



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 70919

(13) C2

(51) 7 A61K31/00,31/70,31/445,A61P7/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА ЗАПОБІГАННЯ АРТЕРІАЛЬНОМУ ТРОМБОЗУ З ВИКОРИСТАННЯМ ІНГІБІТОРА ФАКТОРА ХА ОКРЕМО АБО В КОМБІНАЦІЇ З ПРЕПАРАТОМ, ЩО УНЕМОЖЛИВЛЮЄ АГРЕГАЦІЮ ТРОМБОЦИТІВ

1

(21) 99126569
(22) 09.06.1998
(24) 15.11.2004
(86) PCT/FR98/01172, 09.06.1998
(31) 97/07368
(32) 13.06.1997
(33) FR
(46) 15.11.2004, Бюл. № 11, 2004 р.
(72) Берна Андре, FR, Ербер Жан-Марк, FR, Петі-ту Моріс, FR, Ван Амстердам Рональд, DE
(73) САНОФІ-СЕНТЕЛЯБО, FR
(56) Herbert et al.: "DX 9065A, a novel, synthetic, selective and orally active inhibitor of Factor Xa: in vitro and in vivo studies" J. PHARMACOL. EXP. THER., vol. 276, no. 3, pp. 1030-1038, March 1996
Kunitada et al.: "Factor Xa inhibitors" CURR. PHARM. DESIGN, vol. 2, no. 5, pp. 531-542, 1996
F. J. Schiele et al.: "INITIAL EXPERIENCE OF A SULPHATED PENTASACCHARIDE, A PURE FACTOR Xa INHIBITOR, IN CORONARY ANGIOPLASTY" CIRCULATION, vol. 94, no. 8, XP002046076, 15.10.1996
Herbert et al.: "SR90107A/Org 31540, a novel anti-factor Xa antithrombotic agent" CARDIOVASC. DRUG. REV., vol. 15, no. 1, pp. 1-26, 1997
Y. Cadroy et al.: "ANTITHROMBOTIC EFFECTS OF SYNTHETIC PENTASACCHARIDE WITH HIGH AFFINITY FOR PLASMA ANTITHROMBIN III IN NON-HUMAN PRIMATES" THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS, vol. 70, no. 4, pp. 631-635, 1997
Zandberg et al.: "Effect of the synthetic pentasaccharide ORG 31540/SR90107 and heparin on thrombolysis and reocclusion after successful lysis of a thrombus in the femoral artery of a rabbit" FIBRINOLYSIS, vol. 10, no. suppl3, p. 83, 1996
Van Amsterdam et al.: "Evaluation of ORG 31540/SR 90107A in preclinical models of thrombosis" THROMB. HAEMOST., vol. suppl., p. 2834, 1997
EP, 0 540 051, A, 1993
Yamashita et al.: "The antithrombotic effect of synthetic low molecular weight human factor Xa inhibitor, DX-9065A, on He-Ne laser-induced thrombosis in rat mesenteric microvessels" THROMB. RES., vol. 85, no. 1, pp. 45-51, 1997

2

Kaiser et al.: "Factor Xa versus Factor IIa inhibitors" CLIN. APPL. THROMB. HEMOST., vol. 3 no. 1, pp. 16-24, 1997

Fukuda et al.: "Beneficial effect of DX-9065A, a selective factor Xa inhibitor in a ferric chloride-induced arterial thrombosis model in rats" JPN J. PHARMACOL., vol. 71, no. 1, p. 327p, 1996

VOGEL GM et al.: "Two new closely related rat models with relevance to arterial thrombosis-efficacies of different antithrombotic drugs.", Thromb Haemost, vol. 77, no. 1, pp. 183-189, 1997

Herbert et al.: "Biochemical and pharmacological properties of SANORG 32701: comparison with the "synthetic pentasaccharide" (SR 90701/ORG 31540) and standard heparin" CIRC. RES., vol. 79, no. 3, pp. 590-600, 1996

Verstraete et al.: "Novel antithrombotic drugs in development" Drugs, vol. 49, no. 6, pp. 856-884, 1995

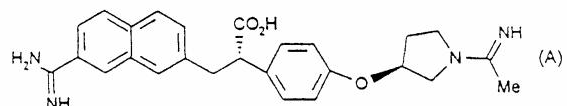
EP, 0 138 632, A, 1985

Bernat et al.: "The synthetic pentasaccharide SR 90107A/ORG 31540 enhances tissue-type plasminogen activator-induced thrombolysis in rabbits" FIBRINOLYSIS, vol. 10, no. 3, pp. 151-157, 1996

(57) 1. Використання прямих або непрямих селективних інгібіторів фактора Ха, які діють через антитромбін III у комбінації з однією або більше сполуками, що інгібують агрегацію тромбоцитів, для приготування фармацевтичних препаратів, призначених для профілактики або лікування тромбоемболічних артеріальних захворювань.

2. Використання за п. 1, яке відрізняється тим, що прямий або непрямий селективний інгібітор фактора Ха є сполукою, яка діє через антитромбін III у комбінації зі сполукою, що інгібує агрегацію тромбоцитів.

3. Використання за будь-яким з п. 1 або 2, яке відрізняється тим, що прямим селективним інгібітором фактора Ха є (2S)-2-[4-[[[(3S)-1-ацетимідоіл-3-піролідиніл]окси]-феніл]-3-(7-амідино-2-нафтил)пропанова кислота структури (A)



(13) C2

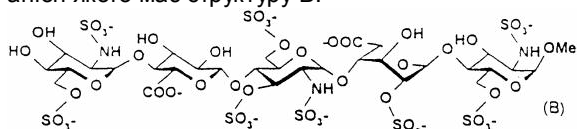
(11) 70919

(19) UA

або одна з її фармацевтично прийнятних солей.

4. Використання за будь-яким з пп. 1, 2, яке **відрізняється** тим, що непрямим інгібітором фактора Ха є олігосахарид.

5. Використання за п. 4, яке **відрізняється** тим, що непрямим інгібітором фактора Ха є метил-О-(2-дезоксид-2-сульфоаміно-6-О-сульфо- α -D-глюкопіранозил)-(1 \rightarrow 4)-O-(β -D-глюкопіранозилуранова кислота)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-дезоксид-2-сульфоаміно-3,6-ди-О-сульфо- α -D-глюкопіранозил)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-О-сульфо- α -L-їдопіранозилуранова кислота)-(1 \rightarrow 4)-2-дезоксид-2-сульфоаміно-6-О-сульфо- α -D-глюкопіранозид, аніон якого має структуру В:



або одна з його фармацевтично прийнятних солей.

6. Використання за будь-яким з попередніх пунктів для приготування ліків, призначених для профілактики і лікування артеріальних тромбоемболічних захворювань у пацієнтів, які не проходили такої ревазуляризаційної процедури, як черезшкірна ангіопластика, яке **відрізняється** тим, що агентом, який інгібує агрегацію тромбоцитів, є аспірин.

7. Використання за будь-яким з пп. 1 - 5, яке **відрізняється** тим, що агентом, який інгібує агрегацію тромбоцитів, є тиклопідин або клопідогрель.

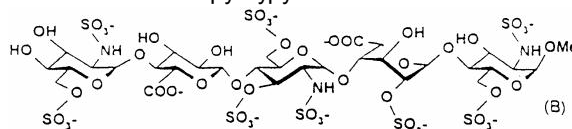
8. Використання за будь-яким з пп. 1 - 5, яке **відрізняється** тим, що агентом, який інгібує агрегацію тромбоцитів, є антагоніст глікопротеїну IIb/IIIa.

9. Використання за п. 8, яке **відрізняється** тим, що антагоніст глікопротеїну IIb/IIIa вибрано з групи сполук, яку складають етил-N-(1-етоксикарбонілметилпіперидин-4-іл)-N-{4-[4-((N-етоксикарбоніліміно)(аміно)метил)феніл]тіазол-2-іл}-3-амінопропіонат, N-(1-карбоксиметилпіперидин-4-іл)-N-{4-[4-((аміно)(іміно)метил)феніл]-тіазол-2-іл}-3-амінопропіонова кислота, і їх фармацевтично прийнятні солі.

10. Використання за п. 9, яке **відрізняється** тим, що антагоністом глікопротеїну IIb/IIIa є етил-N-(1-етоксикарбонілметилпіперидин-4-іл)-N-{4-[4-((N-етоксикарбоніліміно)(аміно)метил)феніл]тіазол-2-іл}-3-амінопропіонат або тригідроклорид N-(1-карбоксиметилпіперидин-4-іл)-N-{4-[4-((аміно)(іміно)метил)феніл]-тіазол-2-іл}-3-амінопропіонової кислоти.

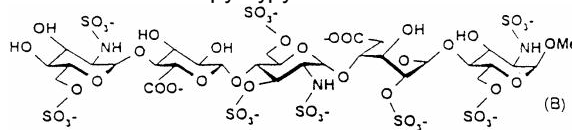
11. Фармацевтична композиція, яка містить один або більше прямих або непрямих селективних інгібіторів фактора Ха, які діють через антитромбін III у комбінації з однією або більше сполуками, що інгібують агрегацію тромбоцитів, і, як варіант, з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями.

12. Фармацевтична композиція за п. 11, яка **відрізняється** тим, що вона містить антагоніст глікопротеїну IIb/IIIa, який інгібує агрегацію тромбоцитів, та метил-О-(2-дезоксид-2-сульфоаміно-6-О-сульфо- α -D-глюкопіранозил)-(1 \rightarrow 4)-O-(β -D-глюкопіранозилуранова кислота)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-дезоксид-2-сульфоаміно-3,6-ди-О-сульфо- α -D-глюкопіранозил)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-О-сульфо- α -L-їдопіранозилуранова кислота)-(1 \rightarrow 4)-2-дезоксид-2-сульфоаміно-6-О-сульфо- α -D-глюкопіранозид, аніон якого має структуру В:



або одну з його фармацевтично прийнятних солей як непрямий селективний інгібітор фактора Ха.

13. Фармакологічна композиція за п. 11, яка **відрізняється** тим, що непрямим селективним інгібітором фактора Ха, сполукою, що інгібує агрегацію тромбоцитів, є метил-О-(2-дезоксид-2-сульфоаміно-6-О-сульфо- α -D-глюкопіранозил)-(1 \rightarrow 4)-O-(β -D-глюкопіранозилуранова кислота)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-дезоксид-2-сульфоаміно-3,6-ди-О-сульфо- α -D-глюкопіранозил)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-О-сульфо- α -L-їдопіранозилуранова кислота)-(1 \rightarrow 4)-2-дезоксид-2-сульфоаміно-6-О-сульфо- α -D-глюкопіранозид, аніон якого має структуру В:



або одна з його фармацевтично прийнятних солей.

14. Використання за п. 1, яке **відрізняється** тим, що зазначені медикаменти, які призначені для лікування таких патологічних станів, як розлади серцево-судинної або церебро-васкулярної систем, такі як тромбоемболічні розлади, пов'язані з атеросклерозом або діабетом, наприклад, нестабільна стенокардія, церебральний напад, рестеноз як наслідок ангіопластики, ендартеректомія або встановлення металевих ендоваскулярного протеза, або такі як тромбоемболічні розлади, пов'язані з тромбозом - внаслідок тромболізії, з інфарктом, слабощемічним ішемічним походження, з захворюваннями периферійних артерій, з гемодіалізом, з фібриляцією передсердь або під час користування васкулярними протезами, аортокоронарних шунтів, для лікування стабільної чи нестабільної стенокардії, або для використання щодо пацієнтів, яких лікували шляхом ревазуляції із застосуванням черезшкірної ангіопластики, ендоваскулярних протезів, васкулярних протезів, аортокоронарних шунтів.

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.

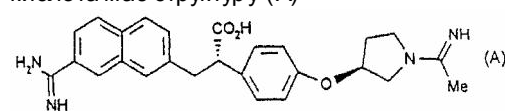
Відповідно, однією з задач винаходу є використання одного або кількох прямих або непрямих селективних інгібіторів фактора Ха, окремо або у комбінації з сполуками, що інгібують агрегацію тромбоцитів, для приготування фармацевтичних препаратів, призначених для профілактики або лікування тромбоемболічних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

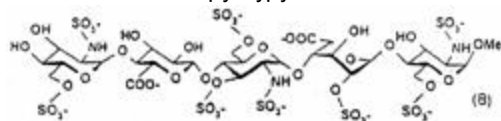


і її фармацевтично прийнятні солі, описані, зо-

крема, у Thromb. Haemost, 1994, 71, 314-319, у Drugs Fut, 1995, 206, 564-566 і у EP 540051.

