацильна група з 2-10 атомами карбону або ароїльна група з 7-13 атомами карбону;

R₄₄⁴ - атом гідрогену, метильна група або етильна група;

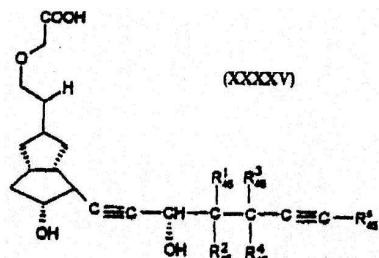
R₄₄⁵ - n-алкільна група з 1-5 атомами карбону;

n₄₄ - ціле від 0 до 4;

A₄₄ - -CH₂CH₂- або транс -CH=CH-;

X₄₄ - -CH₂CH₂- або транс -CH=CH-, згідно з EP 84856.

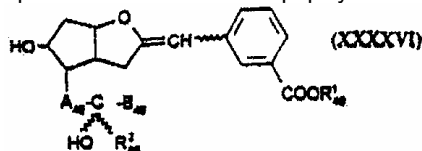
XXXXV. Цикапрост або похідна 13,14,18,18,19,19-гексагідро-3-окса-6α-карбапростогландину 12 (5E) формули



де $R_{45}^1, R_{45}^2, R_{45}^3, R_{45}^4$ - атом гідрогену або алкільний радикал з 1-5 атомами карбону і R_{45}^5 - алкільний радикал з 1-5 атомами карбону,

а також солі, які вони утворюють з фізіологічно прийнятними основами згідно з ЕР 119949.

XXXXVI. Тапростен або похідна 2,3,4-тринор-1,5-інтер-*m*-фенілен-6,9-епокси-11,15-дигідрокси-5-простеноїнової кислоти формули



де атом карбону, що несе R_{46}^2 , може бути рацемічним або мати S-конфігурацію;

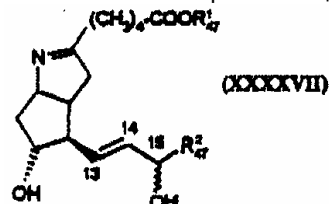
R_{46}^1 - фармацевтично прийнятний катіон, гідроген або залишок спирту, який може бути фармацевтично використаний у естеризованій формі;

R_{46}^2 - гідрогену CH_2 ;

A_{46} - транс-вінілен або 1,2-етилен; і

B_{46} - залишок (C_5-C_9) структури $-C(R_{46}^3)(R_{46}^4)-(CH_2)_3CH_3$, де кожна з R_{46}^3, R_{46}^4 є гідрогеном, CH_3 або C_2H_5 ; або B_{46} - циклогексил, як варіант, заміщений у 4-й позиції CH_3 або C_2H_5 , згідно з ЕР 45842.

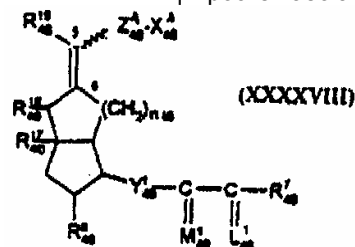
XXXXVII. Атапрост або одна з його похідних формули



де R_{47}^1 - атом гідрогену або нижча алкільна група,

R_{47}^2 - 2-метоксилгексильна група, 3-пропілциклопентильна, 3-бутилциклопентильна або 4-пропілциклогексильна група згідно з DE 3316356.

XXXXVIII. Ципростен або аналог карбацикліну формули



де $n_{48}=1$ або 2;

L_{48}^1 - $\alpha-R_{48}^3$: $\beta-R_{48}^4$, $\alpha-R_{48}^4$: $\beta-R_{48}^3$ або суміш $\alpha-R_{48}^3$: $\beta-R_{48}^4$ та $\alpha-R_{48}^4$: $\beta-R_{48}^3$; ідентичні або різні R_{48}^3, R_{48}^4 є гідрогеном, метилом або фтором, за умови, що, якщо одна з них є гідрогеном або фтором, друга - фтор;

M_{48}^1 - $\alpha-OH$: $\beta-R_{48}^5$ або $\alpha-R_{48}^4$: $\beta-OH$;

R_{48}^5 - гідроген або метил;

