

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

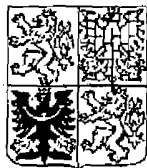
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

4112-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18. 12. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **20.12.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/19653645**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 07. 98**
(Věstník č. 7/98)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 243/06
C 07 D 267/08
C 07 D 253/06
C 07 D 253/08
C 07 D 277/60
C 07 D 263/52
A 61 K 31/55

(71) Přihlášovatel:

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT,
Frankfurt am Main, DE;
GENENTECH, INC., South San Francisco,
CA, US;

(72) Původce:

Wehner Volkmar dr., Sandberg, DE;
Stilz Hans Ulrich dr., Frankfurt, DE;
Peyman Anuschirwan dr., Kelkheim, DE;
Scheunemann Karlheinz dr., Liederbach,
DE;
Ruxer Jean-Marie dr., Issy les Moulíneaux,
FR;
Carniato Denis dr., Marcoussis, FR;
Lefrançois Jean-Michel, Livry Gargan, FR;
Gadek Thomas Richard dr., Oakland, CA,
US;
McDowell Robert dr., San Francisco, CA, US;

(74) Zástupce:

Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7,
17000;

A-B-D-E-F-G

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Antagonisté vitronektinových receptorů,
jejich příprava a použití**

(57) Anotace:

Popisují se sloučeniny vzorce /I/, přičemž
symboly A, B, D, E, F a G mají specifické vý-
znamy, jejich příprava a použití jako léčiva.
Sloučeniny se používají jako antagonisté
vitronektinových receptorů a jako inhibitory
resorpce kosti.

CZ 4112-97 A3

ANTAGONISTÉ VITRONEKTINOVÝCH RECEPTORŮ,
JEJICH PŘÍPRAVA A POUŽITÍ

Oblast techniky

Předmětem předkládaného vynálezu jsou sloučeniny obecného vzor-
ce I



přičemž význam symbolů A, B, D, E, F a G je uveden níže, jejich fyziologicky upotřebitelné soli a farmaceutické prostředky, které tyto sloučeniny obsahují, a jejich příprava a použití jako antagonistů vitronektinových receptorů pro léčení a profylaxi chorob založených na záměně účinku mezi receptory vitronektinu a jejich ligandy v interakčních procesech buňka-buňka nebo buňka-matrice. Příklady takových chorob jsou záněty, rakovina, metastázy nádorů, kardiovaskulární choroby jako arterioskleróza nebo restenóza, retinopatie, nefropatie a choroby způsobené nežádoucí resorpcí kostí jako je osteoporóza.

Lidské kosti procházejí neustálým dynamickým procesem přestavby, který zahrnuje resorpci a vznik kostní tkáně. Tento proces je řízen specializovanými typy buněk. Výstavba kostí závisí na tvorbě základní kostní vrstvy osteoblasty, resorpce kostí závisí na odbourávání základní kostní vrstvy osteoklasty. Většina kostních chorob je způsobena porušením rovnováhy právě mezi výstavbou a odbouráváním kostní tkáně. Osteoporóza je charakterizována úbytkem kostní tkáně. Aktivované osteoklasty jsou vícejaderné buňky o průměru až 400 μm , které odbourávají kostní tkáň. Aktivované osteoklasty se hromadí na povrchu kostní tkáně a pronikají pomocí proteolytických enzymů a kyselin do tzv. „těsnicí zóny“, což je oblast mezi jejich buněčnou membránou a kostní tkání. Kyselé prostředí a proteasy způsobují odbourávání kosti.

Řada studií ukázala, že hromadění osteoklastů na kosti je řízeno integrinovými receptory na povrchu osteoklastů.

Integriny jsou skupinou receptorů, ke kterým mezi jinými patří i fibrinogenové receptory $\alpha_{IIb}\beta_3$ krevních destiček a vitronektinové receptory $\alpha_v\beta_3$. Vitronektinové receptory $\alpha_v\beta_3$ jsou membránové glykoproteiny, k jejichž expresi dochází na povrchu řady buněk jako jsou buňky endotelu, buňky hladké cévní svaloviny, osteoklasty a rakovinné buňky. Vitronektinové receptory $\alpha_v\beta_3$, k jejichž expresi dochází na membráně osteoklastů řídí proces jejich hromadění na kosti a její resorpci, a tak přispívají k osteoporóze. $\alpha_v\beta_3$ receptory se váží k proteinům kostní tkáně jako jsou osteopontin, kostní sialoprotein a trombospontin, které obsahují tripeptidový motiv Arg-Gly-Asp (nebo RGD).

Sloučeniny obecného vzorce -I inhibují resorpci kosti osteoklasty působením jako antagonisté vitronektinových receptorů. Kostní choroby, proti kterým jsou určeny sloučeniny v souladu s předkládaným vynálezem, zahrnují především osteoporózu, hyperkalcémii, osteopenii vyvolanou např. metastázami, onemocnění zubů, hyperparatyroidismus, periartikulární erozi při revmatické artritidě a Pagetovu chorobu. Dále lze sloučeniny obecného vzorce I použít pro zmírnění nebo léčení kostních chorob způsobených léčbou glukokortikoidy, steroidy a kortikosteroidy nebo nedostatkem pohlavních hormonů. Všechny tyto choroby se projevují ztrátou kostní tkáně způsobenou porušením rovnováhy mezi výstavbou a odbouráváním kostí.

Dosavadní stav techniky

Horton a spolupracovníci popsali antagonisty RGD-peptidu a vitronektinových receptorů (23C6), které inhibují úbytek zubní tkáně a pohyb osteoklastů (Horton a další; Exp. Cell. Res. 1991, 195, 368). Sato a spolupracovníci popsali v J. Cell Biol. 1990, 111; 1713 echistatin (RGD-peptid z hadího jedu) jako potenciální inhibitor resorpce kosti a hromadění osteoklastů na kosti. Fischer a spolupracovníci (Endocrinology, 1993,

132,1411) u krys dokázali, že echistatin zastavuje resorpci kosti také in vivo.

Vitronektinové receptory $\alpha_v\beta_3$ u lidských buněk hladké cévní svaloviny aorty stimulují přesun těchto buněk do neointima, což následně vede k arterioskleróze a restenóze po angioplastice (Brown a spolupracovníci, Cardiovascular Res. 1994, 28, 1815).

Brooks a spolupracovníci (Cell 1994, 79, 1157) dokázali, že antagonisté $\alpha_v\beta_3$ způsobují zmenšení nádorů, ve kterých byla vyvolána apoptóza buněk cév při angiogenezi. Cheresh a spolupracovníci (Science 1995, 270, 1500) popsali antagonisty $\alpha_v\beta_3$, kteří inhibují bFGF-vyvolaný angiogenezní proces v očích u krys, což lze využít při léčení retinopatie.

V patentové přihlášce WO 94/12181 jsou jako antagonisté fibrinogenových receptorů a inhibitory agregace krevních destiček popsány substituované aromatické nebo nearomatické kruhové systémy a v přihlášce WO 94/08577 stejně působící substituované heterocykly. EP-A-0 528 586 a EP-A-0 528 587 uvádí aminoalkylem a heterocykloalkylem substituované deriváty fenylalaninu a WO 95/3271 0 arylderiváty jako inhibitory osteoklasty způsobené resorpce kosti. WO 96100574 a WO 96/26190 popisují benzodiazepiny jako antagonistů vitronektinových případně integrinových receptorů. WO 96/00730 popisuje jako antagonisty vitronektinových receptorů templátové antagonisty fibrinogenových receptorů a to zejména benzodiazepiny, které jsou navázány na dusík pětičlenného kruhu. Německé patenty P 19629816.4, P 19629817.2 a P 19610919.1 a EP-A-0 796 855 popisují jako antagonisty vitronektinových receptorů substituované aromatické cyklické systémy (zejména pětičlenné heterocykly).

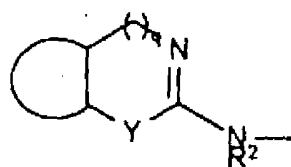
Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká sloučenin obecného vzorce I

A-B-D-E-F-G

(I), přičemž

A je



kde



je

pěti až desetičlenný mono- nebo polycyklický aromatický nebo nearomatický kruhový systém, který může obsahovat 1 až 4 heteroatomy ze skupiny, kterou tvoří N, O, S, a který je popřípadě substituován jedním nebo několika substituenty ze skupiny, kterou tvoří R^{12} , R^{13} , R^{14} a R^{15} ;

B je přímá vazba, alkandiylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylenová skupina obsahující 5 až 10 atomů uhlíku, cykloalkylenová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, skupina $-C\equiv C-$, skupina $-NR^{21}-$, skupina $-NR^2-C(O)-$, skupina $-NR^2-C(O)-NR^2-$, skupina $-NR^2-C(S)-NR^2-$, skupina $-O-C(O)-$, skupina $-NR^2-S(O)-$, skupina $-NR^2-S(O)_2-$, skupina $-O-$, skupina $-S-$, skupina $-CR^2=CR^3-$, které mohou být substituované vždy jedním nebo dvěma alkyly obsahujícími 1 až 8 atomů uhlíku např. skupina -metylfenylmetyl-, skupina -etyl- $-NR^2-C(O)-$ apod.;

D je přímá vazba, alkandiylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylenová skupina obsahující 5 až 10 atomů uhlíku, skupina $-O-$, skupina $-NR^2-$, skupina $-CO-NR^2-$, skupina $-NR^2-CO-$, skupina $-NR^2-C(O)-NR^2-$, skupina $-NR^2-C(S)-NR^2-$, skupina $-OC(O)-$, skupina $-C(O)O-$, skupina $-S(O)-$, skupina $-S(O)_2-$, skupina $-S(O)_2-NR^2-$, skupina $-S(O)-NR^2-$, skupina $-NR^2-S(O)-$, skupina $-NR^2-S(O)_2-$, skupina $-S-$, skupina $-CR^2=CR^3-$, skupina $-C\equiv C-$, které mohou být substituované jedním nebo dvěma alkyly obsahujícími 1 až 8 atomů uhlíku, skupinou $-CR^2=CR^3-$ nebo arylovou skupinou obsahující 5 až 6 atomů uhlíku např. metyl-fenyl- $-CH=CH-$, etyl- $-O-$ apod., přičemž, pokud B je přímá vazba, D nemůže být skupina

-CO-NR²-, skupina -C(O)O-, skupina -S(O)-, -S(O)₂-, skupina -S(O)-NR²-, skupina -S(O)₂-NR²-;

E je a) chemický strukturní fragment ze skupiny, kterou tvoří antagonisté fibrinogenových receptorů uvedené v následujících patentech a publikacích:

Adir et Compagnie

FR 928004 30. 6. 1992, Fauchere, J. L. a další
 EP 0578535 29. 6. 1993, Fauchere, J. L. a další
 CA 2128560, 24. 1. 1995, Godfroid, J. J. a další

Asahi Breweries, Ltd.