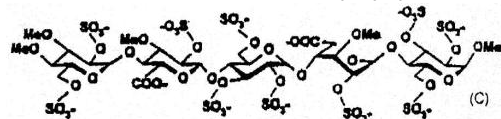
Серед прямих селективних інгібіторів фактора Ха особливо бажаними є синтетичні олігосахариди і пентасахариди, наприклад, такі, які описано у патенті ер 84999 і патенті США 5378829.

Найбільш придатними пентасахаридами є метил-О-деокси-2-сульфоаміно-6-О-сульфо- α -О-глюкопіранозил)-(1 \rightarrow 4)-О-(β -О-глюкопіранозилурунова кислота)-(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-ідопіранозилурунова кислота)-(1 \rightarrow 4)-2-деокси-2-сульфоаміно-6-О-сульфо- α -D-глюкопіранозид, аніон якого має структуру В



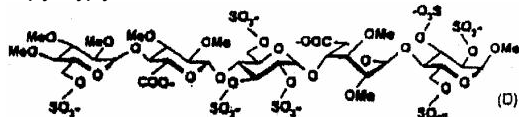
і його фармацевтично прийнятні солі, зокрема, деканатрієва сіль, відома під кодовою назвою SR 90107/ORG 31540 і описана у Chemical Synthesis to Glycoaminouksrfsyd, Suppl. to Nature, 1991, 350, 30-33 (далі - FC);

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-глюкопіранозилурунова кислота)-(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-ідопіранозилурунова кислота)-(1 \rightarrow 4)-О-2,3,6-трі-О-сульфо- α -О-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-глюкопіранозилурунова кислота)-(1 \rightarrow 4)-О-(2,3,6-трі-О-сульфо- α -D-глюкопіранозил)-(1 \rightarrow 4)-О-(2,3-ді-О-метил- α -L-ідопіранозилурунова кислота)-(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.

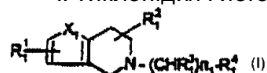
Агенти, що відвертають агрегацію тромбоцитів і можуть бути використані у комбінації або сполученні з олігосахаридами, можуть належати до різних типів, наприклад, таких інгібіторів циклооксигенази, як аспірин, або до груп I - L, описаних нижче, наприклад, таких інгібіторів АДФ, як тиклопідин і клопідогрель, 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 синтетази тромбосану, наприклад, озагрелю (OKY-046), Y-20811, RS-5186, FCE-22178, фурегелату (U-63557A) або змішаних інгібіторів тромбосану і синтетази тромбосану комбінованої дії, наприклад, ридогрелю (або R-68070) та ізогрелю (CV-4151), або інгібіторів глікопротеїнового комплексу GP IIb-IIIa, наприклад, с7Е3 або абцисимабу, інтегреліну, SC 52012, TP 9201, RO 44-9883, RO 43-8857, RO 43-5054, МК 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 мікроциркуляторну концентрацію циклічної АМФ, наприклад, PGEI (альпростадил) і простагліну (еппростенолу), таких аналогів простагліну, як ілопрост і берапрост, цикапрост, тапростен, атапрост (OP-41483) і ципростен або дипіридамомол, або цилостазол.

Згідно з винаходом сполука формули (B), бажано, у формі деканатрієвої солі є бажаним анти-тромботичним 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.

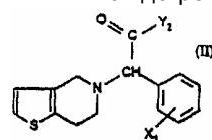
I. Тиклопідин і його аналоги формули



де X_1 - кисень або сульфур, R_1^4 - гідроген або феніл, або бензоільний радикал, як варіант, замінений 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



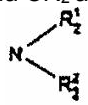
де Y_2 - гідроксил або група OR^2 , у якій R^2 - лінійна або розгалужена алкільна група з 1-4 атомами карбону, або Y_2 - група



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,

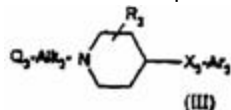
а X_2 - гідроген, галоген, або алкільний радикал з 1-4 атомами карбону;

і їх солі приєднання фармацевтично прийнятних неорганічних або органічних кислот, якщо Y_2 - група OR_2 або

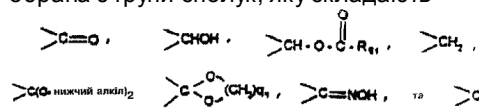


, або неорганічних основ, якщо Y_2 - OH , а також два енантіомери або їх суміш, згідно з Євโรปатентом EP 99802.

III. Кетансерин і його аналоги формули



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



у яких R_{a1} - гідроген або нижчий алкіл, а $q=2$ або 3;

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

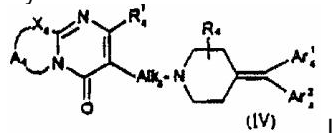
Alk_3 - алкілен з 1-4 атомами карбону; і

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;

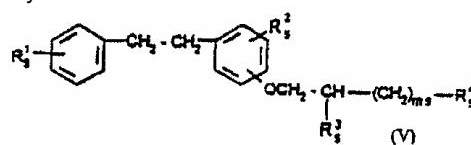
A_4 - бівалентний радикал формули $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ або $-C-(R_4^4)=C(R_4^5)-$, де R_4^4 , R_4^5 не-

залежно 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, гідроксильом, нижчим алкоксильом і трифторметильом;

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

V. Сарпогрелат або один з його аналогів формули



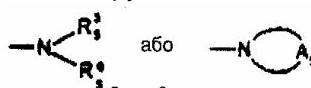
у якій

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, $-O-(CH_2)_n-COOH$ або $-O-CO-(CH_2)_n-COOH$, де n - ціле від 1 до 5, а l_5 - ціле від 1 до 3;

R_5^4 - група



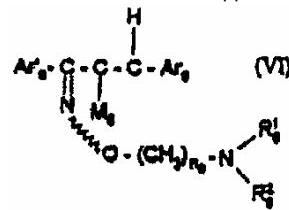
де R_5^5 , R_5^6 незалежно одна від одної є гідрогеном або (C_1-C_8) алкілом, а A_5 $-(C_3-C_5)$ алкілен або (C_3-C_5) алкілен, заміщений карбоксильом;

Alk_4 - нижчий алкіленовий радикал;

m_5 - ціле від 0 до 5;

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

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



де Ar_6 , Ar_6' 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-антрільна група або нафтильна група, або

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

R_6^1 , R_6^2 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-піперазинільну групу;

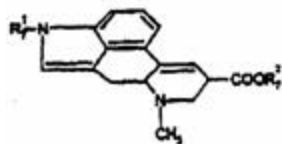
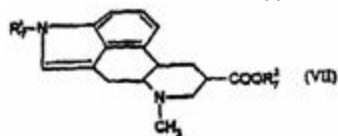
M_6 - гідроген, хлор, бром, алкільна лінійна або розгалужена група з 1-6 атомами карбону;

$n_6=2$ 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

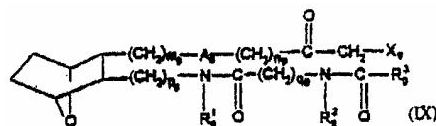
де R_7^1 - гідроген, галоген, (C_1-C_3) алкіл, аліл або бензил, аде R_7^2 - (C_2-C_8) моногідроксіалкіл, (C_2-C_8) дигідроксіалкіл або моногідроксициклоалкіл з 5-8 атомами карбону,

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-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-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-диметиламіносулфонілбензил-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.

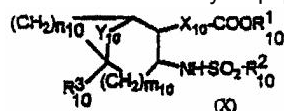
IX. SQ 30741, а також сполуки формули

де m_9 - ціле від 0 до 4; A_9 - група $-CH=CH-$ або $-CH_2-CH_2-$; n_9 - ціле від 1 до 5; X_9 - галоген, алканойлоксил або гідроксил; p_9 - ціле від 1 до 4; R_9^1 - H або нижчий алкіл; q_9 - ціле від 1 до 12; R_9^2 - H або нижчий алкіл; R_9^3 - H, 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; $(CH_2)_{m_9}$, $(CH_2)_{n_9}$ і $(CH_2)_{p_9}$ можуть бути заміщені одним або двома нижчими алкілами і/або 1 або 2 галогенами, а $(CH_2)_{q_9}$ 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 - H або нижчий алкіл; R_{10}^2 - заміщений або незаміщений арил, аралкіл або гетероцикл; R_{10}^3 - H або метил; X_{10} - алкілен або алкенілен, які можуть бути

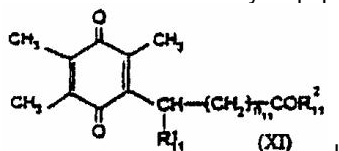
заміщені одним або більше атомами фтору, а ланцюжок може бути перерваний киснем, сульфуром і/або феніленом;

Y₁₀ - лінійний або розгалужений алкілен або алкенілен, кисень або сульфур;

m₁₀ - 1 або 2;

n₁₀ - 0, 1 або 2, згідно з описом EP 226346.

XI. AA 2414 і сполуки формули



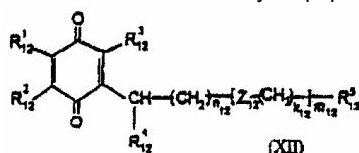
де R₁₁¹ - як варіант, заміщена фенільна група;

R₁₁² - як варіант, заміщена аміногрупа;

n₁₁ - ціле від 3 до 10,

або їх гідроксінонова похідна згідно з EP 232089 A2.

XII. CV 6504 і сполуки формули



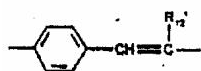
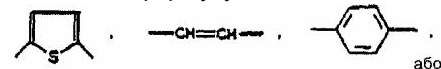
де R₁₁¹, R₁₁² можуть бути однаковими або різними і являють собою атом гідрогену, метильну або гідроксильну групу, або R₁₁¹, R₁₁² разом утворюють -CH=CH-CH-;

R₁₁³ - атом гідрогену або метильна група;

R₁₁⁴ - гетероциклічна група з атомом нітрогену, який може бути заміщений;

R₁₁⁵ - атом гідрогену, метильна або гідроксильна група, яка може бути заміщена, або карбоксильна група, яка може бути етеризована, або у формі амідів;

Z₁₂ має формулу

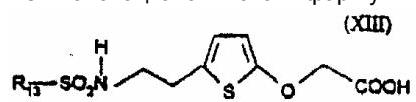


де R₁₂' - атом гідрогену або метильна група;

n₁₂ - Ціле від 0 до 12, m₁₂ - ціле від 0 до 3 і k₁₂ - ціле від 0 до 7 за умови, що, коли m₁₂=2 або 3, Z₁₂ та k₁₂ здатні змінюватись, як описано у [],

і гідроксінонові похідні згідно з EP 234729.

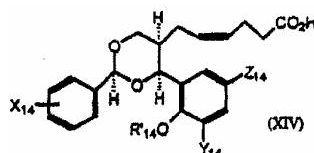
XIII. HN 11500, лінотробан, а також похідні 2-тієнілоксиміоцтової кислоти формули



де R₁₃ - фенільна або тієнільна група, заміщена у належних позиціях одно- або багаторазово атомом галогену, трифторметильною групою або алкільною групою з 1-4 атомами карбону,

а також їх фармацевтично прийнятні солі згідно з EP 284892.

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



де X₁₄ - F, Cl, Br, CF₃, CN, OMe або NO₂;

Y₁₄ або Z₁₄ - незалежно гідроген або F, а інша - гідроген;

R₁₄' - (C₁-C₆)алкіл;

групи у позиціях 2-, 4-, 5- діоксанового кільця мають цис-стереохімію;

а також їх фармацевтично прийнятні солі згідно з EP 201354.

XV. OKY 046 або озарель і його аналоги формули



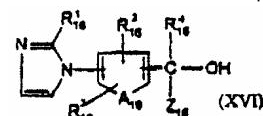
де R₁₅ - атом гідрогену або (C₁-C₆)алкільна група;

A₁₅ та B₁₅ можуть бути однаковими або різними і являють собою зв'язок, лінійний або розгалужений (C₁-C₈)алкілен або (C₁-C₈)алкенілен з 2-4 атомами карбону;

m₁₅ та n₁₅ можуть бути однаковими або різними і дорівнюють 0 або 1;

а також її фармацевтично прийнятні солі згідно з DE 2923815.