R_{48}^7 - (1) $C_{m48}H_{2m48}$, m_{48} - ціле від 1 до 5,

(2) феноксил, як варіант, заміщений одним, двома або трьома фторами, хлорами або трифторметилами, (C_1-C_3) алкілами або (C_1-C_3) алкоксилами за умови, що R_{48}^7 є феноксилом або заміщеним феноксилом лише тоді, коли ідентичні або різні R_{48}^3, R_{48}^4 є гідрогеном або метилом,

(3) феніл, бензил, фенілетил або фенілпропіл, як варіант, заміщений ароматичним кільцем з одним, двома або трьома фторами, хлорами або трифторметилами, (C_1-C_3) алкілами або (C_1-C_3) алкоксилами за умови, що R_{48}^7 є феноксилом або заміщеним феноксилом лише тоді, коли ідентичні або різні R_{48}^3, R_{48}^4 є гідрогеном або метилом, за умови, що щонайбільше 2 замісники відрізняються від алкілу;

(4) цис- $CH=CH-CH_2-CH_3$,

(5) $-(CH_2)_2-CH(OH)CH_3$, або

(6) $-(CH_2)_3-CH=C(CH_3)_2$;

$C(L_{48}^1)R_{48}^7$ являє собою (1) (C_4-C_7) циклоалкіл, як варіант, заміщений одним-трьома (C_1-C_5) алкілами;

(2) 2-(2-фурил)етил;

(3) 2-(3-тієніл)етоксил або

(4) 3-тієнілоксиметил;

R_{48}^8 - гідроксил, гідроксиметил або гідроген;

R_{48}^{15} - гідроген або фтор;

R_{48}^{16} - гідроген або R_{48}^{16}, R_{48}^{17} разом утворюють $-CH_2-$;

R₄₈¹⁷ - такий, як визначено вище, або являє собою

(1) гідроген,

(2) (C₁-C₄)алкіл,

(1) усі R₄₈²⁰, R₄₈²¹, R₄₈²², R₄₈²³, R₄₈²⁴ є гідроеном, причому R₄₈²² - α-гідроген або β-гідроген або (2) R₄₈²⁰ - гідроген, R₄₈²¹, R₄₈²² разом утворюють другий валентний зв'язок між C-9 та C-6а, а R₄₈²³, R₄₈²⁴ разом утворюють другий валентний зв'язок між C-8 та C-9 або обидві є гідроеном, або

(3) усі R₄₈²², R₄₈²³, R₄₈²⁴ є гідроеном, причому R₄₈²² - α-гідроген або β-гідроген і

(а) R₄₈²⁰, R₄₈²¹ разом утворюють оксогрупу або

(б) R₄₈²⁰ - гідроген, а R₄₈²¹ - гідроксил, або α-гідроксил, або β-гідроксил;

X₄₈¹ являє собою

(1) COOR₄₈¹, де

R₄₈¹ являє собою:

(а) гідроген,

(б) (C₁-C₁₂)алкіл,

(в) (C₃-C₁₀)циклоалкіл,

(г) (C₇-C₁₂)аралкіл,

(д) феніл, як варіант, у пара-позиції заміщений -NH-CO-R₄₈²⁵, -CO-R₄₈²⁶, -O-CO-R₄₈²⁴ або -CH=N-NH-CO-NH₂, де R₄₈²⁵ - метил, феніл ацетамідофеніл, бензамідо-феніл або аміногрупа; R₄₈²⁶ - метил або феніл, -NH₂ або метоксил, а R₄₈²⁴ - феніл або ацетамідофеніл, або

(е) фармацевтично/фармакологічно прийнятний катіон;

(2) -CH₂OH,

(3) -COL₄₈⁴, де L₄₈⁴ -

(а) аміногрупа формули -NR₄₈²¹R₄₈²², у якій R₄₈²¹ та R₄₈²² - гідроген, (C₁-C₁₂)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₇-C₁₂)аралкіл, феніл, заміщений одним, двома або трьома хлорами, (C₁-C₃)алкілами, гідроксилами, карбоксилами, (C₂-C₅)алкоксикарбонілами або нітрогрупами, (C₂-C₅)карбоксіалкілами, (C₂-C₅)карбамоїлалкілами, (C₂-C₅)ціаноалкілами, (C₃-C₆)ацетилалкілами, (C₇-C₁₁)бензоалкілами, як варіант, заміщеними одним, двома або трьома хлорами, (C₁-C₃)алкілами, гідроксилами, (C₁-C₃)алкоксилами, карбоксилами, (C₁-C₃)алкоксилами або нітрогрупами, піридилами, як варіант, заміщеними одним, двома або трьома хлорами, (C₁-C₃)алкілами або (C₁-C₃)алкоксилами, (C₅-C₉)піридилалкілами, як варіант, заміщеними одним, двома або трьома хлорами, (C₁-C₃)алкілами, гідроксилами, гідроксилами, (C₁-C₄)гідроксіалкілами, (C₁-C₄)дигідроксіалкілами, (C₁-C₄)тригідроксіалкілами;