JP 05239030, 17. 9. 1993

Asahi Glass

WO 90/02751, Ohba M. a další, 8. 9. 1989.
 WO 90/115950, 22. 3. 1990, Ohba, M. a další
 EP 0406428, 1/9/91.
 WO 92/09627, Isoai, A. a další, 29. 11. 1991.

Chiron

WO 93/07169, (Der 93-134382/16), 15. 3. 1993, Devlin, J. J. a další

Ciba Geigy

EP 045221 0, (Der 91-305246/42) 5. 4. 1990.
 EP 0452257, Mar. 26, 1991, Allen, M. C. a další

COR Therapeutics

WO 90/15620, 15. 6. 1990.
 EP 0477295, 1. 4. 1992: Scarborough, R. M. a další
 WO 92/08472, 29. 5. 1992, Scarborough, R. M. a další
 WO 93/223356, 27. 4. 1993, Swift, R. L. a další
 EP 0557442, 1. 9. 1993, Scarborough, R. M. a další
 Scarborough, R. M.; Rose, J. W.; Hsu, M. A.; Phillips, D- R.;
 Fried, V. A.; Campbell, A. M.; Nunnizzi, L.; Charo, I. F.,

Barbourin, A GPIIb-IIIa-specifiční integrinový antagonisté
z cév Sistrurus M. Barbouri, J. Biol. Chem, 266, 9359, 1991.

Daiichi Pharm Co Ltd.

JP 05078344-A, (Der 93-140339/17), 30. 3. 1993.

DuPont Merck

WO 93/07170, 15. 4. 1993.

WO 94/11398, 26. 5. 1994, Wells, G. J. a další

IL 109237, 31. 7., 1994.

WO 94/22909, (Der 94-333113/41) 13. 10. 1994: DeGrado W. F. a
další

WO 94/22910, (Der 94-333114/41) 13. 10. 1994: DeGrado W. F. a
další

WO 94/22494, (Der 94-332838/41) 13. 10. 1994: DeGrado W. F. a
další

EP 625164, 23. 11. 1994: DeGrado, W. F. a další

WO 95114682, 1. 6. 1995, Wityak, J. a další

WO 95/14683, 1. 6. 1995, Wityak, J. a další

WO 95/18111, 6. 7. 1995, DeGrado, W. F. a další

WO 95/23811, 8. 9. 1995, DeGrado, W. F. a další

Mousa, S.A.; Bozarth, J.M.; Forsythe, M.S.; Jackson, S.M., Le-
amy, A.; Diemer, M. M.; Kapil, R. P.; Knabb, R. M.; Mayo,
M. C.; Pierce, S. K.; Antiplatelet and Antithrombotic Effi-
cacy of DMP 728, Novel Platelet GPIIb/IIIa Receptor Antago-
nist, Circulation, 89, 3, 1994.

Jackson, S.; DeGrado, W.; Dwivedi, A.; Parthasarathy, A.; Hig-
ley, A.; Krywko, J.; Rockwell, A.; Markwalder, J.; Wells,
G.; Wexler, R.; Mousa, S.; Harlow, R., Template-Constrained
Cyclic Peptides: Design of High-Affinity Ligands for
GPIIb/IIIa, J. Amer. Chem. Soc., 116, 3220, 1994.

E. Merck

EP 0608759, 19. 1. 1994, Gante, J. a další

EP 0623615, 19. 4. 1994, Raddatz, P. a další
 EP 0645376, 15. 9. 1994, Gante, J. a další
 EP 0668278, 14. 2. 1995, Juraszyk, H. a další
 EP 0697408, 10. 8. 1995, Juraszyk, H. a další
 DE 4310643, (Der 94-311172/39), 6. 10. 1994, Jonczyk, A. a další
 WO 9404093, 27. 10. 1994, Jonczyk, A. a další
 EP 0632053, 4. 1. 1995, Jonczyk, A. a další
 EP 576898, 5. 1. 1994, Jonczyk, A. a další
 EP 0608759 A, 3. 8. 1994, Gaute, J. P. a další
 HU 9400249, 30. 5. 1994, Gante, J. a další

Ellem Ind Farma Spa

GB 2207922, 3. 8. 1988.

Farmitalia Carlo Erba SRL

EP 611765 (Der 94-265375/33), 24. 8. 1994, Cozzi, P. a další

Fuji Photo Film

JP 04208296-A (Der. 92-303598/38), 30. 11. 1990
 JP 0421331 1 -A (Der. 92-305482/38), 27. 11. 1990
 JP 04217693-A (Der. 92-312284/38), 23. 10. 1990
 JP 04221394-A (Der. 92-313678/38), 26. 10. 1990
 JP 04221395-A (Der. 92-313679/38), 26. 10. 1990
 JP 04221396-A (Der. 92-313680/38), 26. 10. 1990
 JP 04221397-A (Der. 92-313681/38), 20. 12. 1990
 EP 0482649 A2, 29. 4. 1992, Kojima, M. a další
 EP 0488258A2, 3. 6. 1992, Komazawa, H. a další
 EP 0503301-A2, 14. 2. 1991, Kitaguchi, H. a další
 JP 05222092, 21. 5. 1993, Nishikawa, N. a další
 JP 06239885, (Der 94-313705/39) , 30. 8. 1993, Nishikawa, N. a další
 WO 9324448, (Der 93-405663/50), 9. 12. 1993, Nishikawa, N. a další
 JP 06228189, (Der 94-299801/37), 16. 8. 1994.

EP 0619118, (Der 94-311647/39), 12. 10., 1994, Nishikawa, N. a další

Fujisawa

EP 0513675, 8. 5. 1992, N. Umekita a další

WO 9409030-A1, 28. 4. 1994, Takasugi, H. a další

EP 0513675, (Der 92-383589/47).

WO 9500502, 5. 1. 1995, Oku, T. a další

WO 95/08536, 30. 3. 1995, Ohkubo, M. a další

FR 144633: Thromb Haem. 69, 706, 1993.

Cox, D.; Aoki, T.; Seki, J.; Motoyama, Y.; Yoshida, K., Pentamidine: A Specific Nonpeptide GPIIb/IIIa Antagonist, Thromb. Haem., 69, 707, 1993.

Genentech

WO 90/1 5072 (Der 91007159).

WO 91/01331 (Der 91058116), 5. 6. 1990, P.L.Barker

WO 91/04247, 24. 9. 1990, T. R. Webb.

WO 91/11458 (Der 9125261 0), 28. 1. 1991, P. L. Barker a další

WO 92/07870, 24. 10. 1991 J. P. Burnier, a další

WO 92/17492, 15. 10. 1992, Burnier, J. P. a další

US 5250679, 5. 10. 1993, Blackburn, B. K. a další

US 5403836, 4. 4. 1995, Blackburn, B.K. a další

US 5565449 15. 10. 1996, Blackburn, B.K. a další

CA 2106314, 6. 10 1992, Burnier, J. P. a další

WO 93/08174, 15. 10.1991, B. K. Blackburn a další

CA 2106314, 6. 10. 1992, Burnier, J. P. a další

EP 0555328, 18. 8. 1993, J. P. Burnier a další

WO 95/04057, 9. 2. 1995, Blackburn, B. K. a další

Scarborough, R. M., Naughton, M. A., Teng, W., Rose, J. W., Phillips, D. R., Nannizzi, L, Arfsten, A., Campbell, A. M., and Charo, I. F., J. Biol. Chem. 268,1066,1993.

Dennis, M. S.; Henzel, W. J.; Pitti, R. M.; T., L. M.; Napier, M. A.; Deisher, T. A.; Bunting, S.; Lazarus, R., Platelet Glycoprotein IIb-IIIa Protein Antagonists from Snake Ve-

noms: Evidence for a Family of Platelet-Aggregation Inhibitors, Proc. Natl. Aced. Sci. USA, 87, 2471, 1989.

Barker, P. L.; Bullens, S.; Bunting, S., Burdick, D. J.; Chan, K. S.; Deisher, T.; Eigjenbrot, C.; Gadek, T. R.; Gantzios, R.; Lipari, M. T.; Muir, C. D.; Napier, M. A.; Pitti, R. M.; Padua, A.; Quan, C.; Stanley, M., Struble, M.; Tom, J. Y. K.; Burnier, J., P., Cyklic RGD Peptide Analogues as Antiplatelet Antithrombotics, J. Med. Chem., 35, 2040, 1992.

McDowell, R. S.; Gadek, T. R., Structural Studies of Potent Constrained RGD Peptides, J. Amer. Chem Soc. , 114, 9245, 1992.

Glaxo

EP 0537980, 13. 10. 1992, B. Porter a další

EP 0542363, 10. 11. 1992, Porter, B. a další

WO 93/10091, 27. 5. 1993, Porter, B. a další

WO 93/14077, 22. 7. 1993, Porter, B. a další

WO93/22303, 11. 1. 1993, Middlemiss, D. a další

WO 93/14077, 15. 1. 1993, B. Porter a další

EP 0609282 A1, 10. 8. 1994, Porter, B. a další

EP 0612313, 31. 8. 1994, Porter, B. a další

EP 903911769, 20. 4. 1994, Middlemiss, D. a další

EP 0637304 A1, 8. 2. 1995, Middlemiss, D. a další

Hann, M. M.; Carter, B.; Kitchin, J.; Ward, P.; Pipe, A.; Bromhead, J.; Horuby, E.; Forster, M.; Perry, C., An Investigation of the Bioactive Conformation of ARG-GLY-ASP Containing Cyklic Peptides and Snake Venom Peptides which Inhibit Human Platelet Aggregation, In Molecular Recognition: Chemical and Biochemical Problems 11", S. M. Roberts, Ed., The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1992.

Ross, B. C. Nonpeptide Fibrinogen Receptor Antagonists", (SAR leading to the discovery of GR 144053), In Seventh RSC-SCI Medicinal Chemistry Symposium, The Royal Society of Chemistry Fine Chemicals and Medicinals Group and SCI Fine Chemicals Group, Churchill College, Cambridge, 1993, L20.