XVI. Y 20811 і похідні імідозолу формули



де кожна з груп R₁₆¹ та R₁₆⁴ є атомом гідрогену або (C₁-C₄)алкільною групою;

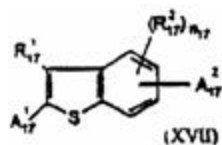
кожна з груп R₁₆² та R₁₆³ є атомом гідрогену, атомом галогену, гідроксильною групою, (C₁-C₄)алкільною групою, (C₁-C₄)алкоксильною групою, бензилоксильною групою, фенілоксильною групою, нітрогрупою або аміногрупою;

A₁₆ - -O-, -S-, -CH=CH- або -CH=N-групою;

Z₁₆ - фенільна група, нафтильна група, тієнільна група, піридинільна група або фурильна група, у яких гетероциклічні ароматичні кільця мають 1-3 замісники, кожен з яких незалежно обраний з сукупності, яку складають атом галогену, (C₁-C₄)алкільна група, (C₁-C₄)алкоксильна група, (C₃-C₆)циклоалкільна група, (C₁-C₄)алкоксильна група, гідроксильна група, карбоксильна група, (C₁-C₄)алкоксикарбонільна група, карбоксил(C₁-C₄)алкоксильна група, (C₁-C₄)діалкіламіно(C₁-C₄)алкоксильна група і нітрогрупа;

або фармацевтично прийнятна кислота згідно з EP 110996.

XVII. RS 5186 і сполуки формули



де кожна з однакових або різних R₁₇¹ та R₁₇² є атомом гідрогену, (C₁-C₄)алкільною групою, карбоциклічною (C₆-C₁₀)арильною групою або заміщеною карбоциклічною (C₆-C₁₀)арильною групою з

замісниками (а), наведеними нижче;

n_{17} - 1 або 2;

одна з A_{17}^1 , A_{17}^2 - група формули $-Z_{17}-Y_{17}$, у якій Y_{17} - імідазолільна або піридинільна група, а Z_{17} - метиленова, етиленова, триметиленова або вініленова група або метиленова, етиленова, триметиленова або вініленова група з щонайменше одним з замісників (б), наведених нижче, а друга з A_{17}^1 , A_{17}^2 є групою формули $-W_{17}-COOH$, у якій W_{17} - зв'язок, метиленова група, $-CH$ -група, етиленова, триметиленова або вініленова група, як варіант, заміщена щонайменше одним з замісників (в), наведених нижче, за умови, що W_{17} - лише $-CH$ -група, якщо A_{17}^1 - зазначена група формули $-Z_{17}-Y_{17}$;

A_{17}^2 знаходиться у позиції 5- або 6 біциклічної системи;

кожна точкова лінія позначає одиночний або подвійний зв'язок карбон-карбон між 4- і 5- або між 6- та 7- позиціями, причому, якщо A_{17}^2 знаходиться у позиції 5-, зв'язок між позиціями 6-, 7- є одиночним, а якщо A_{17}^2 знаходиться у позиції 6-, зв'язок між позиціями 4-, 5- є одиночним;

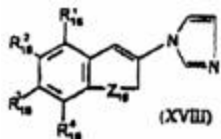
замісники (а) являють собою (C_1-C_4) алкільні групи, (C_1-C_4) алкоксильні групи, аліфатичні карбоксильні (C_2-C_6) ацилоксильні групи, ароматичні карбоксильні ацилоксильні групи, аліфатичні карбоксильні (C_2-C_5) ациламіногрупи, ароматичні карбоксильні ациламіногрупи, трифторметильні групи, атоми галогену, нітрогрупи, ціаногрупи, аміногрупи, (C_1-C_4) алкіламіногрупи, діалкіламіногрупи, у яких кожна алкільна частина є (C_1-C_4) , карбоксильні групи і їх аміді і естери, а ацильні частини зазначених ароматичних ацилоксильних груп і ароматичних ациламіногруп є карбоциклічними (C_6-C_{10}) арильними групами, не заміщеними або заміщеними щонайменше (C_1-C_4) алкілом, (C_1-C_4) алкоксилем або галогеном;

замісники (б) являють собою (C_1-C_4) алкільні групи, (C_3-C_6) циклоалкільні групи, (C_6-C_{10}) арильні групи, (C_6-C_{10}) 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 сульфору, причому зазначені гетероциклічні групи можуть бути незаміщеними або мати щонайменше один з замісників (а), (с) або атоми кисню; і

замісники (в) являють собою (C_1-C_4) алкільні групи, (C_6-C_{10}) арильні групи і (C_6-C_{10}) арильні групи, заміщені щонайменше одним з замісників (а);

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

VIII. FCE 22 178 і сполуки формули



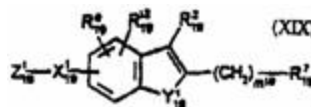
де \cdots означає одиночний або подвійний зв'язок;

Z_{18} - одиночний зв'язок або $-CH_2$ -групу;

R_{18}^1 , R_{18}^2 , R_{18}^3 , R_{18}^4 , можуть бути однаковими або різними і являють собою (а) гідроген, гідроксил, галоген, (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) алкоксил, (C_2-C_4) ацил або гідрокси метил, (C_1-C_4) алканол, $CONH_2$ або $COOR_{18}'$, де R_{18}' - (C_1-C_4) алкіл;

або (б) залишки R_{18}^1 , R_{18}^2 , R_{18}^3 , R_{18}^4 є $-CH=CH-COOR_{18}$ або $-O-C(R_{18}^1R_{18}^2)COOR_{18}'$, або (C_1-C_4) алкіл, решта залишків визначена як (а);

а також їх фармацевтично прийнятні солі згідно з DE 3324069.



XIX. Фурегрелат і його аналоги формули

де Z_{19} - 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 $((C_1-C_3)$ алкіл)імідазоліл;

X_{19}^1 - $-(CH_2)_{n_{19}}$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$, SO_2- , $-CH_2O-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2NR_{19}^3-$, $-NR_{19}^3-CH_2-$, $-CHON-$ або $-CO-$, де n_{19} - ціле від 0 до 4, а R_{19}^3 - гідроген, метил, за умови, що Z_{19} - як варіант, заміщений піридиніл, визначений вище, коли X_{19}^1 не є $-(CH_2)_{n_{19}}$, $-CHON-$ або $-O-CH_2-$;

Y_{19}^1 - атом кисню або сульфору, за умови, що X_{19}^1 не є $-SO-$ або SO_2- , коли Y_{19}^1 - $-S-$;

R_{19}^2 - гідроген, (C_1-C_3) алкіл, феніл або $COOR_{19}^1$, де R_{19}^1 - гідроген, фармацевтично прийнятний катіон, (C_1-C_{12}) алкіл, (C_1-C_3) циклоалкіл, (C_7-C_{12}) аралкіл, феніл, як варіант, заміщений 1-3 замісниками, незалежно обраними з групи сполук, яку складають хлор, (C_1-C_{12}) алкіл, феніл, паразаміщений $-NHCO-R_{19}^{25}$, $-O-CO-R_{19}^{26}$, $-CO-R_{19}^{24}$, $-O-CO-(p-Ph)-$, R_{19}^{27} або $-CH=N-NH-CO=NH_2$, де R_{19}^{24} - феніл або ацетамідофеніл, R_{19}^{25} - метил, феніл, ацетамідофеніл, бензамідофеніл або аміногрупа, R_{19}^{26} - метил, феніл, аміно- або метоксигрупа, R_{19}^{27} - гідроген або ацетамідогрупа, а $p-Ph$ - 1,4-фенілен;

R_{19}^7 - гідроген, $-CH_2OH-$, $COOR_{19}^1$, де R_{19}^1 - як визначено вище, $-CN$ або $-CH_2N(R_{19}^4)_2$, $-CO-N(R_{19}^4)_2$ або $-CO-R_{19}^4$, де R_{19}^4 - гідроген, (C_1-C_4) алкіл або феніл;

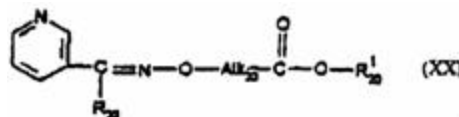
кожну з R_{19}^9 , R_{19}^{12} незалежно обрано з групи сполук, яку складають гідроген, гідроксил, (C_1-C_4) алкіл, фтор, хлор, бром і метоксил; або R_{19}^9 , R_{19}^{12} зв'язані з суміжними атомами карбону і разом утворюють $-O-CH_2-O-$;

\cdots означає одиночний або подвійний зв'язок;

m_{19} - ціле від 0 до 4;

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

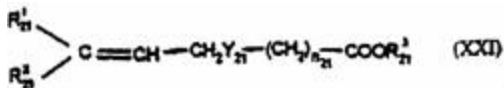
XX. Ридогрель або один з його аналогів формули



де R_{20} - гідроген, (C_1-C_{10}) алкіл, трифторметил, радикал Ar_{20} або радикал $Ar_{20}-(C_1-C_{10})$ алкіл, де Ar_{20} - 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 (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкоксил, моно- і ди- $((C_1-C_6)$ алкокси)метил, аміногрупа, (C_1-C_5) алкілкарбоніламіногрупа, карбоксил, форміл, галоген, гідроксил, нітрогрупа і трифторметил;

R_{20}^1 - гідроген або (C_1-C_{10}) алкіл;
 Alk_{20} - (C_2-C_{10}) алкіленовий радикал;
 за умови, що радикали $C_5H_4N-C(R_{20})=N-O-$ та $-COOR_{20}^1$ 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. Ісбортель і його аналоги формули



де R_{21}^1 - піридилна група;

R_{21}^2 - фенільна група, нафтильна група, піридилна група, фурильна група, тієнільна група, бензотієнільна група або піридилна група, як варіант, заміщена нижчою алкільною групою, нижчою алкоксильною групою, атомом галогену, трифторметильною групою, нижчою алкенільною групою або метилендіоксильною групою;

R_{21}^3 - атом гідрогену або нижча алкільна група;

n_{21} - ціле від 0 до 6,

згідно з EP 098690.

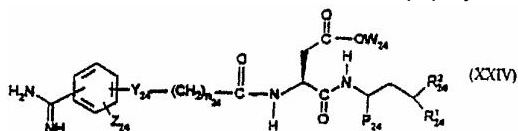
XXII. Абциксимаб, клас IgG1, поноклональне антитіло, яке виготовляють згідно з WO/06133.

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

де Z_{23} - OH, а олігопептид має менше 50 комбінованих власних амінокислот, описаних у WO/00178.

XXIV. SC 52012 і його аналоги формули



де R_{24}^1 , R_{24}^2 - незалежно обрані з групи сполук, яку складають гідроген, феніл, заміщений феніл, у якому замісники можуть бути обрані з сукупності, яку складають галоген, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкоксил, трифторметил, гідроксил і карбоксил; (C_1-C_6) алкіл, гетероцикл, утворений 5- або 6-членним кільцем з гетероатомом - нітрогеном, киснем або сульфуром, злитий з бензольним кільцем;

R_{24} - гідроген, карбоксил або (C_1-C_6) алкоксикарбоніл;

W_{24} - гідроген або (C_1-C_6) алкіл;

Y_{24} - метилен, (C_2-C_4) алкеніл, (C_2-C_4) алкініл або карбоніл;

Z_{24} - галоген, (C_1-C_6) алкоксил, (C_1-C_6) алкіл або гідроген;

n_{24} - Ціле від 1 до 6;

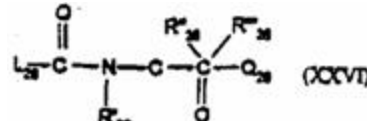
за умови, що коли кожна з R_{24} , Y_{24} , Z_{24} - гідроген, а Y_{24} - метилен у метапозиції аміноімінометильної групи і $n_{24}=3$, R_{24}^1 не може бути фунілом;

а також фармацевтично прийнятні солі згідно з EP 502536.

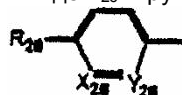
XXV. TP 9201.

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 L_{26} - група формули



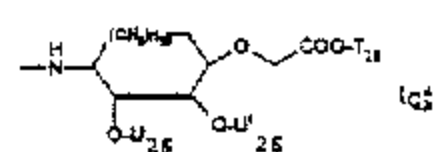
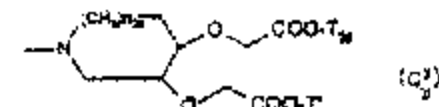
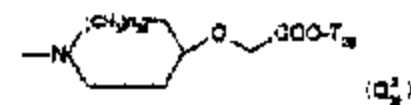
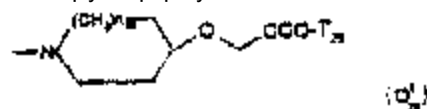
або являє собою $R_{26}^0-NH(CH_2)_{t_{26}}$; де

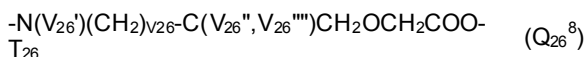
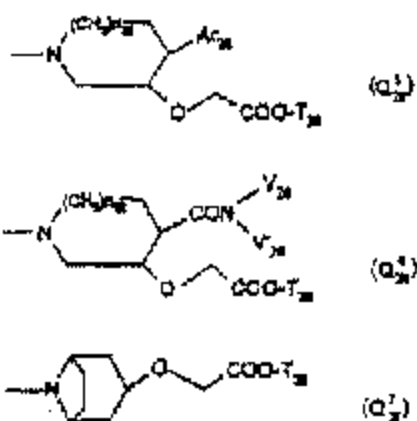
R_{26} - амідно- або гуанідиногрупа;

t_{26} - ціле від 2 до 4;

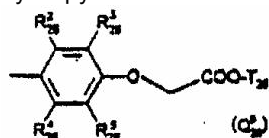
R_{26}^1 , R_{26}^2 , R_{26}^3 незалежно одна від одної - гідроген або звичайні складові у вигляді атому нітрогену α -амінокислоти, або бічні ланцюги з α -амінокислот, а гідроксильні або карбоксильні групи, присутні у R_{26}^1 , R_{26}^2 , R_{26}^3 , можуть бути етеризовані, естеризовані або мати форму амідів, і аміногрупи, присутні у R_{26}^1 , R_{26}^2 , R_{26}^3 , можуть бути алканойловані або ароїловані.