за додаткової умови, що лише один з радикалів R₄₈²¹ та R₄₈²² може не бути гідроеном або алкілом,

(б) циклічна аміногрупа, обрана з сукупності сполук, яку складають піролідін, піперидин, морфолін, піперазин, гексаметиліміногрупа, піролін або 3,4-дідегідропіперидиніл, як варіант, заміщений одним або двома (C₁-C₃)алкілами,

(в) карбоніламіногрупа формули -NR₄₈²³COR₄₈²¹, у якій R₄₈²³ - гідроген або (C₁-C₄)алкіл, а R₄₈²¹ - не гідроген, а у решті - як визначено вище,

(г) сульфоніламіногрупа формули -NR₄₈²³SO₂R₄₈²¹, якій R₄₈²³ та R₄₈²¹ визначені у (в),

(4) -CH₂L₄₈²L₄₈³, де ідентичні або різні L₄₈² та L₄₈³ є гідроеном або (C₁-C₄)алкілом або однією з її фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей,

коли X₄₈¹ є -CH₂NL₄₈²L₄₈³,

Y₄₈¹ - транс-CH=CH-, цис-CH=CH-, -CH₂-CH₂- або -C≡C-;

Z₄₈¹ -

(1) -CH₂-(CH₂)_{g48}-C(R₄₈²)₂, де R₄₈² є гідроеном або фтором, а f₄₈=0, 1, 2 або 3,

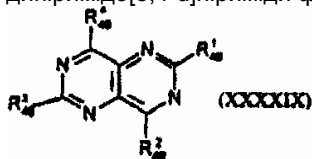
(2) транс-CH₂-CH=CH-,

(3) -(Ph)(CH₂)_{g48}-, де Ph є 1,2-, 1,3-, 1,4-пропілен, а g₄₈=0, 1, 2 або 3, за умови, що

(1) якщо Z₄₈¹ є -(Ph)(CH₂)_{g48}-, усі є гідроеном і

(2) Z₄₈¹ є -(Ph)-(CH₂)_{g48}- тільки тоді, коли R₄₈¹⁵ є гідроеном, згідно з GB 2070596.

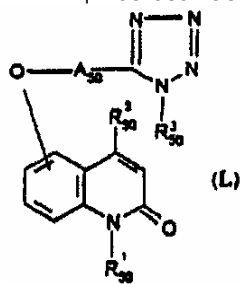
XXXXIX. Дипірамідол або його аналоги, обрані з сукупності сполук, яку складають заміщені основні дипіримідо[5,4-d]піриміди формули



у якій від 2 до 4 замісників R₄₉¹, R₄₉², R₄₉³, R₄₉⁴ є основними угрупованнями, обраними з сукупності сполук, яку складають аміногрупа, нижча алкіламіногрупа, діалкіламіногрупа з 1-12 атомами карбону у алкільній частині, моногідрокси(нижчий алкіл)аміногрупа, ди(нижчий гідроксіалкіл)аміногрупа з 1-12 атомами карбону у алкільній частині, (нижчий алкоксил-нижчий алкіл)аміногрупа, (нижчий алкоксил-нижчий алкеніл)аміногрупа, циклогексиламіногрупа, феніламіногрупа, галогенофеніламіногрупа, нітрофеніламіногрупа, аміногрупа, (нижчий алкоксифеніл)аміногрупа, [(нижчий діалкіламіно)феніл]аміногрупа, бензиламіногрупа, семікарбазидил, гідразиніл, гуанідил, етиленаміногрупа, піперидил, нижчий алкілпіперидил, гідроксипіперидил, піролідил, нижчий алкілпіролідил, нижчий алкоксипіролідил, гідроксипіролідил, морфоніл, нижчий алкілморфоніл, нижчий алкоксиморфоніл, гідроксиморфоніл, тетрагідропіридил, нижчий алкілтетрагідропіридил, нижчий алкокситетрагідропіридил, гідрокситетрагідропіридил, гексаметиленаміногрупа, нижчий алкілгексаметиленаміногрупа, нижчий алкоксигексаметиленаміногрупа, гідроксигексаметиленаміногрупа, тетрагідрохінолід, нижчий алкілтетрагідрохінолід, нижчий алкокситетрагідрохінолід, гідрокситетрагідрохінолід, піперазил, нижчий алкілпіперазил, нижчий алкоксипіперазил, гідроксипіперазил і N'-алкілпіперазил, а решту замісників R₄₉¹ - R₄₉⁴ обрано з сукупності сполук, яку складають гідроген, галоген, гідроксил, меркаптогрупа, нижчий алкіл, феніл, нижчий алкоксил, нижчий діалкіламіно(нижчий алкоксил) і нижчий алкілтіогрупа, фенілтіогрупа,