Pike, N. B.; Foster, M. R.; Hornby, E. J.; Lumley, P., Effect of the Fibrinogen Receptor Antagonist GR¹⁴4053 Upon Platelet Aggregation Ex Vivo Following Intravenous and Oral Administration to the Marmoset and Cynomologous Monkey, *Thromb. Haem.*, 69,1071, 1993.

Hoffmann-La Roche

AU 9344935, (Der 94-118783/15), 10. 3. 1994.

EP 0592791, Apr. 20, 1994, Bannwarth. W. a další

Kogyo Gijutsuin

JP 06179696, 28. 6. 1994, Maruyama, S. a další

Kyowa Hakko Kogyo KK

JP 05078244-A, 30. 5. 1993.

Laboratoire Chauvin

WO 9401456, 20. 1. 1994, Regnouf, D. V. J. a další

La Jolla Cancer Res. Fndn

WO 9500544, 5. 1. 1994, Pierschbacher, M. D. a další

US 079441, 5. 1. 1994, Pierschbacher, M. D. a další

Lilly/COR

EP 0635492, 25. 1. 1995, Fisher, M. J., Happ, A. M., Jakubowski, J. A. Kinnick, M. D., Kline, A. D., Morin, Jr., J. M., Sall, M. A., Vasileff, R. T.

EP 0655439, 9. 11. 1994, Denney, M.L. a další

Medical University of South Carolina

EP 587770, 23. 3. 1994, Halushka, P. V., Spicer, K. M.

Merck

EP 0368486 (Der 90-149427120), 10. 11. 1988.

EP 0382451 (Der 90248531).

EP 0382538 (Der 90248420).

EP 0410537, 23. 6. 1990, R. F. Nutt a další

EP 0410539, 25. 6. 1990, R. F. Nutt a další
 EP 0410540, 25. 6. 1990, R. F. Nutt a další
 EP 0410541, 25. 6. 1990, R. F. Nutt a další
 EP 0410767, 26. 6. 1990, R. F. Nutt a další
 EP 0411833, 26. 6. 1990, R. F. Nutt a další
 EP 0422937, 11. 10. 1990, R. F. Nutt a další
 EP 0422938, 11. 10. 1990, R. F. Nutt a další
 EP 0487238, 13. 10. 1991, T. M. Connolly a další
 EP 0437367 (Der 91209968), M. Sato, a další
 WO 9409029, 28. 4. 1994, Nutt, R. F. and Veber, D. F.
 EP 618225, (Der 94-304404/38) 5. 10. 1994.
 EP 0479481, 25. 9. 1991, M. E. Duggan a další
 EP 0478362, 27. 9. 1991 M. E. Duggan a další
 EP 0512831, 7. 5. 1992, Duggan, M. E. a další
 EP 0540334, 29. 10. 1992, G. D. Hartman a další
 US 5264420-A, 23. 11. 1993...
~~US-5272158, 21. 12. 1993, Hartmann G. D. a další~~
 US 5281585, 25. 1. 1994, Ihle, N. a další
 GB 945317 A, 17. 3. 1994 (Priority US 34042A, 22. 3. 1993)
 GB 2271567 A, 20. 4. 1994, Hartman, G. D. a další
 WO 9408962, 28. 4. 1994, Hartmann, G.D. a další
 WO 9409029, (Der 94-151241/18) 28. 4. 1994, Hartman, G. D. a
 další
 US 5321034, 14. 6. 1994, Duggan, M. E. a další
 US 5334596, 2. 8. 1994, Hartman, G. D. a další
 US 5328900, 12. 7. 1994, Klein, S.I. a další
 US 5332726, 26. 6. 1994, Klein, S. I. a další
 US 5451578, 19. 9. 1995, Claremon, D. A. a další
 US 5455243, 3. 10. 1995, Duggan, M. E. a další
 WO 9418981, (Der 94-293975/36) 1. 9. 1994, Claremon, D.A. a
 další
 GB 2276384, (Der 94-287743/36) 28. 9. 1994, Claremon, D. A.,
 Liverton, N.
 WO 9422825, 13. 10. 1994, Claremon, D. A. Liverton, N.J.
 WO 9504531, 16. 2. 1995, Hartman, G D. a další
 WO 95/17397, 29. 6. 1995, Hartmann, G.D. a další

Nutt, R. F.; Brady, S. F.; Colton, C. D.; Sisko, J. T.; Ciccarone, T. M.; Levy, M. R.; Duggan, M. E.; Imagire, I. S.; Gould, R. J.; Anderson, P. S. Veber, D. F., Development of Novel, Highly Selective Fibrinogen Receptor Antagonists as Potentially Useful Antithrombotic Agents, In Peptides, Chemistry and Biology, Proc. 12th Amer. Peptide Symp., J. A. Smith and J. E. Rivier, Ed., ESCOM, Leiden, 1992; 914.

Hartman, G. D.; Egbertson, M. S.; Halszenko, W.; Laswelf, W. L.; Duggan, M. E.; Smith, R. L.; Naylor, A. M.; Manno, P. D.; Lynch, R. J.; Zhang, G.; Chang, C. T. C.; Gould, R. J., Non-peptide Fibrinogen Receptor Antagonists. 1. Discovery and Design of Exosite Inhibitors, J. Med. Chem., 35, 4640, 1992.

Gould, R. J.; Barrett, S.; Ellis, J. D.; Holahan, M. A.; Stranieri, M. T.; Theoharides, A. D.; Lynch, J. J.; Friedman, P. A.; Duggan, M. E.; Ihie, N. C.; Anderson, P. S.; Hartman, G. D., Characterization of L-703,014, A Novel Fibrinogen Receptor Antagonist, Following Oral Administration to Dogs, Thromb. Haem., 69, 539, 1993.

Merrell Dow

WO 93/24520, 14. 5. 1993, Harbeson, S. L. a další
 WO 9324520, 9. 12. 1993, Harbeson, Bitonti, J., A.
 WO 9429349, 22. 12. 1994, Harbeson, Bitonti, J., A.

Nippon Steel Corp

WO 9405696, 17. 3. 1993, Sato, Y. a další
 EP 628571, 14. 12. 1994, Sato, Y. a další
 WO 9501371, 12. 1. 1995, Sato, Y. a další

ONO Pharmaceuticals

JP 05286922 (Der 93-383035/48)

Roche

EP 038,362, 19. 2. 1990, M. Muller a další
 EP 0372486, 13. 6. 1990, Allig, L. a další

EP 0381033, 8. 7. 1990, Allig, L. a další
 EP 0384362, 29. 8. 1990, Allig, L. a další
 EP 0445796, 11. 9. 1991, Allig, L. a další
 EP 0505868, 30. 8. 1992, Allig, L. a další
 US 5273982-A, (Der 94-006713/01) 28. 12. 1993.
 US 5430024, 4. 6. 1995, Allig, L. a další
 EP 0468231, 2. 6. 1991, Ackermann, J. a další
 EP 0656348, 26. 11. 1994, Allig, L. a další
 Allig, L.; Edenhofer, A.; Hadvary, P.; Hurzeler, M.; Knopp, D.;
 Muller, M.; Steiner, B.; Trzeciak, A.; Weller, T., Low Mo-
 lecular Weight, Non-peptide Fibrinogen Receptor Antago-
 nists, J. Med. Chem. , 35, 4393, 1992.

Rhone-Poulenc Rorer

US 4952562, 29. 9. 1989, S. I. Klein a další
 US 5064814, (Der 91-353169/48) 5. 4. 1990.
~~WO 9104746, 25. 9. 1990, S. I. Klein a další~~
 WO 91/05562, 10. 10. 1989, S. I. Klein a další
 WO 91/07976, (Der 91-192965) 28. 11. 1990, S. I. Klein a další
 WO 91/04746, S. I. Klein a další
 WO 92118117 11. 4. 1991, S. I. Klein a další
 US 5086069, (Der 92-064426/08) 2. 4. 1992.
 WO 92117196, 30. 3. 1992. S. I. Klein a další
 US 5328900, (Der 94-221950/27) 12. 7. 1992.
 US 5332726, (Der 94-241043/29) 26. 6. 1994.
 WO 93/11759, 7. 12. 1992, S. I. Klein a další
 EP 0577775, 12. 1. 1994, Klein, S. I. a další
 WO 95/10295, 20. 4. 1995, Klein, S. I. a další
 CA 2107088, 29. 8. 1992, Klein, S. I. a další

Sandoz

EP 0560730, 8. 3. 1993, G. Kottirisch and R. Metternich.
 G. Kottirisch a další Biorg. Med. Chem. Lett 3, 1675-1680,
 1993.

Schering AG

EP 530937, 10. 3. 1993, Noeski-Jungblut, C. a další

Searle / Monsanto

EP 0319506, (Der 89-3195506) 2. 12., 1988, S.P. Adams a další

EP 0462,960, 19. 6. 1991, Tjoeng, F.S. a další

US 4857508, S. P. Adams, a další,

EP 0502536, (Der 92-301855) 3. 3. 1991, R. B. Garland a další

EP 0319506, 2. 12. 1988, S. P. Adams a další

US 4992463, 18. 8. 1989.

US 5037808, 23. 4. 1990.

EP 0454651 A2, 30. 10. 1991, Tjoeng, F. S. a další

US 4879313, 20. 7. 1988.

WO 93/12074, 19. 11. 1991, N. Abood a další

WO 93112103, 11. 12. 1991, P. R. Bovy a další

US 5091396, 25. 2. 1992, Tjoeng, F. S. a další

WO 92/15607, 5. 3. 1992, Garland, R. B. a další

WO 93/07867, 29. 4. 1993, P. R. Bovy a další

US 888686, 22. 5. 1992, Bovy, P. R. a další

CA 2099994, 7. 9. 1992, Garland, R, B. a další.

EP 0513810, 15. 5. 1992, Garland, R. B. a další

US 5254573, 19. 10. 1993, Bovy, P. R. a další

EP 0539343, 14. 10. 1992, P.R. Bovy a další

WO 93/12074, 27. 11. 1992, N. A. Abood, et. al.

WO 93/12103, 11. 12. 1992, P. R. Bovy a další

EP 0539343, 28. 4. 1993, Bovy, P. R. a další

EP 0542708, 19. 5. 1993, Bovy. P. R. a další

WO 94/00424, 6. 1. 1994, Abood, N. A. a další

WO 93/16038, 16. 8. 1993, Miyano. M. a další

WO 93US7975, 17. 8. 1993, Zablocki, J. A., Tjoeng, F. S.