Q_{26} - 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;

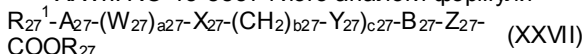
U₂₆, U₂₆' - гідроген, (C₁-C₆)алканол або ароіл,

R₂₆ - арил,

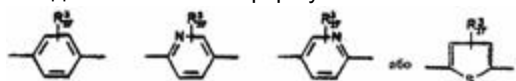
R₂₆²-R₂₆⁵ - гідроген, нижчий алкіл, нижчий алкоксил, галоген або група -OCH₂COO-T₂₆', або вони разом утворюють 1-нафтильну групу;

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

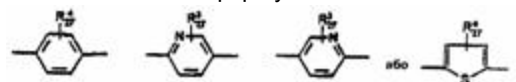
XXVII. RO 43-8857 і його аналоги формули



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-етерових груп, ди(нижчий

алкіл)аміно(нижчий алкіл) етерових 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);

Q₂₇¹, Q₂₇² - гідроген або алкільна група, або разом з атомом карбону, до яких вони приєднані, утворюють (3- - 6-)членне насичене кільце;

R₂₇² - гідроген або нижча алкільна група, феніл(нижчий алкіл), феніл(нижчий алкіл), заміщений у фенільній частині аміно-, амідно- або -COOR₂₇-радикалами, або залишки -CH₂COOR₂₇, або Y₂₇-B₂₇-Z₂₇-COOR₂₇;

R₂₇³ - гідроген або нижчий алкіл, галоген, нижчий алкоксикарбоніл, аміногрупа, нижча алкіламіногрупа, ди(нижчий алкіл)аміногрупа або амідногрупа;

R₂₇⁴ - гідроген або нижчий алкіл, нижчий алкоксил, галоген, нижчий алкоксикарбоніл, аміногрупа, нижча алкіламіногрупа, ди(нижчий алкіл)аміногрупа або залишок -Z₂₇-COOR₂₇ або -CH=CH-(CH₂)_{n27}COOR₂₇;

R₂₇⁶ - гідроген або нижчий алкіл, або бензильна група;

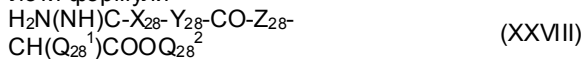
n₂₇ - Ціле від 0 до 4;

a₂₇, c₂₇, d₂₇ незалежно мають значення 0 або 1;

b₂₇ - ціле від 0 до 2, причому a₂₇=b₂₇, коли c₂₇=1, а c₂₇=0, коли a₂₇ або b₂₇ не 0;

а також їх фармацевтично прийнятні солі згідно з ЕР 381033.

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

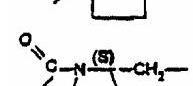
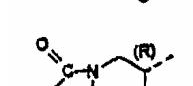
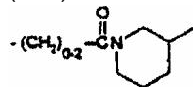


де Q₂₈¹ - гідроген, метил або феніл,

Q₂₈² - гідроген, феніл(нижчий алкіл) або нижчий алкіл, здатний до розщеплення за фізіологічних умов;

X₂₈ - 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;

Y₂₈ - група формули -(CH₂)₀₋₂-CONHCH(Q₂₈³)(CH₂)₁₋₂-, -CONHCH₂CH(Q₂₈⁴)-, -(CH₂)₂NHCOCH₂-, -NHCO(CH₂)₃-,



Q₂₈³ - гідроген, метил, феніл, -COOH, -COO(нижчий алкіл), CONH(CH₂)₂-COOH або -COMH-(CH₂)₂-COO(нижчий алкіл),

Q₂₈⁴ - гідроген, метил або феніл,

Z₂₈ - 1,4-піперазиніленова група, 1,4-піперидиніленова група, з'єднана з групою CO атомом карбону у 1-й позиції, або група формули -NHCH(R₂₈¹)- або -NHCH(COR₂₈²)-, де

R₂₈¹ - гідроген, метил, феніл або -COO(нижчий алкіл),

R₂₈² - α-амінокислотний залишок, приєднаний

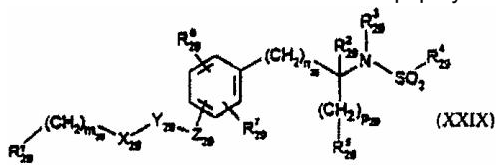
через його аміногрупу або естер, або амід цієї групи, або група формули $\text{-NHCH}_2\text{CH}_2\text{-Ar}_{28}$ або

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

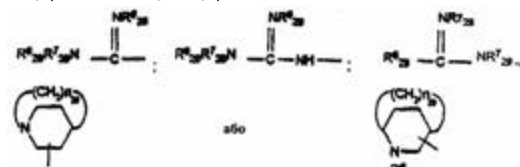
Ar_{28} - феніл або феніл, заміщений нижчим алкілом, нижчим алкоксилем, -COOH , -COO (нижчим алкілом), $\text{-O(CH}_2\text{)}_{1-4}\text{-COOH}$, $\text{-O(CH}_2\text{)}_{1-4}\text{-COO}$ (нижчим алкілом), -CONH_2 , -CONH (нижчим алкілом) або -CON (нижчим алкілом) $_2$, піролідинокарбонілом або піперидинокарбонілом;

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

XXIX. МК 0383 і його аналогої 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 $\text{NR}_{29}^6\text{R}_{29}^7$;



де R_{29}^6 , R_{29}^7 незалежно одна від одної - гідроген і $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкільна група або заміщена або незаміщена циклоалкільна група, у якій замісниками є $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкоксил, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкоксилалкіл, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкоксилалкілоксил, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкоксикарбоніл, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкілкарбоніл, $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ аралкілкарбоніл, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкілтіокарбоніл, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ аралкілтіокарбоніл, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ 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, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алканоліаміногрупа, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкоксикарбоніл, $(\text{C}_0\text{-C}_6)$ алкіламіногрупа, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкілсульфоніламіногрупа, $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ аралкілсульфоніламіногрупа, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкарил, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкілтіогрупа, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкілсульфініл, $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ аралкілсульфініл, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкілсульфоніл, $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ аралкілсульфоніл, аміносальфоніл, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкіламіносальфоніл, $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ аралкілсульфоніламіногрупа, оксогрупа, тіоксогрупа, незаміщена, моно- або двозаміщена 1-етинільна, 2-етинільна або 3-пропенільна група, у якій замісники обрані з сукупності, яку складають гідроген, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкіл і $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ аралкіл, карбоксил, гідроксил, аміногрупа, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіламіногрупа, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ діалкіламіногрупа, галоген, нітрогрупа і ціаногрупа; причому атом нітрогену зазначеного гетероциклічного кільця може бути заміщений додатковою групою R_{29}^7 з утворенням четвертичного іону амонію;

R_{29}^2 , R_{29}^3 незалежно одна від одної - гідроген, арил або $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкільна група або заміщена або незаміщена циклоалкільна група, у якій замісника-

ми є $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкоксилалкіл, арил, 4-8-членний гетероцикл з 1, 2, 3 або 4 гетероатомами, обраними з груп, які складають N, O і S; $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ аралкіл, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкарил, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкілтіогрупа, $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ аралкілтіогрупа, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкілсульфініл, $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ аралкілсульфініл, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкілсульфоніл, $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ аралкілсульфоніл, карбоксил, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкілкарбоніл, $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ аралкілкарбоніл, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкілтіокарбоніл, $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ аралкілтіокарбоніл, $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ аралкоксикарбоніл, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкоксил, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкоксикарбоніл, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкіл, $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ аралкоксикарбоніл, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкіл, $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ аралкоксил, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіламіногрупа, $(\text{C}_4\text{-C}_{12})$ діалкіламіногрупа, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алканоліаміногрупа, $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ аралканоліаміногрупа,

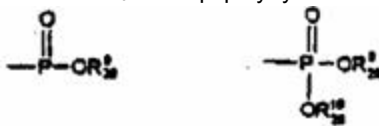
R_{29}^4 - арил $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкіл або циклоалкіл, $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ аралкіл, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкоксилалкіл, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкарил, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкілтіоалкіл, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкокситіоалкіл, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкіламіногрупа, $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ аралкіламіногрупа, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алканоліаміногрупа, $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ аралканоліаміногрупа, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алканолі і заміщений або незаміщений $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ карбоксилалкіл, у якому замісниками є арил, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ аралкіл, причому кожний з замісників R_{29}^4 , крім того, може бути заміщений замісником, визначеним для групи R_{29}^6 ;

R_{29}^5 - 4-8-членний гетероцикл з 1, 2, 3 або 4 гетероатомами, обраними з груп, які складають N, O і S або



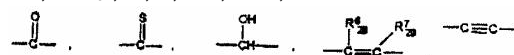
де R_{29}^8 - гідроксил, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкілоксил, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкарілоксил, $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ аралкілоксил, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкоксилалкілоксил, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкоксилалкілкарбонілоксил, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкоксикарбонілакіл, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкілкарбонілоксилалкоксил або L- або D-амінокислота, приєднана амідним зв'язком, у якій карбонокислотна функціональна група, як варіант, естеризована $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкілом або $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ аралкілом,

або R_{29}^8 має формулу

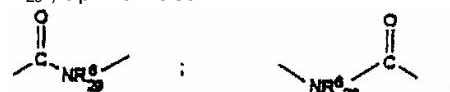


де R_{29}^9 , R_{29}^{10} обрані з групи сполук, яку складають гідроген, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкіл і $(\text{C}_4\text{-C}_{10})$ аралкіл;

X_{29} , Y_{29} з необов'язковими замісниками, а саме, NR_{29}^9 , O, S, SO, SO_2 ,



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 R_{29}^6 , арилом або



або -

$\text{NR}_{29}^6\text{SO}_2$; $\text{-SO}_2\text{NR}_{29}^6$;

Z_{29} - необов'язковий замісник, обраний з замісників, визначених для X_{29} та Y_{29} ;

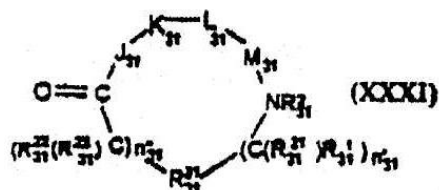
m_{29} - ціле від 0 до 10;
 n_{29} - ціле від 0 до 10;
 p_{29} - ціле від 0 до 3;
а також його фармацевтично прийнятні солі згідно з EP 478363.

XXX. Тирофібан або один з його аналогів формули



де R_{30}^1 - 4-піперидиніл або 4-піридиніл;
 m_{30} - ціле від 2 до 6; і
 R_{30}^4 - арил, (C_1-C_{10}) алкіл і (C_4-C_{10}) аралкіл згідно з US 5206373.