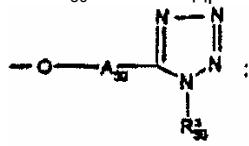
бензилтіогрупа, нижчий алкоксіалкоксил, їх нетоксичні солі лужних металів і нетоксичні солі приєднання кислот згідно з US 3031450.

L. цилостазол або його аналоги формули



де R_{50}^1 - атом гідрогену, нижча алкільна група, нижча алкенільна група, нижча алканоїльна група, бензоїльна група або фенілалкільна група;

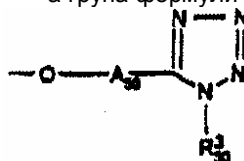
R_{50}^2 - атом гідрогену, нижча алкільна група або група формули



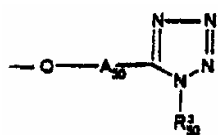
R_{50}^3 - нижча алкільна група, циклоалкільна група, циклоалкілалкільна група, фенільна група або фенілалкільна група;

A_{50} - нижча алкільна група;

зв'язок карбон-карбон між 3-ю і 4-ю позиціями карбостирильного скелету є одиночним або подвійним; а група формули



знаходиться на позиціях 5, 6, 7 або 8 карбостирильного скелету за умови, що одна група наведеної формули може бути приєднана до усього карбостирильного скелету; отже, якщо R_{50}^2 у 4-й позиції являє собою



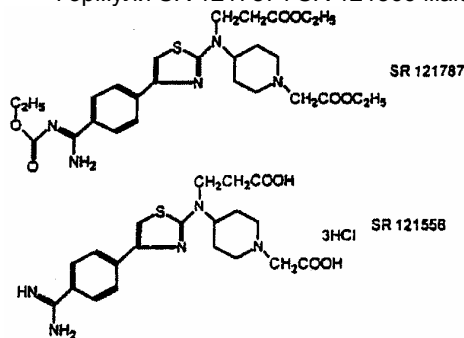
то позиції 5, 6, 7 та 8 не мають такої групи, а фенільна група згаданих вище бензоїльної, фенілалкільної або фенільної груп має один або більше замісників згідно з ВЕ 878548.

Бажаними антикоагуляційними агентами є аспірин, тиклопідин, клопідогрель або антагоністи глікопротеїну IIb/IIIa. Слід зазначити, що використання аспірину не рекомендовано тим пацієнтам, що пройшли процедуру ревазуляризації, наприклад, черезшкірної ангіопластики. Бажаними глікопротеїнами IIb/IIIa є:

етил-N-(1-етоксикарбонілметилпіперидин-4-іл)-N-(4-((N-етоксикарбоніліміно)(аміно)метил)феніл)]тіазол-2-іл)-3-амінопропіонат (SR 121787A) і його фармацевтично прийнятні солі, і

- N-(1-карбоксилметилпіперидин-4-іл)-N-(4-((аміно)(іміно)метил)феніл)]тіазол-2-іл)-3-амінопропіонова кислота і її фармацевтично прийнятні солі, наприклад тригідрохлорид (SR 121566).

Формули SR 121787 і SR 121566 мають вигляд



Селективний інгібітор фактора Ха, сам або у комбінації з антикоагуляційним агентом є особливо корисним для лікування розладів серцево-судинної або мозково-судинної систем, наприклад, таких, як тромбоемболічні розлади, пов'язані з діабетом, стенокардією, мозковим нападом, рестенозом внаслідок ангіопластики, ендартеректомією або встановленням металевих ендоваскулярних протезів, тромбоемболічні розлади, пов'язані з повторним тромбозом - наслідком тромболізу, інфарктом, слабоумством ішемічного походження, з захворюваннями периферійних артерій, з гемодіалізом, атріальною фібриляцією або з використанням васкулярних протезів або з аортокоронарним шунтуванням,

для лікування постійної стенокардії і її нападів, для пацієнтів, що проходять ревазуляційну процедуру, викликану загрозою тромбозу, для пацієнтів, що піддаються черезшкірній ангіопластиці, ендovasкулярному протезуванню, аортокоронарному шунтуванню.