WO 93/18058, 16. 9. 1993, Bovy, P. R. a další

US 5254573, 19. 10. 1993, Bovy, P. R. a další

US 5272162, 21. 12. 1993, Tjoeng, F. S. a další

EP 0574545, 22. 12. 1993, Garland, R. B. a další

WO 9401396, 20. 1. 1994, Tjoeng, F. S. a další

WO 9405694, (Der 94-101119/12) 17. 3. 1994, Zablocki a další

US 5314902, 24. 5. 1994, Adams, S. P. a další

WO 9418162, 18. 8. 1994, Adams, S. P. a další
 WO 9419341, 1. 9. 1994, Tjoeng, F. S. a další
 US 5344837, (Der 94-285503/35), 6. 9. 1994, Zablocki, J. A. a
 další
 EP 614360, 14. 9. 1994, Bovy, P. R. a další
 WO 9420457, (Der 94-302907/37), 15. 9. 1994, Tjoeng, F. S. a
 další
 WO 9421602, (Der 94-316876/39), 29. 9. 1994, Tjoeng, F. S. a
 další
 WO 9422820, 13. 10. 1994, Abood, N. A. a další
 EP 630366, 28. 12. 1994, Bovy, P. R. a další
 US 5378727, 3. 1. 1995, Bovy, P. R. a další
 WO 95/06038, 2. 3. 1995, Bovy P.R. a další
 WO 93/08164, 29. 4. 1993, Bovy, P.R. a další
 K. F. Fok a další, Int. J. Peptide Prot. Res., 38, 124-130,
 1991, SAR of RGDY analogs.
 J. A. Zablocki a další J. Med. Chem. 35, 4914-4917, 1992, SAR

summary of guanidinoalkanoyl-Asp-Phe analogs.

Tjoeng, F. S.; Fok, K. F.; Zupec, M. E.; Garland, R. B.; Miya-
 no, M.; Panzer-Knodle, S.; King, L. W.; Taite, B. B.; Ni-
 cholson, N. S.; Feigen, L. P.; Adams, S. P., Peptide Mime-
 tics of the RGD Sequence, In Peptides, Chem. and Biol.
 Proc. 12th Amer. Peptide Symp., J. A. Smith and J. E. Ri-
 vier, Ed., ESCOM, Leiden, 1992; 752.

Nicholson, N.; Taite, B.; Panzer-Knodle, S.; Salyers, A.; Haas,
 N.; Szalony, J.; Zablocki, J.; Feigen, L.; Glenn, K.; Kel-
 ler, B.; Broschat, K.; Herin, M.; Jacqmin, P.; Lesne, M.,
 An Orally Active Glycoprotein [Ib/II] Antagonist-SC-54684,
 Thromb. Haem, 69, 975, 1993.

Smithkline Beecham Corporation

WO 91/07429, 30. 5. 1991, Ali, F. a další
 WO 92/07568, 14. 5. 1992, Callahan, J. F. a další
 WO 92/13552, 20. 8. 1992, Ali, F. a další
 WO 93100095, 7. 1. 1993, Bondinell, W. E. a další
 WO 93/09133, 13. 5. 1993, Callahan, J. F. a další

WO 94/12478, 9. 6.1994, Keenan, R. M. C. a další
WO 94/14775, 7. 7. 1994, Bondinell, W. E. a další
WO 94/22440, 13. 10. 1994, Callahan, J- F. a další
WO 94/14776, 7. 6. 1994, Bondinell, W. E. a další
WO 94/15913, 21. 6. 1994, Samanen, J. .
WO 94/29273, 22. 12. 1994, Samanen, J. .
WO 95/18619, 13. 6. 1995, Bondinell, W. E. a další
WO 96/06087, 29. 2. 1996, Kwon, C. a další
WO 96/00730, 11. 1. 1996, Ali, F. a další

Sumitomo Pharm. Co. Ltd

WO 9501336, 6. 6. 1994, Ikeda, Y. a další

Sumitomo Seiyaku KK

JP 06025290, (Der 94-077374/1 0), 1. 2. 1994.

Taisho Pharm. (Teijin, Ltd)

JP 05230009, (Der 93-317431/40), 24. 2. 1992.

JP 9235479, 24. 2. 1992.

WO 94/17804, 18. 8. 1994, Mizushima, Y.

EP 0634171, 18. 1. 1995, Mizushima, M.

Takeda

EP 0529858, 3. 4. 1993, H. Sugihara a další

EP 0606881, 20. 6. 1994.

EP 0614664, 14. 9. 1994, Miyake, A. a další

Tanabe

WO 89/07609, T. J. Lobl a další

WO 92/00995, 9. 6. 1991, T. J. Lobi a další

WO 93/08823, 6. 11. 1991, T. C. McKenzie.

CA 2087021, 10. 1. 1991, Lobl, T. J. a další

WO 92/08464, 15. 11. 1991, T. C. McKenzie a další

Telios / La Jolla Cancer Research

US 4578079, 22. 11. 1983, E. Ruoslahti, and M. Pierschbacher.

US 4614517, 17. 7. 1985, E. Ruoslahti, and M. Pierschbacher.
 US 4792,525, 17. 7. 1985, E. Ruoslahti, and M. Pierschbacher.
 US 4879237, (Der 90-154405/20) 24. 5. 1985.
 WO 91/15515, (Der 91-325173/44) 6. 4. 1990.
 US 5041380, 1991, E. Ruoslahti a M. Pierschbacher.
 WO 95/00544 5. 1. 1995, Craig, W. S. a další
 Cheng, S.; Craig, W. S.; Mullen, D.; Tschopp, J. F.; Dixon, D.;
 Pierschbacher, M. F.; Design and Synthesis of Novel Cyclic
 RGD-Containing Peptides as highly Potent and Selective In-
 tegrin α IIb β 3 Antagonists, J Medicin: Chem. 37, 1, 1994.
 Collen, D.; Lu, H. R.; Stassen, J.-M.; Vreys, I.; Yasuda, T.;
 Bunting, S.; Gold, H. K.; Antithrombotic Effects and Bleed-
 ing Time Prolongation with Synthetic Platelet GPIIb/IIIa
 Inhibitors in Animal Models of Platelet-Mediated Thrombo-
 sis, Thrombosis and Haemostasis, 71, 95, 1994.

Temple U.

WO 9409036, (Der 94-151248/18), 28. 4. 1994.

Terumo KK

JP 6279389, 4. 10. 1994, Obama, H. a další

Karl Thomae / Boehringer Ingelheim

EP 0483667, 6. 5. 1992, Himmelsbach, F. a další

EP 0496378, 22. 1. 1992, Himmelsbach, F. a další

EP 0503548, 16. 9. 1992, Himmelsbach, F. a další

AU A-86926/91, 7. 5. 1992, Himmelsbach, F. a další

EP 0528369, 24. 2. 1993, Austel, V. a další

EP 0537696, 21. 4. 1993, Linz, G. a další

DE 4124942, 28. 1. 1993, Himmelsbach, F. a další

DE 4129603, 11. 3. 1993, Pieper, H. a další

EP 0547517 A1, (Der 93-198544) 23. 6. 1993, Soyka, R. a další

EP 0567966, 3. 11. 1993, Himmelsbach, F. a další

EP 0567967, 3. 11. 1993, Weisenberger, J. a další

EP 0567968, 3. 11. 1993, Linz, G. a další

EP 0574808, 11. 6. 1993, Pieper, H. a další

Der 93-406657/51, Austel, V. a další

EP 587134, (Der 94-085077/1 1) 16. 3. 1994, Himmelsbach, F. a další

EP 589874, 6. 4. 1994, Grell, W. a další

(P534005), DE 4234295, 14. 4. 1994, Pieper, H. a další

EP 0592949, 20. 4. 1994, Pieper, H. D. a další

EP 0596326, 11. 5. 1994, Maier, R. a další

DE 4241632, 15. 6. 1994, Himmelsbach, F. a další

EP 0525629, 22. 7. 1992, Himmelsbach, F. a další

EP 0531883, 3. 9. 1992, Austel., V. a další

EP 0604800 A, 6. 6. 1994, Himmelsbach, F. a další

DE 4302051, (Der 94-235999/29) 28. 7. 1994.

EP 0608858 A, 3. 8. 1994, Linz, G. D. a další

DE 4304650, (Der 94-256165/32), 18. 8. 1994, Austel, V. a další

EP 611660, 24. 8. 1994, Austel, V. a další

EP 0612741, 21. 2. 1994, Himmelsbach, F. a další

DE 4305388, (Der 94-264904/33), 25. 8. 1994, Himmelsbach, F. a další

EP 612741, (Der 94-265886/33), 31. 8. 1994, Himmelsbach, F. a další

EP 0639575 A, 22. 2. 1995, Linz, G. a další

DE 4324580, 26. 1. 1995, Linz, G. a další

EP 0638553, 15. 2. 1995, Himmelsbach, F. a další

WO 95/24405, 14. 9. 1995, Himmelsbach, F. a další

WO 96/02514, 1. 2. 1996, Himmelsbach, F. a další

WO 96/02504, 1. 2. 1996, Himmelsbach F. a další

DE 4427838, 8. 2. 1996, Himmelsbach, F. a další

WO 96/05194, 22. 2. 1996, Himmelsbach, F. a další

DE 4431868, 14. 3. 1996, Pieper, H. a další

DE 4429079, 22. 2 1996, Himmelsbach, F. a další

F. Himmelsbach, V. Austel, G. Kruger, H. Pieper, H. Weisenberger, T. H. Muller a W. G. Eisert, na XII. Int. Symp. on Med. Chem. Basel, Book of Abstracts, 47, 1992.

V. Austel, W. Eisert, F. Himmelsbach, G. Kruger, G. Linz, T. Muller, H. Pieper a J. Weisenberger, Natl. Mtg. Amer. Chem. Soc. Book of Abstracts, Denver, Div. Med. Chem., 1993.

Muller, T. H.; Schurer, H.; Waldmann, L.; Bauer, E.; Himmelsbach, F.; Binder, K., Orally Active of BIBU 104, a Prodrug of the Non-peptide Fibrinogen Receptor Antagonist BIBU 52, in Mice and Monkeys, Thromb. Haem., 69, 975, 1993.

Univ. California

WO 94/14848, 7. 7. 1994, Zanetti, M.

Univ. New York

WO 94/00144, 29. 6. 1993, Ojima, I. a další

Yeda Res. and Dev. Co.

WO 93/09795, (Der 93-182236/22), Lido, O. a další

Zeneca

WO 9422834, 13. 10. 1994, Wayne, M. G. a další

WO 9422835, 13. 10. 1994, Wayne, M. G. a další

EP 632016, 4. 1. 1995, Brewster, A. G. a další

EP 632019, 4. 1. 1995, Brown, G., Shute, R. E.