XXXI. DUP 728 і його аналоги формули



де R_{31}^{31} - насичене, частково насичене або ароматичне C_6-C_{14} кільце, заміщене 0-2 замісниками R_{31}^{10} , або

n_{31}^1 та n_{31}^{22} незалежно є цілими від 0 до 3;
 R_{31}^1, R_{31}^{22} незалежно обрані з груп:
гідроген, (C_1-C_6) алкіл, заміщений 0-2 замісниками R_{31}^{11} , (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, 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}^1, 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, метилendioксил, 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-морфоліно)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}^2 - 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, $-OC(=O)R_{31}^{13}$, $-C(=O)R_{31}^{13}$, $-OC(=O)OR_{31}^{13}$, $-OR_{31}^{13}$, $-CH_2OR_{31}^{13}$, $-NR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-NR_{31}^{13}C(=O)R_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-NR_{31}^{14}SO_2R_{31}^{13}R_{31}^{14}$, $-NR_{31}^{14}SO_2R_{31}^{13a}$, $-SO_2R_{31}^{13a}$, $-SR_{31}^{13}$, $-S(=O)R_{31}^{13a}$, $-SO_2NR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, (C_2-C_5) алкоксіалкіл, (C_1-C_4) гідроксіалкіл, метилendioксил, 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-морфоліно)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

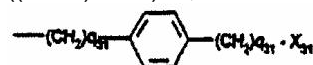
$N(R_{31}^3)C(R_{31}^4)(R_{31}^5)C(=O)-$, де R_{31}^3 - H або (C_1-C_8) алкіл;

R_{31}^4 - H або (C_1-C_3) алкіл;

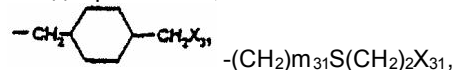
R_{31}^5 - H, (C_1-C_3) алкіл, заміщений 0-2 замісниками R_{31}^{31} , (C_2-C_8) алкеніл, заміщений 0-2 замісниками R_{31}^{11} , (C_2-C_8) алкініл, заміщений 0-2 замісниками

ками 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

$R_{31}^{15} = O, F, Cl, Br, I, -CF_3, -CN, -CO_2R_{31}^{13}, -C(=O)R_{31}^{13}, -C(=O)NR_{31}^{13}R_{31}^{14}, -CHO, -CH_2OR_{31}^{13}, -OC(=O)R_{31}^{13}, -OC(=O)OR_{31}^{13}, -OR_{31}^{13}, -OC(=O)NR_{31}^{13}R_{31}^{14}, -NR_{31}^{14}C(=O)R_{31}^{13}, -NR_{31}^{13}C(=O)NR_{31}^{13}R_{31}^{14}, -NR_{31}^{14}SO_2R_{31}^{13}, -SO_3H, -SO_2R_{31}^{13a}, -SR_{31}^{13}, -S(=O)R_{31}^{13a}, -SO_2NR_{31}^{13}R_{31}^{14}, -NR_{31}^{13}R_{31}^{14}, -NHC(=NH)NHR_{31}^{13}, -C(=NH)NHR_{31}^{13}, -NOR_{31}^{14}, NO_2, -C(=O)NHR_{31}^{13}, -C(=O)NHR_{31}^{13}R_{31}^{14}$, оксим, борна кислота, $-OCH_2CO_2H$, 2-(1-морфоліно)етоксил, $-CS(=NHR_{31}^{13})N_3$, $Si(CH_3)_3$, $((C_1-C_5)алкіл)NHR_{31}^{16}$, $((C_0-C_6)алкіл)X_{31}$;

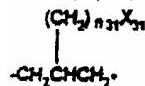


де $q_1=0$ або 1,

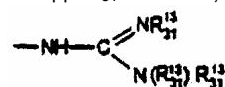


де $m_1=1$ або 2; X_{31} визначено нижче.

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



де $p_1=1$ або 2, а X_{31} являє собою



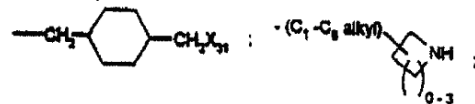
R_{31}^{3}, R_{31}^{4} можуть також утворювати разом $-(CH_2)t_1-$ (де $t_1=2-4$), або $-(CH_2)SC(CH_3)_2$, або $-(CH_2)u_1$, де $u_1=2-5$;

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

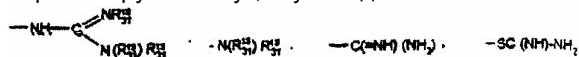
K_{31} - амінокислота L-ізомера або D-ізомера структури $-N(R_{31}^6)CH(R_{31}^7)C(=O)-$, де R_{31}^6 - H або (C_1-C_8) алкіл, а R_{31}^7 обрано з групи сполук, яку складають (C_1-C_7) алкіл X_{31} ,



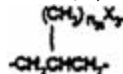
де $q_1=0$ або 1;



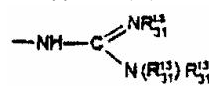
$-(CH_2)m_1O-((C_1-C_8)алкіл)-X_{31}$, де $m_1=1$ або 2; $-(CH_2)m_1S-((C_1-C_8)алкіл)-X_{31}$, де $m_1=1$ або 2, а X_{31} обрано з групи сполук, яку складають



R_{31}^6, R_{31}^7 можуть також утворювати разом



де $n=0,1$, а X_{31} являє собою

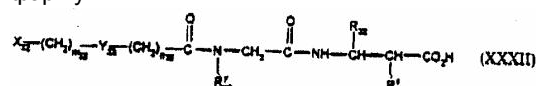


$L_{31} = -Y_{31}(CH_2)_{v_1}C(=O)-$, де $Y_{31} = NH, N(C_1-C_3)алкіл, O$ або S ;

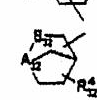
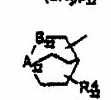
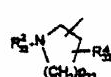
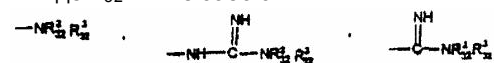
M_{31} - залишок амінокислоти L-ізомера або D-ізомера структури $-N(R_{31}^{17})CH(R_{31}^{18})C(=O)-$, де $R_{31}^{17} = H$ або $(C_1-C_3)алкіл$, а $R_{31}^{18} = -CH_2CO_2R_{31}^{13}, -CH_2SO_2R_{31}^{13a}, -CH(CH_3)CO_2R_{31}^{13}, -SO_2NR_{31}^{13}R_{31}^{14}, -CH_2-$, борна кислота, $-CH_2$ -тетразол, $-NHSO_2CF_3$, $CONHNHSO_2CF_3$, $-PO(OR_{31}^{13})_2$, $-PO(OR_{31}^{13})R_{31}^{13}$, $-CONHR_{31}^{13}$, $-SO_2NH$ -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



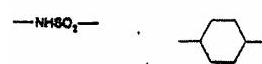
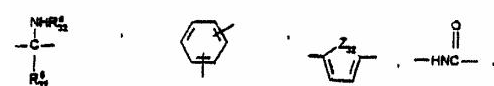
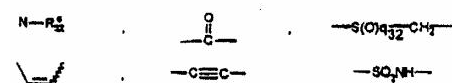
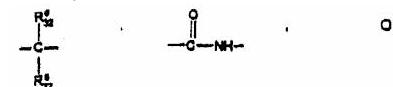
де X_{32} являє собою



або

де $A_{32} = H$, а $B_{32} = CH_2$ або $A_{32} = >CH-$, а $B_{32} = N-R_{32}^{21}$,

Y_{32} являє собою

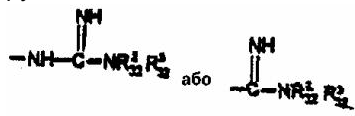


R_{32}, R_{32}^{21} незалежно одна від одної - гідроген, арил (у вигляді 5- або 6-членного моно- або поліциклічного ароматичного кільця з 0, 1, 2, 3 або 4 гетероатомами -нітрогену, оксигену або сульфуру), незаміщений або заміщений однією або більше групами, обраними з групи сполук, яку складають гідроксил, 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, (C_1-C_{10}) алкоксил, (C_1-C_5) алкоксикарбоніл, (C_0-C_5) алкіламінокарбоніл, (C_1-C_5) алкілкарбонілоксил, (C_3-C_8) циклоалкіл, арил, оксил, аміногрупа, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_3) алкіламіногрупа, аміно (C_1-C_3) алкіл, арил (C_0-C_5) алкіламінокарбоніл, етилен, феніл (C_1-C_3) алкіламіногрупа, амінокарбоніл $(C_0-$

C₄)алкіл і гідроксикарбоніл(C₀-C₅)алкіл;

причому атом карбону, до якого приєднані R₃₂, 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, ариламіноткарбоніл(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;

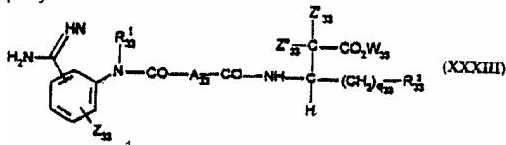
n₃₂ - Ціле від 0 до 9;

q₃₂ - Ціле від 0 до 2;

p₃₂ - Ціле від 1 до 6;

Z₃₂ - O, N, S;

XXXII. SC 54684 або одна з його похідних формули



де R₃₃¹ обрано з групи сполук, яку складають гідроген, нижчі алкільні радикали, нижчі алкенільні радикали, гідрокарбоновмісні ароматичні радикали, гідрокарбоновмісні 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, гідрокарбоновмісні ароматичні радикали, гідрокарбоновмісні 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 гідрокарбоновмісними радикалами, як варіант, заміщеними галогеном, нітрогрупою, нижчим алкоксилем або нижчим алкілом;

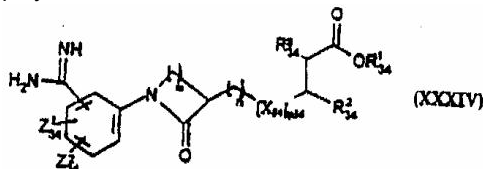
W₃₃ обрано з групи сполук, яку складають гідроген, нижчі алкільні радикали, нижчі алкенільні радикали, нижчі алкінільні радикали, гідрокарбоновмісні ароматичні радикали, гідрокарбоновмісні ациклічні радикали, бензильні радикали, фенетильні радикали, кожний з яких може бути заміщений гідроксилем, нижчим алкоксилем, нижчим алкілом, нітрогрупою, аміногрупою, ацилоксилем, фенільною або нафтильною групою, як варіант, заміщеною галогеном, нижчим алкоксилем, нижчим алкілом 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 q₃₃=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, алкоксикарбонілоалкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, і арил, як варіант, заміщений гідроксилем, нижчим (C₁-C₆)алкілом, нижчим (C₁-C₆)алкоксилем, галогеном, нітрогрупою, аміногрупою, ацилоксилем, фенілом або нафтилом;

R₃₄² обрано з групи сполук, яку складають гідроген, нижчий (C₁-C₆)алкіл, нижчий (C₂-C₆)алкеніл, нижчий (C₂-C₆)алкініл, циклоалкіл, арил, моноциклічні, біциклічні або трициклічні гетероциклічні радикали, які містять 1-3 гетероатоми, незалежно обрані з оксигену, нітрогену та сульфору, і які, як варіант, можуть бути заміщені одним або більше радикалами, обраними з групи сполук, яку складають гідроксил, нижчий (C₁-C₆)алкіл, нижчий (C₂-C₆)алкеніл, галоген, нітрогрупа, ціаногрупа, уреїдогрупа, уреїлен, карбоксил, похідні карбонілу, трифторметил, ацилоксил, алкілтіогрупа, арилтіогрупа, алкілсульфініл, арилсульфініл, алкілсульфоніламіногрупа, алкіламіногрупа, тріалкілсиліл, аміносальфоніл, діалкіламіногрупа, алка-

ноїламіногрупа, 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

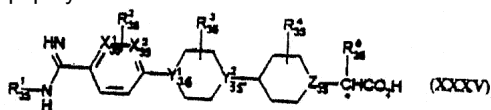


m_{34} - ціле від 1 до 4;

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 , $Y_{35}^1 \in CH$ 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 гідроксильною, (C_1-C_4) алкілом або 2,2,2-трифторетильною групою;

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

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

R_{35}^4 є атомом гідрогену, але якщо $Z_{35}^1 - N$, то $R_{35}^4 - (C_1-C_4)$ 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 аналогі 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 метиленовою групою 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 гідроксильною, 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 алкоксилалкільну 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, алканойліміногрупою, аралканойліміногрупою, 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 алканойльна 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, за-

міщена на атомі нітрогену однією або двома алкільними групами з 1-5 атомами карбону, або аралкільною групою, амідногрупою, гуанідногрупою, амідіноалкільною або гуанідіноалкільною групою, як варіант, заміщеною 1, 2 або 3-ма (C_{1-5})алкільними групами або аралкільною групою, алкільна частина якої містить кожного разу від 1 до 6 атомів карбону, два атоми нітрогену імідіногрупи або гуанідіногрупи можуть разом утворювати алкіленовий ланцюжок з 2-4 атомами карбону, причому атом нітрогену зазначених груп може бути також заміщений ціаногрупою, гідроксилом, алкоксилем, 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 B_{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_{1-7})алкоксилем, NH_2 , OH, аралкоксилем, гетероарилалкоксилем, аміноалкоксилем або амінокарбоніалкоксилем, у якому аміногрупи, як варіант, моно- або двозаміщені алкілом, арилом або арилалкілом, або (5-7)-членним алкіленіміноалкоксилем (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 кисню, атомом сульфуру, SO, іміногрупою, алкіліміногрупою, аралкіліміногрупою або ариламино-групою, або SO_2 у 2-й або 4-й позиції), за умови, що якщо B_{36} приєднана атомом нітрогену до арильної групи X_{36} , B_{36} не може бути вінілом, приєднаний метиленом до циклічного нітрогену групи A_{36} , якщо A_{36} - піролідін;