Прикладами фармацевтично прийнятних органічних солей можуть бути малеати, оксалати, фумарати, метансульфонати, бензоати, аскорбати, памоати, сукцинати, гексамати, бісметиленсаліцилати, етандисульфони, ацетати, пропіонати, тартрати, саліцилати, цитрати, глюконати, лактити, малати, цинамати, манделати, цитраконати, аспаргати, пальмітати, стеарати, ітаконати, глюколати, р-амінобензоати, глютамати, бензолсульфонати і теофілінові ацетати, а також солі амінокислот, наприклад, лізину або гістидину.

Нейтралізацію активованого фактора Ха (антитромбіном III) можна каталізувати таким пентасахаридом, як низькомолекулярний гепарин. На відміну від низькомолекулярного гепарину пентасахарид повністю позбавлений активованого тромбіну. Крім того, пентасахарид не модифікує гемостазисних тестів, зокрема, тесту на час частково активованого тромбіну у плазмі людини і, на відміну від гепарину, не підсилює АДФ або агрегацію тромбоцитів, викликану колагеном.

Антитромботична дія пентасахариду була продемонстрована після внутрішньовенного (вв) і підшкірного (пш) введення на різних тваринних моделях з різними типами індукованого тромбозу (у режимі венозного стазу) у щурів, на моделі артеріовенозного шунта у щурів, на моделі Весслера у кролів (Hobellen PMG et al., *Tromb. & Haemost.*, 1996, 63(2), 265-270; Amar J. et al., *Br. J. Haematol.*, 1990, 76, 94-100). Щодо загрози кровотечі, втрата крові при високих дозах пентасахариду, згідно з тестами на щурах (21,7мг/кг), ідентична тій, що спричиняється 200 одиницями гепарину, тобто, пентасахарид незначно підвищує втрату крові порівняно з стандартним гепарином або LMWH.

Для ілюстрації далі наведено результати досліджень підсилення антитромботичної дії у кролів сумісним введенням селективного інгібітора фактора Ха (а саме, SR 90107/ORG 31540 або PC) і антикоагуляційного агента, а саме, антагоністів глікопротеїну IIb/IIIa, тобто SR 121787A.

Метою цих тестів було виявлення артеріальної антитромботичної дії сумісно уведених PC SR 90107/ORG 31540 або PC) і антагоніста глікопротеїну IIb/IIIa (SR 121787A).

Були використані самці новозеландських кролів, одержані від розплідника Lago (Франція). Вони утримувались у стандартних умовах.

Утворення тромбу викликали зовнішньою електричною стимуляцією дівої спільної сонної артерії (Hladovec I. et al., *Experimental arterial thrombosis in rats with continuous registration* (Експериментальний артеріальний тромбоз у щурів з безперервною реєстрацією), *Throm. Diathes. Haemor.*, 1971), 26, 407-410). Кролі були анестезовані пентобарбіталом (30мг/кг, вв). Сегмент сонної артерії був оголений і ізолюваний ізоляційною плівкою і у нього були введені електроди. У артерії була створена стриктура для зниження кровотоку до 20%. Артерію стимулювали постійним струмом 2,5мА від стимулятора протягом 3хв. Тромботичну оклюзію оцінювали безперервним вимірюванням кровотоку у сонній артерії електромагнітним вимірювачем потоку NARCO протягом усього періоду спостережень (45хв.).

Для лікування був приготовлений (безпосередньо перед використанням) сольовий розчин SR 90107/ORG 31540 і SR 121787A. Цей розчин у кількості 1мл/кг був уведений вв ін'єкцією за 5хв. до створення тромбозу. За 2год. до цього орально був уведений SR 121787A.

Результати були обчислені як % зниження кровотоку у різні моменти, починаючи з 0, і наведені на фіг.