EP 632020, 4. 1. 1995, Brown, G., Shute, R. E.

WO 95/00472, 5. 1. 1995, Brewster, A. G. a další

nebo

b) analoga chemických strukturních fragmentů ze skupiny, kterou tvoří antagonisté fibrinogenových receptorů následujících patentů:

Smithkline Beecham Corp.

WO 96/00574, 11. 1. 1996, Cousins, R.D. a další

Fujisawa Pharmaceutical Co.

WO 95/29907, 9. 11. 1995, Kawai, Y. a další

Eli Lilly



US 5 488 058, 30. 1. 1996, Palkowitz, A.D. a další

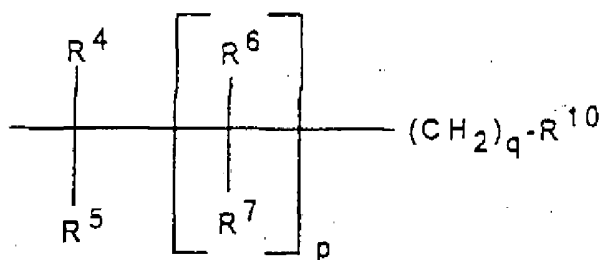
US 5 484 798, 16. 1. 1996, Bryant, H.U. a další

nebo E

znamená chemický strukturní fragment, který lze z fragmentů z výše uvedených patentových přihlášek a publikací odvodit;

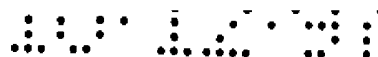
F je stejný jako D;

G je



R^2 a R^3 jsou nezávisle H nebo alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku popřípadě substituovaná jedním nebo několika atomy fluoru, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 12 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina, přičemž cykloalkyl obsahuje 3 až 12 atomů uhlíku a alkyl obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 5 až 14 atomů uhlíku, arylalkylová skupina, přičemž aryl obsahuje 5 až 14 atomů uhlíku a alkyl 1 až 8 atomů uhlíku, $R^8OC(O)R^9$, $R^8R^8NC(O)R^9$, $R^8C(O)R^9$,

R^4 , R^5 , R^6 a R^7 jsou nezávisle H, fluor, OH, alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 14 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina, přičemž cykloalkyl obsahuje 3 až 14 atomů uhlíku a alkyl obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku, R^8OR^9 , R^8SR^9 , $R^8CO_2R^9$, $R^8OC(O)R^9$, R^8 -aryl- R^9 , přičemž arylová skupina obsahuje 5 až 14 atomů uhlíku, $R^8N(R^2)R^9$, $R^8R^8NR^9$, $R^8N(R^2)C(O)OR^9$, $R^8S(O)_nN(R^2)R^9$, $R^8OC(O)N(R^2)R^9$, $R^8C(O)N(R^2)R^9$, $R^8N(R^2)C(O)N(R^2)R^9$, $R^8N(R^2)S(O)_nN(R^2)R^9$, $R^8S(O)_nR^9$, $R^8SC(O)N(R^2)R^9$, $R^8C(O)R^9$, $R^8N(R^2)C(O)R^9$, $R^8N(R^2)S(O)_nR^9$;



R^8 je H, alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 14 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina, přičemž cykloalkyl obsahuje 3 až 14 atomů uhlíku a alkyl obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 5 až 14 atomů uhlíku, arylalkylová skupina, přičemž aryl obsahuje 5 až 14 atomů uhlíku a alkyl 1 až 8 atomů uhlíku, přičemž jsou alkylové zbytky popřípadě substituovány jedním nebo několika atomy fluoru;

R^9 je přímá vazba nebo alkandiylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku;

R^{10} je $C(O)R^{11}$, $C(S)R^{11}$, $S(O)_nR^{11}$, $P(O)(R^{11})_n$ nebo čtyř až osmičlenný nasycený nebo nenasycený heterocyklus obsahující 1, 2, 3 nebo 4 heteroatomy ze skupiny, kterou tvoří N, O, S, např. tetrazolylová skupina, imidazolylová skupina, pyrazolylová skupina, oxazolyl a tiadiazolylové skupiny;

R^{11} je OH, alkoxylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylalkoxylová skupina, přičemž aryl obsahuje 5 až 14 atomů uhlíku a alkyl obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku, aryloxyskupina obsahující 5 až 14 atomů uhlíku, alkylkarbonyloxyalkoxyskupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku a alkoxyloxy 1 až 4 atomy uhlíku, arylalkylkarbonyloxykupina, přičemž aryl obsahuje 5 až 14 atomů uhlíku a alkyl 1 až 8 atomů uhlíku, alkoxylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, NH_2 , mono- nebo dialkylaminoskupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku, arylalkylaminoskupina, přičemž arylová skupina obsahuje 5 až 14 a alkylová 1 až 8 atomů uhlíku, dialkylaminokarbonylmetoxyloxykupina obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, aryldialkylaminokarbonylmetoxyloxykupina, přičemž aryl obsahuje 5 až 14 atomů uhlíku a alkyl 1 až 8 atomů uhlíku, nebo arylaminoskupina obsahující v arylové části 5 až 14 atomů uhlíku nebo zbytek L- nebo D-aminokyseliny;

R^{12} , R^{13} , R^{14} a R^{15} jsou nezávisle H, alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku popřípadě substituovaná jedním nebo

několika atomů fluoru, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 12 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina, přičemž cykloalkyl obsahuje 3 až 12 a alkyl 1 až 8 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 5 až 14 atomů uhlíku, arylalkylová skupina, přičemž aryl obsahuje 5 až 14 a alkyl 1 až 8 atomů uhlíku, H_2N , R^9ONR^9 , R^9OR^9 , $R^9OC(O)R^9$, $R^8R^8NR^9$, R^8 -aryl- R^9 , přičemž aryl obsahuje 5 až 14 atomů uhlíku, HO-alkyl- $N(R^2)R^9$, přičemž alkyl obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku, $R^8N(R^2)C(O)R^9$, $R^8C(O)N(R^2)R^9$, $R^8C(O)R^9$, $R^2R^3N-C(=NR^2)-NR^2$, $R^2R^3N-C(=NR^2)$, $=O$, $=S$; přičemž sousední dva substituenty R^{12} až R^{15} mohou dále dohromady tvořit skupinu $-OCH_2O-$, skupinu $-OCH_2CH_2O-$, skupinu $-OC(CH_3)_2O-$;

Y je NR^2 , O nebo S;

n je 1 nebo 2;

p a q jsou nezávisle 0 nebo 1;

ve všech svých stereoizomerních formách a směsích o všech poměrech a jejich fyziologicky upotřebitelné soli, přičemž E je

a) šestičlenný aromatický kruh, který může obsahovat až 4 atomy dusíku a může být substituován 1 až 4 stejnými nebo různými libovolnými substituenty nebo

b) 4-metyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1-H-1,4-benzodiazepin.

Templátem (chemickým strukturním fragmentem) ze skupiny antagonistů fibrinogenových receptorů se rozumí střední část molekuly (antagonisty fibrinogenového receptoru), na kterou se v případě antagonistů fibrinogenových receptorů přes spojovací část váže jedna bázičká a jedna kyselá skupina, které jsou popřípadě v chráněné (pro-aktivní) formě.

U antagonistů fibrinogenových receptorů bázičká skupina obecně obsahuje dusík. Např. se jedná o amidin nebo guanidin. Kyselou



skupinou je obecně karboxylová skupina. Uvedené skupiny jsou popřípadě v chráněné formě.

Antagonistou fibrinogenových receptorů je účinná látka, která inhibuje vazbu fibrinogenu na GPIIb/IIIa receptory krevních destiček.

Antagonista fibrinogenového receptoru se skládá ze střední části (templátu), na který jsou přes spojovací skupinu navázány jedna bázecká a jedna kyselá skupina, které jsou popřípadě v chráněné (proaktivní) formě.

Alkylové zbytky mohou být lineární nebo rozvětvené. To platí i pro jiné substituenty jako alkoxylové, alkoxykarbonylové nebo arylalkylové skupiny. Příklady vhodných alkylových skupin obsahujících 1 až 10 atomů uhlíku jsou: metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, pentylová skupina, hexylová skupina, heptylová skupina, oktylová skupina, decylová skupina, isopropylová skupina, isopentylová skupina, neopentylová skupina, isohexylová skupina, 3-metylpentylová skupina, 2,3,5-trimethylhexylová skupina, sek.butylová skupina, terc.pentylová skupina. Výhodné alkylové zbytky jsou metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina, butylová skupina, isobutylová skupina, sek.butyl a terc.butyl.

Lineární nebo rozvětvené mohou být i alkenylové a alkinylové zbytky. Příklady alkenylových skupin jsou vinylová skupina, 1-propenylová skupina, allylová skupina, butenylová skupina, 3-metyl-2-butenylová skupina, příklady alkinylových skupin jsou etinylová skupina, 1-propinyl nebo propargyl.

Cykloalkylové zbytky mohou být monocyklické nebo polycyklické např. bicyklické nebo tricyklické. Příklady monocyklických cykloalkylových skupin jsou cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, cykloheptylová skupina, cyklooktyl a cyklododecylová skupina, které

mohou být zároveň substituovány alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku. Příklady substituovaných cykloalkylových skupin jsou 4-metylcyklohexyl a 2,3-dimetylcyklopentyl.

Příklady základních monocyklických cykloalkylových skupin obsahujících 10 až 14 atomů uhlíku v R^4 , R^5 , R^6 a R^7 jsou cyklodekan a cyklododekan.

Bicyklické a tricyklické cykloalkylové skupiny mohou být buď nešstituované, nebo v libovolné vhodné poloze substituované jednou nebo několika oxoskupinami a/nebo jednou nebo několika různými alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku jako jsou metylová nebo isopropylová skupina. Výhodná je metylová skupina. Volná vazba (místo napojení) se může nacházet v libovolné pozici bicyklického nebo tricyklického zbytku molekuly. Zbytek může být navázán i přes můstkový atom nebo můstek. Volná vazba se může nacházet i v libovolné stereochemické např. exo-nebo-endo-pozici.

Příkladem bicyklického systému je dekalin (dekahydronaftalen), příkladem systému s oxoskupinou 2-dekanon.