X_{36} - 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 B_{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 кисню 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 ендциклічного атома нітрогену радикалу A_{36} , коли A_{36} є лактамовим кільцем, X_{36}^1 являє собою карбоніл, алкіленкарбоніл, CONR₃₆⁸ або CO-O, а у випадку, коли група X_{36}^1 не приєднана до атома карбону, суміжного з ендциклічним атомом нітрогену радикалу A_{36} , і коли A_{36} є лактамовим кільцем, X_{36}^1 являє собою SO_2 або SO_2 -NR₃₆⁸,

або якщо радикал X_{36}^1 не приєднаний до атома карбону, суміжного з ендциклічним атомом нітрогену радикалу A_{36} , X_{36}^1 являє собою атом кисню або групи NR₃₆⁷, NR₃₆⁸-CO або NR₃₆⁸- SO_2 ,

або коли радикал X_{36}^1 не приєднаний до енд-

циклічного атома нітрогену або атома карбону, суміжного з ендциклічним атомом нітрогену радикалу A_{36} , X_{36}^1 являє собою атом сульфуру або еульфілну групу,

причому NR₃₆⁷ являє собою атом гідрогену, алкіл, аралкіл, арил, алкілкарбоніл, аралкіл карбоніл, арилкарбоніл, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, аралкілсульфоніл, 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, бутиленовий, 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 гетероатома,

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, тріалкіламонійною групою або нітрогрупою, або за потрійним зв'язком радикалу B_{36} , X_{36}^3 може також бути групою CO, CONR₃₆⁸ або NR₃₆⁸CO, 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 B_{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 B_{36} , X_{36}^3 може також бути групою SO, NR₃₆⁷, NR₃₆⁸SO₂ або SO₂NR₃₆⁸,

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, циклоалкіленову або біциклоалкіленову 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}^3 , якщо X_{36}^4 є зв'язком,

СО-алкіленову групу або, якщо X_{36}^5 не розташована безпосередньо за алкіловою, 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 -СО, 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}^6 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 ендациклічного атома нітрогену радикалу A_{36} , а подвійний зв'язок може бути приєднаний до ендациклічного атома нітрогену лише тоді, коли за ним розташовано карбонільну групу, гідроалкіленову групу, у якій гідроксил не утримується атомом карбону, зв'язаним з ендациклічним нітрогеном радикалу A_{36} , якщо Y_{36}^1 має зв'язок з ендациклічним нітрогеном, СО-групою або групою $CO-NR_{36}^8$, якщо вони не мають безпосереднього зв'язку з ендациклічним атомом нітрогену радикалу A_{36} , коли він є лактамовим кільцем,

або коли Y_{36}^1 не має зв'язку з атомом карбону, суміжним з ендациклічним атомом нітрогену радикалу A_{36} , і не є на ендациклічному 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 ендациклічним атомом нітрогену або з атомом карбону, суміжним з ендациклічним 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}^1 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 гру-

пою 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, алкіленоксариленову, алкіленсульфенілариленову, алкіленсульфінілариленову, алкіленсульфонілариленову, алкілен- NR_{36}^8 -ариленову, алкілен-N-(аралкілкарбоніл)ариленову, алкілен-N-(алкілкарбоніл)ариленову, алкілен-N-(арилкарбоніл)ариленову, алкілен- NR_{36}^8 -карбонілариленову, алкілкарбоніл- NR_{36}^8 -ариленову, бісариленову, алкіленбісариленову або алкоксидісариленову групу,

або, у іншому варіанті, якщо кожна з Y_{36}^1 , Y_{36}^2 є зв'язком, Y_{36}^3 може бути гідроксидіалкіленом, $N(R_{36}^5)_2$ -алкіленом, алкілкарбоніл- NR_{36}^8 -алкіленом, аралкілкарбоніл- NR_{36}^8 -алкіленом, аралкілкарбоніл- NR_{36}^8 -алкіленом, арилкарбоніл- NR_{36}^8 -алкіленом або алкілсульфонілариленову, алкілен- NR_{36}^8 -алкіленом, причому, якщо Y_{36} має зв'язок з ендациклічним 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 ендациклічним 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, гідроксидом, алкоксидом, алкоксидом, трифторметилом, меркаптогрупою, алкілтіогрупою, алкілсульфінілом, алкілсульфонілом, аміногрупою, алкіламіногрупою,

діалкіламіногрупою, алкілкарбоніламіногрупою, аралкілкарбоніламіногрупою, арилкарбоніламіногрупою, алкоксикарбоніламіногрупою, алкілсульфоніламіногрупою, арилсульфоніламіногрупою,

N-алкілкарбоніламіногрупою, N-аралкілкарбоніламіногрупою,

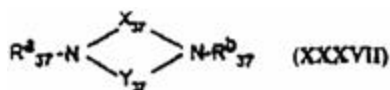
N-арилкарбоніламіногрупою, ціаногрупою, амінокарбонілом, алкіламінокарбонілом, діалкіламінокарбонілом, аміноссульфонілом, алкіламіноссульфонілом,

алкілкарбонілом, аралкілкарбонілом, арилкарбонілом, карбоксидом, сульфогрупою, алкоксикарбонілом,

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 двоаміщені алкільною або аралкільною групами;

їх геометричні ізомери і солі приєднання згідно з ЕР 483667.

XXXVII. ВІВУ 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 (C₂-C₄)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, CF₃, аралкіл, арил, гетероарил і алкілкарбоніл, і у якому одна або більше CH_2 можуть бути заміщені CO;

(б) 1,2-(C₄-C₇)циклоалкілен, як варіант, заміщений R_{37}^c і/або R_{37}^d ;

(в) 1,2-(C₄-C₇)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, CF₃, (C₁-C₄)алкіл, OH, алкоксил, алкілтіогрупою, алкілсульфонілом, алкілсульфонілом, алкілкарбонілом, арилкарбонілом, алкоксикарбонілом, COOH, NO₂, $(R_{37}^1)_2N$, $(R_{37}^1)_2NCO$, $(R_{37}^1)_2NSO_2$ 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} - (C₁-C₅)аміноалкіл, NH₂, амідиногрупа, гуанідиногрупа (у кожній з цих груп один або два атоми гідрогену, зв'язані з атомом нітрогену, можуть бути заміщені (C₁-C₄)алкілом, або атомом гідрогену, зв'язаний з атомом нітрогену, може бути заміщений (C₂-C₅)алкоксикарбонілом, алкілкарбонілом, арилкарбонілом, арилоксикарбонілом, або аралкілкарбонілом); CN, ціано(C₁-C₄)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, CF₃, (C₁-C₄)алкіл, алкоксил, алкілтіогрупа, алкілсульфоніл, NO₂, $(R_{37}^1)_2N$, $(R_{37}^1)_2NCO$, $(R_{37}^1)_2NSO_2$ або R_{37}^1NH (причому $-R_{37}^1$ також може бути заміщена як описано вище);

піридиніленове, піримідиніленове, піразоніленове, пірадазиліленове або тріазиніленове 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);

(C₄-C₅)циклоалкілен (як варіант, заміщений, як циклопропілен, причому CH циклопропілену заміщено атомом нітрогену, а CH_2 , суміжний з атомом

нітрогену, заміщений CO);

(C₆-C₇)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, CF₃, алкілом, OH, алкоксил, алкілтіогрупою, алкілсульфонілом, алкілсульфонілом, алкілкарбоніл-NR₃₇¹, або алкілсульфоніл-NR₃₇¹);

C_{37} - алкілен або алкенілен (як варіант, заміщений алкоксил, або N(R₃₇¹)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 (C₄-C₅)циклоалкілен;

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

D_{37} - (C₁-C₅)алкілен або (C₂-C₅)алкенілен, фенілен (як варіант, моно- або дво-заміщений одним або більше ідентичними або різними замісниками обраними з сукупності сполук, яку складають F, Cl, Br, CF₃, (C₁-C₄)алкіл, OH, алкоксил, алкілтіогрупа, алкіл-SO, алкіл-SO₂, карбоксилалкоксил, алкоксикарбонілалкоксил, NO₂, $(R_{37}^1)_2N$, $(R_{37}^1)_2NCO$, $(R_{37}^1)_2NSO_2$ 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 (C₄-C₅)циклоалкілен, визначений для B_{37} ;

(C₄-C₅)циклоалкілен та (C₆-C₇)циклоалкілен, визначені вище для B_{37} , або (C₂-C₆)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, (C₁-C₅)алкілен або (C₂-C₅)алкілен (як варіант, заміщені одним або двома алкілами, OH, алкоксил, NH₂, алкіламіногрупою, аралкіламіногрупою, діалкіламіногрупою, біс(аралкіл), карбоксилалкілом, алкоксикарбонілалкілом або алкоксикарбонілалкілом);

фенілен (як варіант, заміщений як 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); (C₆-C₇)циклоалкілен, визначений для D_{37} ; алкіленарил (алілі зв'язано з D_{37}); або алкілен, зв'язаний з W_{37} групи D_{37} ;

F_{37} - карбонільна група, заміщена OH або (C₁-

С₆)алкоксил (С₁-С₃)алкоксил може бути заміщений у кожній позиції арилом або гетероарилом, або у 2-й або 3-й позиції - піролідин-2-он-1-ілом, морфоліном, тіоморфоліном або 1-оксидотіоморфоліном, сульфогрупою, фосфогрупою, О-алкілфосфогрупою або тетразол-5-ілом, причому, якщо А₃₇ - CN або аміногрупа або аміноалкіл (аміно- і аміноалкільні радикали, як варіант, можуть бути бензоїзовані або бензидоксикарбонізовані на атомі нітрогену), а дистанція між атомом нітрогену цих груп і F₃₇ має становити щонайменше 10 зв'язків;

третій радикал, обраний з R₃₇^a - R₃₇^d, є Н, алкілом, перфторалкілом, аралкілом або гетероарилом, причому, якщо цей радикал має зв'язок з ненасиченим атомом карбону групи Y₃₇, він може бути також алкоксил, алкілтіогрупою або групою (R₃₇¹)₂N;

четвертий радикал, обраний з R₃₇^a - R₃₇^d, є Н, алкілом, аралкілом, арилом або гетероарилом; або R₃₇^c або R₃₇^d разом з суміжними R₃₇^a або R₃₇^b утворюють зв'язок, причому

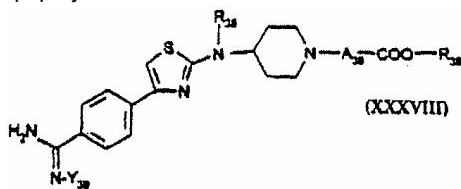
(а) усі алкіл, алкілен, алкенілен або алкоксил мають від 1 до 3 атомів карбону (якщо не зумовлено інше);

(б) арил є фенілом (як варіант, заміщеним CF₃, COOH, (R₃₇¹)₂NCO, алкоксикарбонілом, алкілкарбонілом, алкілтіогрупою, алкілсульфінілом, алкілсульфонілом, NO₂, (R₃₇¹)₂N, алкілкарбоніл-NR₃₇³-, аралкілкарбоніл-NR₃₇¹-, арилкарбоніл-NR₃₇³-, гетероарилкарбоніл-NR₃₇³-, алкілсульфоніл-NR₃₇³-, аралкілсульфоніл-NR₃₇³-, арилсульфоніл-NR₃₇³ або (R₃₇¹)₂N-сульфонілом; або 1-3-ма F, Cl, Br, OH або (С₁-С₄)алкілом або алкоксил);

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-NR₃₇³, причому, зазначені кільця можуть бути заміщені одною або двома алкільними групами або фтором, хлором або бромом або гідроксильною або алкоксильною групою;

і їх тауомерні 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 R₃₈¹ - гідроген, (С₁-С₅)алкіл, (С₃-С₆)циклоалкіл, аралкіл, у якому алкільна частина є С₁-С₅, алкоксикарбоніалкільна група, у якій алкоксильна і алкільна частини є С₁-С₃ або карбоксилальна група, у якій алкільна частина є С₁-С₃;

А₃₈ - метиленова група, як варіант, моно- або двозаміщена (С₁-С₅)алкільною групою, алкоксикарбонільною групою, у якій алкоксильна частина є

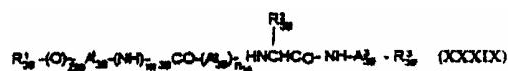
С₁-С₃, алкоксикарбоніалкільною групою, у якій алкоксильна і алкільна частини є С₁-С₃, карбоксилальною групою, у якій алкільна частина є С₁-С₅, фенільною або бензильною групою, незаміщеною або заміщеною на ароматичному кільці (С₁-С₅)алкілом, (С₁-С₅)алкоксил, гідроксильною, галогеном або трифторметилом, піридинною групою або етиленовою групою;

R₃₈ - гідроген, (С₁-С₅)алкільна група, арильна або аралкільна група, у якій алкільна частина є С₁-С₅, як варіант, заміщена гідроксильною, (С₁-С₅)алкілом, (С₁-С₃)алкоксил, галогеном або трифторметилом-;

Y₃₈ - гідроген, група COOR₃₈², де R₃₈² - (С₁-С₅)алкільна група, арильна група або аралкільна група, у якій алкільною частиною є С₁-С₅, як варіант, заміщені (С₁-С₅)алкілом, -COR₃₈³, де R₃₈³ - (С₁-С₅)алкіл;

або одна з їх солей згідно з EP 719775.