У контрольних тварин кровотік поступово знижувався з $20,9 \pm 2,1$ до $3,8 \pm 2,5$ мл/хв. (середнє для 8 тварин) протягом 15хв. і до $1,5 \pm 1,4$ протягом ще 20хв., після чого протягом 45хв. залишався на цьому рівні.

SR 90107/ORG 31540 у дозі 300 нмоль/кг не впливав на зменшення кровотоку, а у дозі 600нмоль/кг викликав незначне його зниження. SR 121787A при оральному введенні як єдиного інгредієнта дозою 20мг/кг за 2год. до тесту не викликав помітного впливу на кровотік у сонній артерії, але при дозі 20мг/кг майже припинив зниження кровотоку.

Комбіноване введення пентасахариду SR 90107/ORG 31540 і антагоніста рецептора глікопротеїну IIb/IIIa (SR 121787A) у дозах, поодиноці неактивних (300нмоль/кг вв і 10мг/кг орально), повністю відвертало зниження кровотоку і артеріальний тромбоз.

Токсичної дії SR 90107/ORG 31540 не спостерігалось у жодного виду тварин незалежно від концентрацій, використаних у тестах на токсичність (протягом 4 тижнів при введенні 10мг/кг, пш). Тести AMES і на відновлення ДНК показали відсутність мутагенності SR 90107/ORG 31540.

Таким чином, використання прямого селективного інгібітора фактора Ха, наприклад, DX-9065a або непрямого такого інгібітора, наприклад, олігосахариду, одного або у сполученні з антикоагуляційним агентом особливо ефективно для подолання таких патологічних станів, як розлади серцево-судинної або мозково-судинної систем, наприклад, такі, як тромбоемболічні розлади, пов'язані з атеросклерозом або діабетом, нападами стенокардії, мозковим нападом, рестенозом внаслідок ангіопластики, ендартеректомією або встановленням металевого ендovasкулярного протеза, а також тромбоемболічні розлади, пов'язані з повторним тромбозом - наслідком тромболізу, інфарктом, слабоумством ішемічного походження, з захворюваннями периферійних артерій, з гемодіалізом, атріальною фібриляцією або з використанням васкулярних протезів або з аортокоронарним шунтуванням, для лікування постійної стенокардії і її нападів, для пацієнтів, що проходять ревазуляційну процедуру, викликану загрозою тромбозу, для пацієнтів, що піддаються черезшкірній ангіопластиці, ендovasкулярному протезуванню, аортокоронарному шунтуванню.

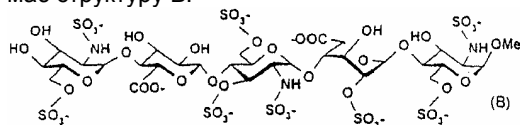
Крім того, використання прямого селективного інгібітора фактора Ха, наприклад, DX-9065a або непрямого такого інгібітора, наприклад, олігосахариду, одного або у сполученні з антикоагуляційним агентом не підвищує загрози виникнення кровотечі.

Сполучення прямого селективного інгібітора фактора Ха, наприклад, DX-9065a або непрямого такого інгібітора, наприклад, олігосахариду, і антикоагуляційного агента може бути реалізоване у вигляді фармацевтичних композицій для орального або парентерального введення, зокрема, підшкірно, тобто у вигляді сумішей з звичайними фармацевтичними наповнювачами.

Отже, винахід включає фармацевтичні композиції, які містять один або більше прямих селективних

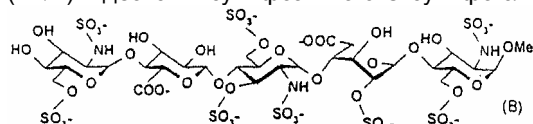
інгібіторів фактора Ха, що діють через АТ III, у комбінації з однією або кількома сполуками антикоагуляційної дії і, за бажанням, з одним або кількома фармацевтично прийнятними носіями.

Бажані фармацевтичні композиції містять антагоніст глікопротеїну IIb/IIIa як ан-тикоагуляційний агент і метил О-деокси-2-сульфоаміно-6-О-сульфо- α -D-глюкопіранозил-(1 \rightarrow 4)-O-(β -D-глюкопіранозилуранова кислота)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-деокси-2-сульфоаміно-3,6-ді-О-сульфо- α -D-глюкопіранозил-(1 \rightarrow 4)-O-(2-О-сульфо- α -L-ідопіранозилуранова кислота)-(1 \rightarrow 4)-2-деокси-2-сульфоаміно-6-О-сульфо- α -D-глюкопіранозид, аніон якого має структуру В:



або одну з його фармацевтично прийнятних солей, як інгібітора фактора Ха.