Příkladem základních bicyklických kruhových systémů jsou norbornan (= bicyklo[2,2,1]heptan), bicyklo[2,2,2]oktan a bicyklo[3,2,1]oktan. Příkladem systému substituovaného oxoskupinou je kafr (= 1,7,7-trimetyl-2-oxobicyklo[2,2,1]heptan).

Příklady základních tricyklických systémů jsou twistan (=tricyklo[4,4,0,0^{3,8}]dekan, adamantan (=tricyklo[3,3,1,1^{3,7}]dekan), noradamantan (=tricyklo[3,3,1,0^{3,7}]nonan), tricyklo[2,2,1,0^{2,6}]heptan, tricyklo[5,3,2,0^{4,9}]dodekan, tricyklo-[5,4,0,0^{2,9}]undekan nebo tricyklo[5,5,1,0^{3,11}]tridekan.

Příklady základních tricyklických cykloalkylových skupin obsahující 10 až 14 atomů uhlíku v R^4 , R^5 , R^6 , R^7 jsou twistan (=tricyklo[4,4,0,0^{3,8}]dekan, adamantan (=tricyklo[3,3,1,1^{3,7}]nonan), tricyklo[5,3,2,0^{4,9}]dodekan, tricyklo[5,4,0,0^{2,9}]undekan a tricyklo[5,5,1,0^{3,11}]tridekan.



Halogen znamená fluor, chlor, brom a jod.

Příklady šestičlenných aromatických systémů jsou fenylová skupina, pyridylová skupina, pyridazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina, 1,3,5-triazinylová skupina, 1,2,4-triazinylová skupina, 1,2,3-triazinyl a tetrazinyl.

Příklady arylových skupin jsou fenylová skupina, naftylová skupina, bifenylylová skupina, antryl a fluorenylová skupina, přičemž výhodné jsou 1-naftylová skupina, 2-naftyl a zejména fenyl. Arylové zbytky, zejména fenylová skupina, mohou být substituovány jedním nebo několika, s výhodou jedním, dvěma nebo třemi zbytky ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, zejména alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, zejména alkoxylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogen jako fluor, chlor a brom, nitroskupina, aminoskupina, trifluormetylová skupina, hydroxyskupina, metylendioxykupina, skupina $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, skupina $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$, kyanoskupina, hydroxykarbonylová skupina, aminokarbonylová skupina, alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylová skupina, fenoxyskupina, benzylová skupina, benzyloxyskupina, $(\text{R}^{17}\text{O})_2\text{P}(\text{O})$, $(\text{R}^{17}\text{O})_2\text{P}(\text{O})-\text{O}-$ a tetrazolylová skupina, přičemž R^{17} znamená H, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, arylovou skupinu obsahující 6 až 14 atomů uhlíku a arylalkylovou skupinu, přičemž arylová skupina obsahuje 6 až 14 atomů uhlíku a alkylová skupina 1 až 8 atomů uhlíku.

U monosubstituovaných fenylových zbytků se substituent nachází v poloze 2, 3 nebo 4, s výhodou v poloze 3 a 4. Pokud je fenyl substituován dvojnásobně, nese substituenty v polohách 1,2; 1,3 nebo 1,4. Výhodná kombinace je 3,4 vůči místu připojení ke zbytku struktury.

Arylové skupiny dále tvoří mono- nebo polycyklické aromatické systémy, přičemž může být 1 až 5 atomů uhlíku nahrazeno 1 až 5 heteroatomy, např. 2-pyridylová skupina, 3-pyridylová skupina, 4-pyridylová skupina, pyrrolylová skupina, furylová skupina,



tienylová skupina, imidazolylová skupina, pyrazolylová skupina, oxazolylová skupina, isoxazolylová skupina, tiazolylová skupina, isotiazolylová skupina, tetrazolylová skupina, pyridylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, indolylová skupina, isoindolylová skupina, indazolylová skupina, ftalazinylová skupina, chinolylová skupina, isochinolylová skupina, chinoxalinylová skupina, chinazolinyllová skupina, cinnolinylová skupina, β -karbolinyl a benz-anelované, cyklopenta-, cyklohexa- a cyklohepta-anelované deriváty těchto skupin. Uvedené heterocykly mohou být substituovány stejnými substituenty jako výše uvedené karbocyklické arylsystémy.

Zejména výhodné jsou mono- a bicyklické aromatické systémy s 1 až 3 heteroatomy ze skupiny, kterou tvoří N, O a S, a 1 až 3 substituenty ze skupiny, kterou tvoří alkylové zbytky obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxylové zbytky obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, F, Cl, NO₂, NH₂, CF₃, OH, alkoxykarbonylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylová skupina, fenoxyskupina, benzyloxyskupina a benzylová skupina.

Zejména výhodné jsou mono- a bicyklické aromatické 5- až 10-členné systémy s 1 až 3 heteroatomy ze skupiny, kterou tvoří N, O a S, a 1 až 2 substituenty ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylová skupina, fenoxyskupina, benzyl a benzyloxyskupina.

Uvedené L- nebo D-aminokyseliny jsou přírodní nebo umělé. Výhodné jsou α -aminokyseliny. Jejich příklady jsou (viz. Houben-Weylova skupina, Methoden der organischen Chemie, svazek XV/1 a 2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974):

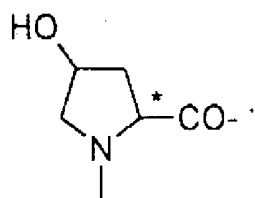
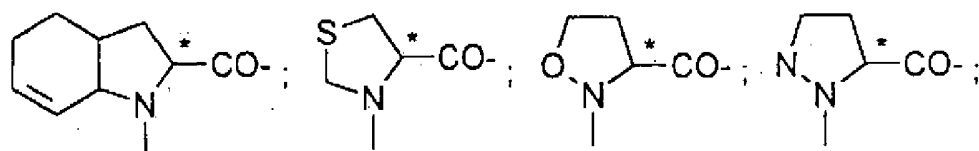
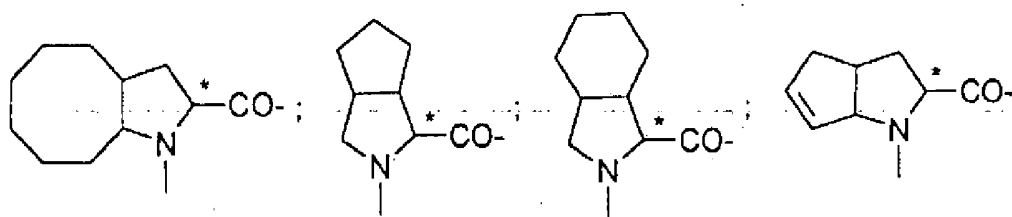
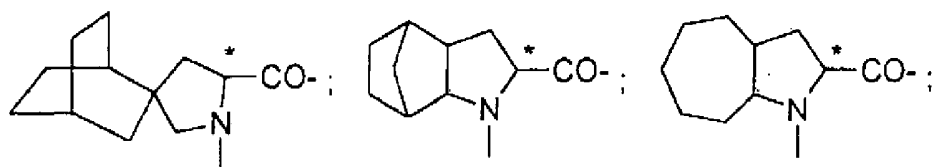
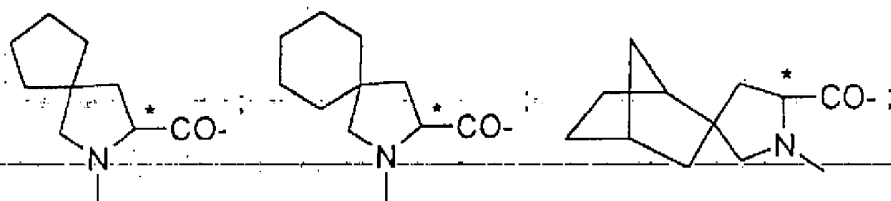
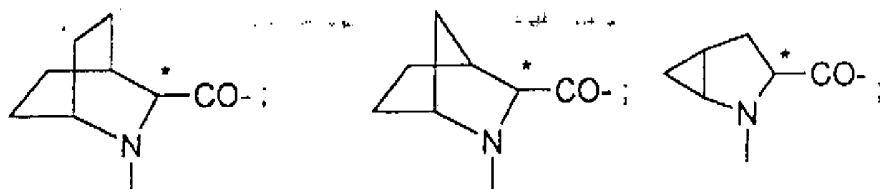
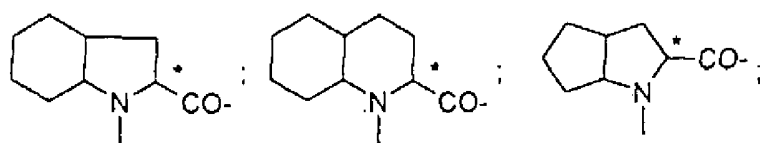
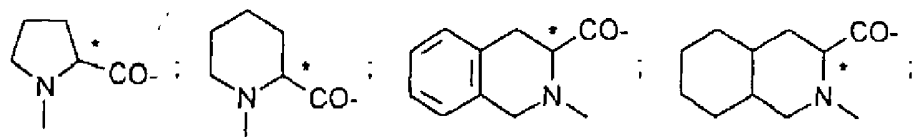
Aad, Abu, γ Abu, ABz, 2ABz, ϵ Aca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib, β Aib, Ala, Δ Ala, β Ala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, (CYS)₂, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu,



hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys, β Lys, Δ Lys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, Δ Pro, Pse, Pya, Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, β Thi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, terc.butylglycin (Tbg), neopentylglycin (Npg), cyklohexylglycin (Chg), cyklohexylalanin (Cha), 2-thienylalanin (Thia), 2,2-difenylaminoctová kyselina, 2-(p-tolyl)-2-fenylaminoctová kyselina, 2-(p-chlorfenyl)aminoctová kyselina;

a dále:

pyrrolidin-2-karboxylová kyselina; piperidin-2-karboxylová kyselina; 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylová kyselina; dekahydroisochinolin-3-karboxylová kyselina; oktahydroindol-2-karboxylová kyselina; dekahydrochinolin-2-karboxylová kyselina; oktahydrocyklopenta[b]pyrrol-2-karboxylová kyselina; 2-azabicyklo[2,2,2]oktan-3-karboxylová kyselina; 2-azabicyklo[2,2,1]-heptan-3-karboxylová kyselina; 2-azabicyklo[3,1,0]hexan-3-karboxylová kyselina; 2-azaspiro-[4,4]nonan-3-karboxylová kyselina; 2-azaspiro[4,5]dekan-3-karboxylová kyselina; spiro(bi-cyklo[2,2,1]heptan)-2,3-pyrrolidin-5-karboxylová kyselina; spiro(bicyklo[2,2,2]oktan)-2,3-pyrrolidin-5-karboxylová kyselina; 2-azatricyklo[4,3,0,1⁶⁻⁹]dekan-3-karboxylová kyselina; dekahydrocyklohepta[b]pyrrol-2-karboxylová kyselina; dekahydrocyklookta[c]pyrrol-2-karboxylová kyselina; oktahydrocyklopenta[c]pyrrol-2-karboxylová kyselina; oktahydroisoindol-1-karboxylová kyselina; 2,3,3a,4,6a-hexahydrocyklopenta[b]pyrrol-2-karboxylová kyselina; 2,3,3a,4,5,7a-hexahydroindol-2-karboxylová kyselina; tetrahydrothiazol-4-karboxylová kyselina; isoxazolidin-3-karboxylová kyselina; pyrazolidin-3-karboxylová kyselina, hydroxypyrrrolidin-2-karboxylová kyselina; přičemž všechny která mohou být substituované (viz. následující vzorce):





Výše uvedené zbytky základních heterocyklů jsou známé např. z US-A-4,344,949; US-A 4,374,847, US-A 4,350,704; EP-A 29,488; EP-A 31,741; EP-A 46,953; EP-A 49,605; EP-A 49,658; EP-A 50,800; EP-A 51,020; EP-A 52,870; EP-A 79,022; EP-A 84,164; EP-A 89,637; EP-A 90,341 I- EP-A 90,362; EP-A 105,102; EP-A 109,020; EP-A 11 1,873; EP-A 271,865 a EP-A 344,682.