XXXIX. FK 633 і його пептидні аналоги формули



де R₃₉¹ - фенільна, нафтильна або антрильна група з 1-3 замісниками, обраними з сукупності сполук, яку складають амідно- і захищена амідногрупа,

R₃₉² - карбокси((С₁-С₆)алкіл) або захищена карбокси(С₁-С₆)алкільна група,

R₃₉³ - карбоксил або захищена карбоксильна група,

A₃₉¹ - алкіленова група, яка може мати від 1 до 8 замісників, обраних з сукупності сполук, яку складають аміно- і захищена аміногрупа,

A₃₉² - група формули



у якій R₃₉⁴ - (С₁-С₆)алкільна група або група формули -NHCH₂CH₂CH₂-,

A₃₉³ - (С₁-С₆)алкіленова група, яка може мати від 1 до 3 замісників, обраних з сукупності сполук, яку складають (С₁-С₆)алкільна група, моно- (або ди- або три-)феніл(С₁-С₆)алкільна група, яка може мати від 1 до 3 замісників, обраних з сукупності сполук, яку складають гідроксильна група, гідрокси(С₁-С₆)алкоксильна група, захищена гідроксильна група, гідрокси(С₁-С₆)алкільна група, захищена гідрокси(С₁-С₆)алкільна група, [С₅-С₆циклоалкіл]-(С₁-С₆)алкільна група і гетероциклі(С₁-С₆)алкільна група, у якій гетероциклічною частиною є (3-8)-членна ненасичена гетероманоциклічна група з 1-4 атомами нітрогену, (3-8)-членна ненасичена гетероманоциклічна група з 1-2 атомами оксигену або (3-8)-членна ненасичена гетероманоциклічна група з 1-2 атомами сульфуру і 1-3 атомами нітрогену;

I₃₉, m₃₉, n₃₉ можуть приймати значення 0 або 1 за умови, що

(i) якщо I₃₉=0, A₃₉² не є групою формули -NHCH₂CH₂CH₂-, і

(ii) якщо I₃₉=m₃₉=0,

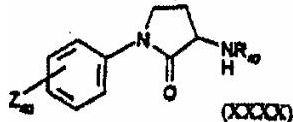
R₃₉¹ - фенільна група з амідновим або нафтиловим замісником, який має амідновий замісник,

R_{39}^2 - карбоксиметил або (C₁-C₆алкокси)карбонілметильна група,
 R_{39}^3 - карбоксильна група або (C₁-C₆алкокси)карбонільна група,
 R_{39}^4 - (C₁-C₄)алкільна група,
 A_{39}^1 - (C₁-C₆)алкіленова група,
 A_{39}^3 - (C₁-C₆)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 $l_{39}=1$,
 $n_{39}=m_{39}=0$,
 R_{39}^1 - 6-амідино-2-нафтильна група,
 R_{39}^2 - карбоксиметильна група,
 R_{39}^3 - карбоксильна група,
 A_{39}^1 - метиленова група,
 A_{39}^3 - не є метиленовою групою з бензиловим замісником;

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

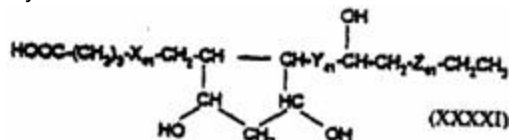
XXXX. Орбофібан або один з його лактамових аналогів формули



де R_{40} - захисна група: t-бутоксикарбоніл або карбобензилоксил;

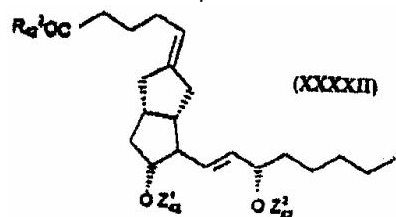
Z_{40} обрано з сукупності, яку складають -CN, -CONH₂ і CO₂алкіл згідно з US 5484946.

XXXXI. Альпростадил або його аналогів формули



де Z_{41} та X_{41} - -CH₂CH₂-,
 Y_{41} - -CH₂CH₂- або -CH=CH-, або
 Y_{41} та X_{41} - -CH=CH-,
 Z_{41} - -CH₂CH₂- або -CH=CH-
і його фармацевтично прийнятні солі згідно GB 1040544.

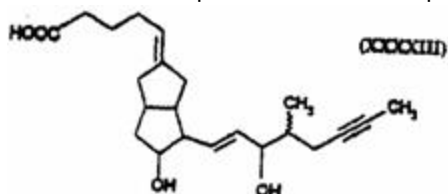
XXXXII. Епопростенон і його іналоги формули



де R_{42} - гідроген або фармакологічно прийнятний катіон і

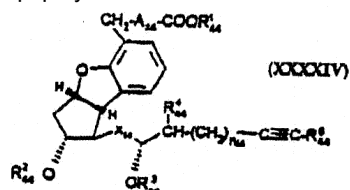
Z_{42}^1 , Z_{42}^2 - гідроген або захисна група згідно з DE 2720999.

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 R_{44}^1 - фармацевтично прийнятний катіон, атом гідрогену або n-алкільна група з 1-12 атомами карбону;

R_{44}^2 - атом гідрогену або ацильна група з 2-10 атомами карбону або ароїльна група з 7-13 атомами карбону;

R_{44}^3 - атом гідрогену або ацильна група з 2-10 атомами карбону або ароїльна група з 7-13 атомами карбону;

R_{44}^4 - атом гідрогену, метильна група або етильна група;

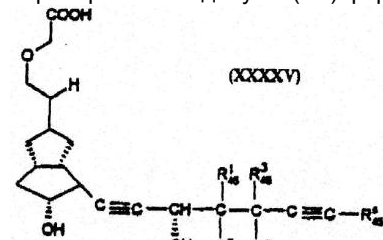
R_{44}^5 - n-алкільна група з 1-5 атомами карбону;

n_{44} - ціле від 0 до 4;

A_{44} - -CH₂CH₂- або транс -CH=CH-;

X_{44} - -CH₂CH₂- або транс -CH=CH-, згідно з EP 84856.

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

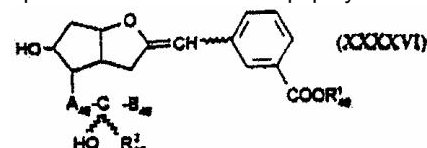


де R_{45}^1 , R_{45}^2 , R_{45}^3 , R_{45}^4 - атом гідрогену або алкільний радикал з 1-5 атомами карбону і

R_{45}^5 - алкільний радикал з 1-5 атомами карбону,

а також солі, які вони утворюють з фізіологічно прийнятними основами згідно з EP 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;

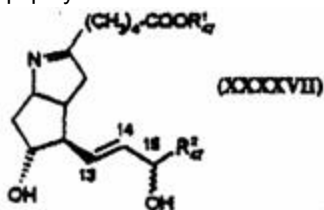
R_{46}^1 - фармацевтично прийнятний катіон, гідроген або залишок спирту, який може бути фармацевтично використаний у естеризованій формі;

R_{46}^2 - гідрогену CH₂;

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

B_{46} - залишок (C₅-C₉) структури -C(R_{46}^3)(R_{46}^4)-(CH₂)₃CH₃, де кожна з R_{46}^3 , R_{46}^4 є гідрогеном, CH₃ або C₂H₅; або B_{46} - циклогексил, як варіант, заміщений у 4-й позиції CH₃ або C₂H₅, згідно з EP 45842.

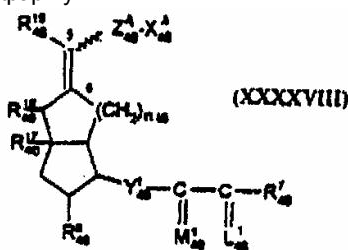
XXXXVII. Атапрост або одна з його похідних формули



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 - α - R_{48}^3 ; β - R_{48}^4 ; α - R_{48}^4 ; β - R_{48}^3 або суміш α - R_{48}^3 ; β - R_{48}^4 та α - R_{48}^4 ; β - 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 - α -OH; β - R_{48}^5 або α - R_{48}^4 ; β -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) $-(CH_2)_3-CH=CH_2$;

$C(L_{48}^1)R_{48}^7$ 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-тієнілметил;

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 $-CH_2-$;

R_{48}^{17} - такий, як визначено вище, або являє

собою

(1) гідроген,

(2) (C_1-C_4) алкіл,

(1) усі R_{48}^{20} , R_{48}^{21} , R_{48}^{22} , R_{48}^{23} , R_{48}^{24} є гідрогеном, причому R_{48}^{22} - α -гідроген або β -гідроген або (2) R_{48}^{20} - гідроген, R_{48}^{21} , R_{48}^{22} разом утворюють другий валентний зв'язок між C-9 та C-6а, а R_{48}^{23} , R_{48}^{24} разом утворюють другий валентний зв'язок між C-8 та C-9 або обидві є гідрогеном, або (3) усі R_{48}^{22} , R_{48}^{23} , R_{48}^{24} є гідрогеном, причому R_{48}^{22} - α -гідроген або β -гідроген і

(а) R_{48}^{20} , R_{48}^{21} разом утворюють оксогрупу або

(б) R_{48}^{20} - гідроген, а R_{48}^{21} - гідроксил, або α -гідроксил, або β -гідроксил;

X_{48}^1 являє собою

(1) $COOR_{48}^1$, де

R_{48}^1 являє собою:

(а) гідроген,

(б) (C_1-C_{12}) алкіл,

(в) (C_3-C_{10}) циклоалкіл,

(г) (C_7-C_{12}) аралкіл,

(д) феніл, як варіант, у пара-позиції заміщений $-NH-CO-R_{48}^{25}$, $-CO-R_{48}^{26}$, $-O-CO-R_{48}^{24}$ або $-CH=N-NH-CO-NH_2$, де R_{48}^{25} - метил, феніл ацетамідофеніл, бензамідо-феніл або аміногрупа; R_{48}^{26} - метил або феніл, $-NH_2$ або метоксил, а R_{48}^{24} - феніл або ацетамідофеніл, або

(е) фармацевтично/фармакологічно прийнятний катіон;

(2) $-CH_2OH$,

(3) $-COL_{48}^4$, де L_{48}^4 -

(а) аміногрупа формули $-NR_{48}^{21}R_{48}^{22}$, у якій R_{48}^{21} та R_{48}^{22} - гідроген, (C_1-C_{12}) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_7-C_{12}) аралкіл, феніл, заміщений одним, двома або трьома хлорами, (C_1-C_3) алкілами, гідроксилами, карбоксилами, (C_2-C_5) алкоксикарбонілами або нітрогрупами, (C_2-C_5) карбоксіалкілами, (C_2-C_5) карбамоїлалкілами, (C_2-C_5) ціаноалкілами, (C_3-C_6) ацетилалкілами, (C_7-C_{11}) бензоалкілами, як варіант, заміщеними одним, двома або трьома хлорами, (C_1-C_3) алкілами, гідроксилами, (C_1-C_3) алкоксилами, карбоксилами, (C_1-C_3) алкоксилами або нітрогрупами, піридилами, як варіант, заміщеними одним, двома або трьома хлорами, (C_1-C_3) алкілами або (C_1-C_3) алкоксилами, (C_5-C_9) піридилалкілами, як варіант, заміщеними одним, двома або трьома хлорами, (C_1-C_3) алкілами, гідроксилами, гідроксилами, (C_1-C_4) гідроксіалкілами, (C_1-C_4) дигідроксіалкілами, (C_1-C_4) тригідроксіалкілами;

за додаткової умови, що лише один з радикалів R_{48}^{21} та R_{48}^{22} може не бути гідрогеном 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 (C_1-C_3) алкілами,