Інша бажана група фармацевтичних композицій містить композиції з метил О-деокси-2-сульфоаміно-6-О-сульфо- α -D-глюкопіранозил-(1 \rightarrow 4)-O-(β -D-глюкопіранозилуранова кислота)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-деокси-2-сульфоаміно-3,6-ді-О-сульфо- α -D-глюкопіранозил-(1 \rightarrow 4)-O-(2-О-сульфо- α -L-ідопіранозилуранова кислота)-(1 \rightarrow 4)-2-деокси-2-сульфоаміно-6-О-сульфо- α -D-глюкопіранозидом, аніон якого має структуру В:



або одну з його фармацевтично прийнятних солей, як непрямого селективного інгібітора фактора Ха, і аспірин, як антикоагуляційний агент.

Бажано виготовляти фармацевтичні композиції згідно з винаходом у вигляді дозованих одиниць, які містять зумовлену кількість активних інгредієнтів (див, нижче). Такими формами, призначеними для орального уведення, є таблетки, желатинові капсули, порошки, гранули, мікрогранули.

Антикоагуляційні агенти і селективні інгібітори фактора Ха виготовляють у способи, добре відомі фахівцям.

При підготуванні комбінацій активних інгредієнтів для фармацевтичних композицій необхідно брати до уваги природу цих інгредієнтів.

Наприклад, якщо селективний інгібітор фактора Ха є олігосахаридом, його бажано використовувати у композиції у вигляді солі приєднання, наприклад, натрієвої.

Взагалі олігосахариди у вигляді солей приєднання фармацевтично прийнятних кислот не є хімічно несумісними з несольовими антикоагуляційними агентами. Однак, деякі з останніх також можна використовувати у вигляді солей приєднання кислоти. У будь-якому випадку бажано зберігати активні інгредієнти окремо один від одного.

Фармацевтичні композиції згідно з винаходом особливо придатні для лікування і профілактики таких патологічних станів, як розлади серцево-судинної або мозково-судинної систем, наприклад, такі, як тромбоемболічні розлади, пов'язані з атеросклерозом або діабетом, нападами стенокардії, мозковим нападом, рестенозом внаслідок ангіопластики, ендартеректомією або встановленням металевих ендоваскулярних протезів, а також тромбоемболічні розлади, пов'язані з повторним тромбозом - наслідком тромболізу, інфарктом, слабощемним ішемічним походження, з захворюваннями периферійних артерій, з гемодіалізом, атріальною фібриляцією або з використанням васкулярних протезів або з аортокоронарним шунтуванням, для лікування постійної стенокардії і її нападів, для пацієнтів, що проходять реваскуляційну процедуру, викликану загрозою тромбозу, для пацієнтів, що піддаються черезшкірній ангіопластичній ендоваскулярній протезуванню, аортокоронарному шунтуванню.

Комбінації згідно з винаходом у вигляді фармацевтичних композицій можна вводити ссавцям, включаючи людину, для лікування зазначених вище захворювань.

Денні дози селективного інгібітора фактора Ха або антикоагуляційного агента становлять від 0,1 до 100 мг/кг маси тіла ссавця, що одержує лікування.

Для людини ця доза для кожного компонента може лежати у межах від 1 до 500 мг/кг на день залежно від віку пацієнта і типу застосування: для лікування або профілактики. Пентасакхарид бажано вводити дозами від 0,30 мг до 30 мг на пацієнта на день.

Фармацевтичні композиції згідно з винаходом використовують дозованими одиницями, які містять від 0,1 до 50 мг активного інгредієнта.

Композиції згідно з винаходом виготовляють у вигляді, придатному для уведення через травний тракт або парентерально, а саме, у формі розчинів для ін'єкцій або орального уведення, таблеток з цукровим покриттям, простих таблеток або желатинових капсул. Бажаними фармацевтичними формами є розчини для ін'єкцій.

У фармацевтичних композиціях згідно з винаходом, призначених для орального, під'язичного, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, черезшкірного, черезслизового, локального або ректального уведення, активний інгредієнт надходить до організму ссавця і людини дозами, у вигляді суміші з звичайними фармацевтичними носіями. Придатні дозовані форми включають фармацевтичні форми, призначені для орального уведення, наприклад, таблетки, желатинові капсули, порошки, гранули і оральні розчини або суспензії, форми для під'язичного або шочного уведення, форми для підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, черезносового або черезочного уведення і форми для ректального уведення.

При приготуванні твердих композицій у формі таблеток, головний активний інгредієнт змішують з фармацевтичним носієм, наприклад, желатином, крохмалем, лактозою, стеаратом магнію, тальком, гуміарабіком тощо. Таблетки можна покривати цукром або іншою придатною речовиною, або належною обробкою надавати їм здатності до тривалої дії або до безперервного вивільнення зумовленої кількості активного інгредієнта.

Желатинові капсули виготовляють змішуванням активного інгредієнта з розріджувачем і заливанням цієї суміші у тверді або м'які желатинові капсули.

Порошки або гранули для приготування водних дисперсій можуть містити активний інгредієнт у вигляді суміші з диспергуючими або зволожуючими агентами, або суспендуючими агентами, наприклад, полівінілпіролідом, а також підсолоджувачами і коригентами смаку.

Супозиторії для ректального введення готують, використовуючи зв'язуючі агенти, які розплавляються при ректальній температурі, наприклад, масло какао або поліетиленгліколи.

Для парентерального, черезносового або черезокового введення використовують водні суспензії, ізотонічні сольові розчини або стерильні розчини для ін'єкцій, які містять фармакологічно сумісні диспергуючі агенти і/або зволожуючі агенти, наприклад, пропіленгліколь або бутиленгліколь.

Для введення через слизову активний інгредієнт змішують з активатором, наприклад, жовчною сіллю, або таким гідрофільним полімером, як гідропропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксіетилцелюлоза, етилцелюлоза, карбокси-метилцелюлоза, декстран, полівінілпіролідон, пектини, крохмалі, желатин, казеїн, акрилові кислоти, акрилові естери і їх співполімери, вінілові полімери, поліетиленоксидні полімери, поліетери і їх суміші.

Активними інгредієнтами можна заповнювати мікрокапсули, за бажанням, разом з одним або більше носіями або добавками.

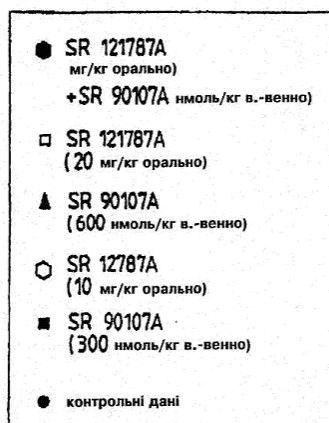
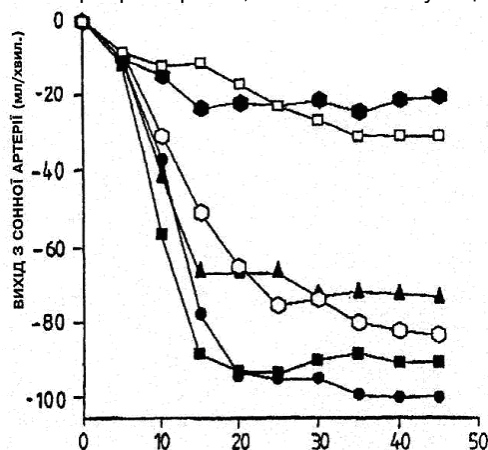
Активні інгредієнти можна використовувати у формі комплексів з циклодекстрином, наприклад, α -, β - або γ -декстрином, 2-гідроксипропіл- β -циклодекстрином або метил- β -циклодекстрином.

Один з активних інгредієнтів, наприклад, інгібітор фактора Ха, можна також вивільняти за допомогою заповненого ним балону і ендоваскулярного експандера, який вводять у кров'яну судину. Цим забезпечується збереження фармакологічної ефективності активного інгредієнта.

Селективний інгібітор фактора Ха бажано вводити внутрішньовенно або підшкірно.

Бажано, щоб фармакологічні форми терапевтичних сполучень згідно з винаходом містили від 8 до 30мг селективного інгібітора фактора Ха і від 10 до 200мг антикоагуляційного агента.

Бажаною є комбінація 15-25мг селективного інгібітора фактора Ха і 10-30мг антикоагуляційного агента. Ще краще, якщо фармацевтичні форми згідно з винаходом містять 20мг пентасахариду, селективного інгібітора фактора Ха, і 20мг антикоагуляційного агента.



Фіг.