(в) карбоніламіногрупа формули $-NR_{48}^{23}COR_{48}^{21}$, у якій R_{48}^{23} - гідроген або (C_1-C_4) алкіл, а R_{48}^{21} - не гідроген, а у решті - як визначена вище,

(г) сульфонаміногрупа формули $-NR_{48}^{23}SO_2R_{48}^{21}$, у якій R_{48}^{23} та R_{48}^{21} визначені у (в),

(4) $-CH_2L_{48}^2L_{48}^3$, де ідентичні або різні L_{48}^2 та L_{48}^3 є гідрогеном або (C_1-C_4) алкілом або однією з її

фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей,

коли $X_{48}^1 \in -CH_2NL_{48}^2L_{48}^3$,

Y_{48}^1 - транс- $CH=CH$ -, цис- $CH=CH$ -, $-CH_2-CH_2-$ або $-C \equiv C-$;

Z_{48}^1 -

(1) $-CH_2-(CH_2)_{g48}-C(R_{48}^2)_2$, де $R_{48}^2 \in$ гідрогеном або фтором, а $f_{48}=0, 1, 2$ або 3 ,

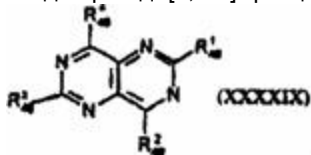
(2) транс- $CH_2-CH=CH$ -,

(3) $-(Ph)(CH_2)_{g48}-$, де $Ph \in 1,2$ -, $1,3$ -, $1,4$ -пропілен, а $g_{48}=0, 1, 2$ або 3 , за умови, що

(1) якщо $Z_{48}^1 \in -(Ph)(CH_2)_{g48}-$, усі \in гідрогеном і

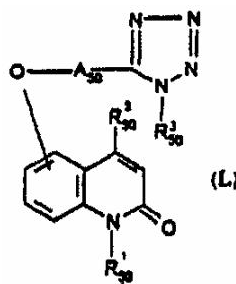
(2) $Z_{48}^1 \in -(Ph)-(CH_2)_{g48}-$ тільки тоді, коли R_{48}^{15} \in гідрогеном, згідно з GB 2070596.

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



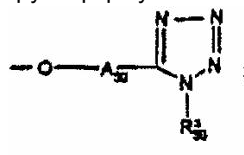
у якій від 2 до 4 замісників $R_{49}^1, R_{49}^2, R_{49}^3, R_{49}^4$ \in основними угрупованнями, обраними з сукупності сполук, яку складають аміногрупа, нижча алкіламіногрупа, діалкіламіногрупа з 1-12 атомами карбону у алкільній частині, моногідрокси(нижчий алкіл)аміногрупа, ди(нижчий гідроксильний алкіл)аміногрупа з 1-12 атомами карбону у алкільній частині, (нижчий алкоксил-нижчий алкіл)аміногрупа, (нижчий алкоксил-нижчий алкеніль)аміногрупа, циклогексиламіногрупа, феніламіногрупа, галогенофеніламіногрупа, нітрофеніламіногрупа, аміногрупа, (нижчий алкоксифеніль)аміногрупа, [(нижчий діалкіламіно)феніль]аміногрупа, бензиламіногрупа, семікарбазидил, гідразиніль, гуанідил, етиленаміногрупа, піперидил, нижчий алкілпіперидил, гідроксипіперидил, піролідил, нижчий алкілпіролідил, нижчий алкоксипіролідил, гідроксипіролідил, морфоніль, нижчий алкілморфоніль, нижчий алкоксиморфоніль, гідроксиморфоніль, тетрагідропіридил, нижчий алкілтетрагідропіридил, нижчий алкокситетрагідропіридил, гексаметиленаміногрупа, нижчий алкілгексаметиленаміногрупа, нижчий алкоксигексаметиленаміногрупа, гідроксигексаметиленаміногрупа, тетрагідрохіноліл, нижчий алкілтетрагідрохіноліл, нижчий алкокситетрагідрохіноліл, гідрокситетрагідрохіноліл, піперазил, нижчий алкілпіперазил, нижчий алкоксипіперазил, гідроксипіперазил і N'-алкілпіперазил, а решту замісників $R_{49}^1 - R_{49}^4$ обрано з сукупності сполук, яку складають гідроген, галоген, гідроксил, меркаптогрупа, нижчий алкіл, феніль, нижчий алкоксил, нижчий діалкіламіно(нижчий алкоксил) і нижчий алкілтіогрупа, фенілтіогрупа, бензилтіогрупа, нижчий алкоксилалкоксил, 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 алканойльна група, бензоїльна група або фенілалкільна група;

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

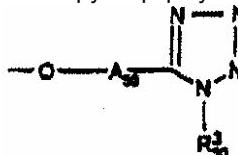


R_{50}^3 - нижча алкільна група, циклоалкільна група, циклоалкілалкільна група, фенільна група або фенілалкільна група;

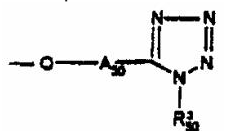
A_{50} - нижча алкільна група;

зв'язок карбон-карбон між 3-ю і 4-ю позиціями карбостирильного скелету \in 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



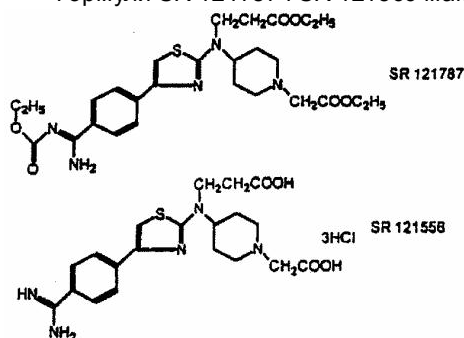
то позиції 5, 6, 7 та 8 не мають такої групи, а фенільна група згаданих вище бензоїльної, фенілалкільної або фенільної груп має один або більше замісників згідно з BE 878548.

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

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

- N-(1-карбоксилметилпіперидин-4-іл)-N-(4-[4-((аміно)(іміно)метил)феніль]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, респіраторним внаслідок ангіопластики, ендартеректомією або встановленням металевих ендоваскулярного протеза, 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 реваскуляційну процедуру, викликану загрозою тромбозу, для пацієнтів, що піддаються черевній ангіопластичній, ендоваскулярному протезуванню, аортокоронарному шунтуванню.

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

Нейтралізацію активованого фактора Ха (антитромбіном III) можна каталізувати таким пентасакхаридом, як низькомолекулярний гепарин. На відміну від низькомолекулярного гепарину пентасакхарид повністю позбавлений активованого тромбіну. Крім того, пентасакхарид 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 пентасакхариду 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 пентасакхариду, згідно з тестами на щурах (21,7 мг/кг), ідентична тій, що спричиняється 200 одиницями гепарину, тобто,

пентасакхарид 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 ПС) і антикоагуляційного агента, а саме, антагоністів глікопротеїну IIb/IIIa, тобто SR 121787A.

Метою цих тестів було виявлення артеріальної антитромботичної дії сумісно введених ПС SR 90107/ORG 31540 або ПС) 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 двох 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. Haemorr.*, 1971), 26, 407-410). Кролі були анестезовані пентобарбіталом (30 мг/кг, вв). Сегмент сонної артерії був оголений і ізольований ізоляційною плівкою і у нього були введені електроди. У артерії була створена стриктура для зниження кровотоку до 20%. Артерію стимулювали постійним струмом 2,5 мА від стимулятора протягом 3 хв. Тромботичну оклюзію оцінювали безперервним вимірюванням кровотоку у сонній артерії електромагнітним вимірювачем потоку NARCO протягом усього періоду спостережень (45 хв.).

Для лікування був приготовлений (безпосередньо перед використанням) сольовий розчин SR 90107/ORG 31540 і SR 121787A. Цей розчин у кількості 1 мл/кг був уведений вв ін'єкцією за 5 хв. до створення тромбозу. За 2 год. 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 15 хв. і до $1,5 \pm 1,4$ протягом ще 20 хв., після чого протягом 45 хв. залишався на цьому рівні.

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

Комбіноване введення пентасакхариду SR 90107/ORG 31540 і антагоніста рецептора глікопротеїну IIb/IIIa (SR 121787A) у дозах, поодинокі неактивних (300 нмоль/кг вв і 10 мг/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 10 мг/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-9065а 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 металевго ендоваскулярного 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 реваскуляційну процедуру, викликану загрозою тромбозу, для пацієнтів, що піддаються черезшкірній ангіопластичі, ендоваскулярному протезуванню, аортокоронарному шунтуванню.

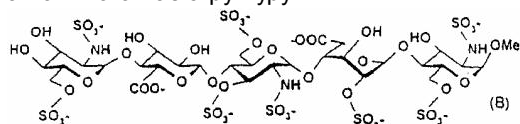
Крім того, використання прямого селективного інгібітора фактора Ха, наприклад, DX-9065а або непрямого такого інгібітора, наприклад, олігосахариду, одного або у сполученні з антикоагуляційним агентом не підвищує загрози виникнення кровотечі.

Сполучення прямого селективного інгібітора фактора Ха, наприклад, DX-9065а 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 більше сполуками антикоагуляційної дії і, за бажанням, з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями.

Бажані фармацевтичні композиції містять антагоніст глікопротеїну IIb/IIIa як антикоагуляційний агент і

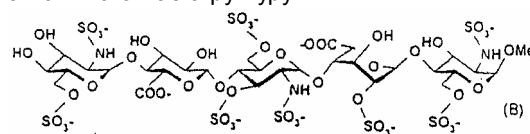
метил О-деокси-2-сульфоаміно-6-О-сульфо- α -D-глюкопіранозил)-(1 \rightarrow 4)-O-(β -D-глюкопіранозилурунова кислота)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-деокси-2-сульфоаміно-3,6-ді-О-сульфо- α -D-глюкопіранозил)-(1 \rightarrow 4)-O-(2-О-сульфо- α -L-ідопіранозилурунова кислота)-(1 \rightarrow 4)-2-деокси-2-сульфоаміно-6-О-сульфо- 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-глюкопіранозилурунова 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-ідопіранозилурунова 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 введення, 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 металевго ендоваскулярного 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 реваскуляційну процедуру, викликану загрозою тромбозу, для пацієнтів, що піддаються черезшкірній ангіопластичі, ендоваскулярному 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 100мг/кг маси тіла ссавця, що одержує лікування.

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

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

Композиції згідно з винаходом виготовляють у вигляді, придатному для введення через травний тракт або парентерально, а саме, у формі розчинів для ін'єкцій або орального введення, таблеток з цукровим покриттям, простих таблеток або желатинових капсуль. 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 введення, 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 введення, наприклад, таблетки, желатинові капсули, порошки, гранули і оральні розчини або суспензії, форми для під'язичного або щочного введення, форми для підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, черезносового або черезокового введення і форми для ректального введення.

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 суспендуєчими агентами, на-

приклад, 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 поліетиленгліколь.

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 бутіленгліколь.

Для введення через слизову активний інгредієнт змішують з активатором, наприклад, жовчною сіллю, або таким гідрофільним полімером, як гідропропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксietилцелюлоза, етилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, 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.

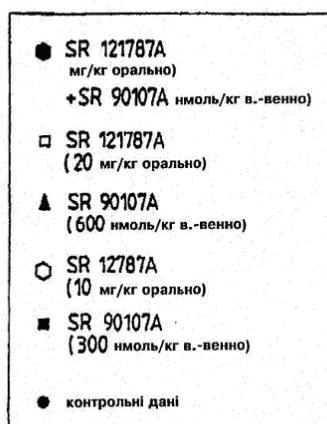
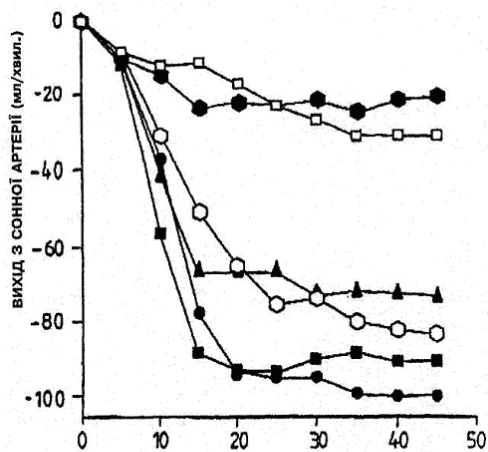
Активні інгредієнти можна використовувати у формі комплексів з циклодекстрином, наприклад, α -, β - або γ -декстрином, 2-гідроксипропіл- β -циклодекстрином або метил- β -циклодекстрином.

Один з активних інгредієнтів, наприклад, інгібітор фактора Ха, можна також вивільняти за допомогою заповненого ним балону і ендovasкулярного 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.