Aminokyseliny jsou s výhodou ve formě esterů a amidů ze skupiny, kterou tvoří metylester, etylester, isopropylester, isobutylester, terc.butylester, benzylester, primární amid, etylamid, semikarbazid a ω -aminoalkylamid, přičemž alkylová skupina obsahuje 2 až 8 atomů uhlíku.

Funkční skupiny aminokyselin jsou s výhodou chráněné. Vhodné chránicí skupiny pro uretanové a karboxylové zbytky a zbytky v postranních řetězcích jsou popsány v Hubbuch, Kontakte (Merck) 1979, 3, str. 14-23 a Bullésbach, Kontakte (Merck) 1980, 1, str. 23-35. Zejména vhodné jsou: Aloc, Pyoc, Fmoc, Tcboc, Z, Boc, Ddz, Bpoc, Adoc, Msc, Moc, Z(NO₂), Z(Hal_n), Bobz, lboc, Adpoc, Mboc, Acm, terc.butyllová skupina, OBzl, ONbzl, OMbzl, Bzf, Mob, Pic a Trt.

Fyziologicky upotřebitelné soli sloučenin obecného vzorce I jsou zejména farmaceutické a netoxické soli. Tyto soli mají vzorec analogický obecnému vzorci I, ale jejich kyselá skupina (např. karboxylové) tvoří soli alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin ze skupiny, kterou tvoří Na, K, Mg a Ca, nebo soli fyziologicky vhodných organických aminů ze skupiny, kterou tvoří triethylamin, etanolamin a tris-(2-hydroxyetyl)amin. Sloučeniny obecného vzorce I, které obsahují bázičké aminoskupiny, amidinoskupiny nebo guanidinoskupiny vytváří soli s anorganickými kyselinami ze skupiny, kterou tvoří kyselina chlorovodíková, sírová a fosforečná, a organickými karboxylovými nebo sulfonovými kyselinami ze skupiny, kterou tvoří kyselina octová, citrónová, benzoová, maleinová, fumarová, vinná, mléčná, metansulfonová a p-toluensulfonová.



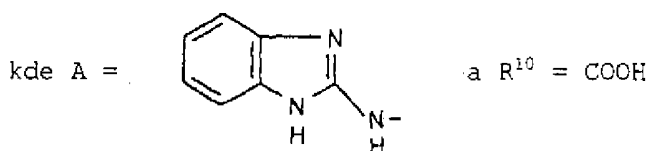
Sloučeniny obecného vzorce I v souladu s předkládaným vynálezem mohou obsahovat chirální centra, která mají vzájemně nezávislou absolutní konfiguraci R nebo S. Sloučenin se proto vyskytují ve formě opticky čistého enantiomeru nebo diastereomeru nebo ve formě jejich směsí s různým obsahem jednotlivých izomerů. Předkládaný vynález zahrnuje všechny uvedené formy.

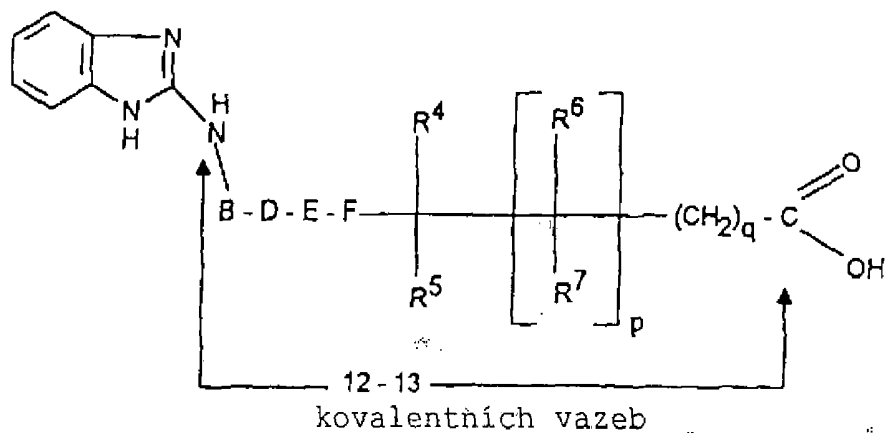
Sloučeniny obecného vzorce I v souladu s předkládaným vynálezem mohou tvořit E a Z izomery a jejich směsi. Vynález zahrnuje všechny uvedené formy. Diastereomery včetně E/Z izomerů lze chromatograficky rozdělit. Racemáty lze rozdělit na jednotlivé enantiomery chromatografií na chirální fázi nebo známými metodami jejich štěpení.

Sloučeniny obecného vzorce I v souladu s předkládaným vynálezem mohou obsahovat pohyblivé atomy vodíku, a proto se vyskytují v různých tautomerních formách. Předkládaný vynález zahrnuje všechny uvedené tautomery.

Výhodné v souladu s předkládaným vynálezem jsou sloučeniny obecného vzorce I, které působí jako selektivní antagonisté vitronektinových receptorů, tzn. jsou účinnějšími inhibitory vitronektinových receptorů než fibrinogenových receptorů.

Zejména výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, které působí jako selektivní antagonisté vitronektinových receptorů a mezi R^{10} a prvním atomem dusíku skupiny A mají 12 až 13 kovalentních vazeb (počítáno nejkratší cestou). Viz. následující příklad,



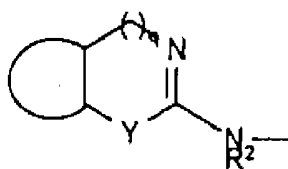


Výhodné jsou dále sloučeniny obecného vzorce I, přičemž je R^4 , R^5 , R^6 a R^7 lipofilní zbytek.

Příklady lipofilních zbytků R^4 , R^5 , R^6 a R^7 jsou neopentylová skupina, cyklohexylová skupina, adamantylová skupina, cyklohexylalkylová skupina, přičemž alkylová skupina obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku, adamantylalkylová skupina, přičemž alkylová skupina obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku, fenylová skupina, naftyllová skupina, fenylalkylová skupina, přičemž alkylová skupina obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku, naftylalkylová skupina, přičemž alkylová skupina obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku, cyklohexylmetylkarbonylaminoskupina, 1-adamantylmetyloxykarbonylaminoskupina a benzyloxykarbonylaminoskupina resp. obecné zbytky, přičemž je R^8 neopentylová skupina, cyklohexylová skupina, adamantylová skupina, cyklohexylalkylová skupina, přičemž alkylová skupina obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku, adamantylalkylová skupina, přičemž alkylová skupina obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku, fenylová skupina, naftyl a fenylalkylová skupina, přičemž alkylová skupina obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku.

Výhodné jsou dále sloučeniny obecného vzorce I, přičemž

A je



kde



je



pěti až desetičlenný mono- nebo polycyklický aromatický nebo nearomatický kruhový systém, který obsahuje 1 až 4 heteroatomy ze skupiny, kterou tvoří N, O, S, a který může být substituován jedním nebo několika substituenty ze skupiny, kterou tvoří R^{12} , R^{13} , R^{14} a R^{15} ;

B je přímá vazba, alkandiylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylenová skupina obsahující 5 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylenová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, skupina $-C\equiv C-$, skupina $-NR^2-$, skupina $-NR^2-C(O)-$, skupina $-NR^2-C(O)-NR^2-$, skupina $-NR^2-S(O)-$, skupina $-NR^2-S(O)_2-$, skupina $-O-$ a skupina $-CR^2=CR^3-$, které mohou být substituované vždy jedním nebo dvěma alkyly obsahujícími 1 až 6 atomů uhlíku;

D je přímá vazba, alkandiylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylenová skupina obsahující 5 až 8 atomů uhlíku, skupina $-O-$, skupina $-NR^2-$, skupina $-CO=NR^2-$, skupina $-NR^2-CO-$, skupina $-NR^2-C(O)-NR^2-$, skupina $-OC(O)-$, skupina $-C(O)O-$, skupina $-S(O)_2-$, skupina $-S(O)_2-NR^2-$, skupina $-NR^2-S(O)_2-$, skupina $-S-$, skupina $-CR^2=CR^3-$ a skupina $-C\equiv C-$, které mohou být substituované jedním nebo dvěma alkyly obsahujícími 1 až 8 atomů uhlíku, skupinou $-CR^2=CR^3-$ nebo arylovou skupinou obsahující 5 až 6 atomů uhlíku přičemž, pokud B je přímá vazba, D nemůže být skupina $-CO-NR^2-$, skupina $-C(O)O-$, skupina $-S(O)_2-$, skupina $-S(O)_2-NR^2-$;

E je chemický strukturní fragment ze skupiny, kterou tvoří antagonisté fibrinogenových receptorů uvedení v následujících patentech a publikacích:

US 5 250 679, 5. 10, 1993, Blackburn, B.K. a další

US 5 403 836, 4. 4. 1995, Blackburn, B.K. a další

US 5 565 449, 15. 10. 1996, Blackburn, B-K. a další

WO 93/08174, 15. 10. 1991, Blackburn, B.K. a další

WO 95/04057, 9. 2. 1995, Blackburn, B. K. a další

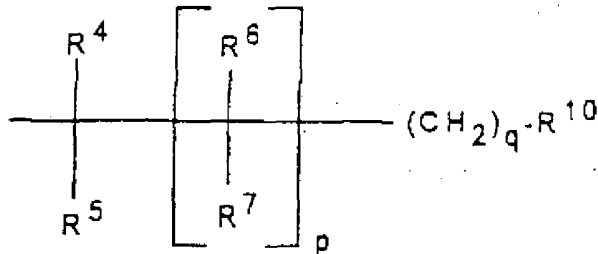
EP 0 655 439, 9. 11. 1994, Denney, M. L. a další



WO 94118981, 1. 9. 1994, Claremon, D.A. a další
 WO 94/08962, 28. 4. 1994, Harmann, G. D. a další
 EP 0 668 278, 14. 2. 1995, Juraszyk, H. a další
 WO 94/12478, 9. 6. 1994, Kennan, E. Mc. C. a další

F je stejný jako D;

G je



R^2 a R^3 jsou nezávisle H nebo alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, která může být substituovaná jedním nebo několika atomy fluoru, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina, přičemž cykloalkyl obsahuje 3 až 8 atomů uhlíku a alkyl obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 5 až 12 atomů uhlíku, arylalkylová skupina, přičemž aryl obsahuje 5 až 12 atomů uhlíku a alkyl 1 až 6 atomů uhlíku, skupina $R^8\text{OC(O)}R^9$, skupina $R^8R^9\text{NC(O)}R^9$, skupina $R^8\text{C(O)}R^9$;

R^4 , R^5 , R^6 a R^7 jsou nezávisle H, fluor, OH, alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 5 až 14 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina, přičemž cykloalkyl obsahuje 5 až 14 atomů uhlíku a alkyl obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku, skupina $R^8\text{OR}^9$, skupina $R^8\text{SR}^9$, skupina $R^8\text{CO}_2R^9$, skupina $R^8\text{OC(O)}R^9$, skupina R^8 -aryl- R^9 , přičemž arylová skupina obsahuje 5 až 14 atomů uhlíku, skupina $R^8\text{N}(R^2)R^9$, skupina $R^8R^9\text{NR}^9$, skupina $R^8\text{N}(R^2)\text{C(O)}\text{OR}^9$, skupina $R^8\text{S(O)}_n\text{N}(R^2)R^9$, skupina $R^8\text{OC(O)}\text{N}(R^2)R^9$, skupina $R^8\text{C(O)}\text{N}(R^2)R^9$, skupina $R^8\text{N}(R^2)\text{C(O)}\text{N}(R^2)R^9$, skupina $R^8\text{N}(R^2)\text{S(O)}_n\text{N}(R^2)R^9$, skupina

cykloalkyl obsahuje 3 až 8 a alkyl 1 až 6 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 5 až 12 atomů uhlíku, arylalkylová skupina, přičemž aryl obsahuje 5 až 12 a alkyl 1 až 6 atomů uhlíku, H_2N , skupina R^8ONR^9 , skupina R^8OR^9 , skupina $R^8OC(O)R^9$, skupina R^8 -aryl- R^9 , přičemž aryl obsahuje 5 až 12 atomů uhlíku, skupina $R^8R^9NR^9$, HO-alkyl- $N(R^2)R^9$, přičemž alkyl obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku, skupina $R^8N(R^2)C(O)R^9$, skupina $R^8C(O)N(R^2)R^9$, skupina $R^8C(O)R^9$, skupina $R^2R^3N-C(=NR^2)-NR^2$, skupina $R^2R^3N-C(=NR^2)$, skupina $=O$, skupina $=S$; přičemž sousední dva substituenty R^{12} až R^{15} mohou dále dohromady tvořit skupinu $-OCH_2O-$, skupinu $-OCH_2CH_2O-$, skupinu $-OC(CH_3)_2O-$;

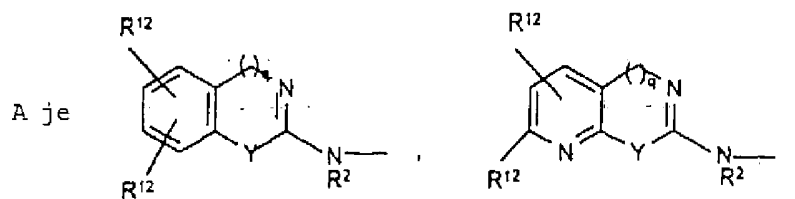
Y je NR^2 , O nebo S;

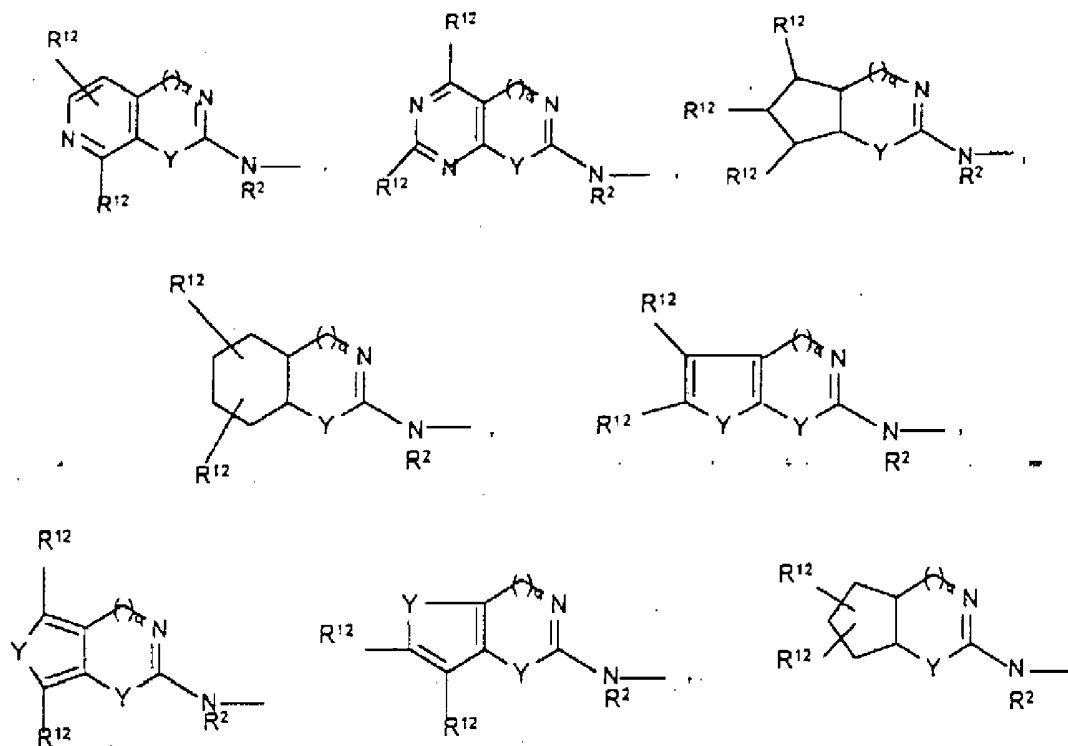
n je 1 nebo 2;

p a q jsou nezávisle 0 nebo 1;

ve všech svých stereoizomerních formách a směsích o všech poměrech a jejich fyziologicky upotřebitelné soli.

Zejména výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, přičemž

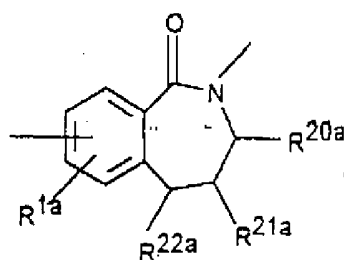
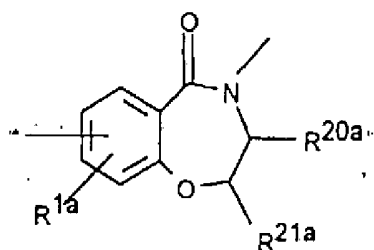
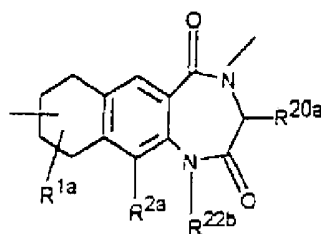
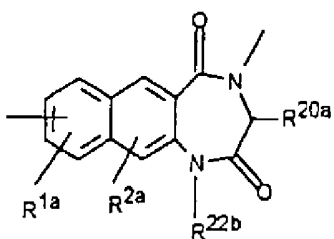
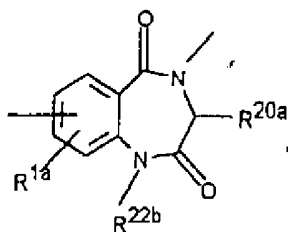




B je přímá vazba, alkandyllová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylenová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylenová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku, skupina $-C\equiv C-$, skupina $-NR^2-$, skupina $-NR^2-C(O)-$, skupina $-NR^2-S(O)_2-$, skupina $-O-$, skupina $-CR^2=CR^3-$, které mohou být substituované vždy jedním nebo dvěma alkyly obsahujícími 1 až 6 atomů uhlíku;

D je přímá vazba, alkandyllová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylenová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku, skupina $-O-$, skupina $-NR^2-$, skupina $-NR^2-CO-$, skupina $-CO-NR^2-$, skupina $-NR^2-C(O)-NR^2-$, skupina $-OC(O)-$, skupina $-S(O)_2-NR^2-$, skupina $-NR^2-S(O)_2-$ a skupina $-CR^2=CR^3-$, které mohou být substituované jedním nebo dvěma alkyly obsahujícími 1 až 6 atomů uhlíku, přičemž, pokud B je přímá vazba, D nemůže být skupina $-CO-NR^2-$, skupina $-S(O)_2-NR^2-$;

E je a) chemický strukturní fragment ze skupiny, kterou tvoří antagonisté fibrinogenových receptorů uvedení ve WO 93/08174, US 5 250 679, US 5 403 836, US 5 565 449, a to:



příčemž R^{1a} , R^{2a} , R^{20a} , R^{21a} , R^{22a} mají význam jako R^1 , R^2 , R^{20} , R^{21} a R^{22} v US 5,403,836, oddíl 249, řádky 9-22; oddíl 252, řádek 66 až oddíl 253, řádek 68, a tedy:

R^{1a} a R^{2a} jsou nezávisle jedna až tři skupiny ze skupiny, kterou tvoří vodík, halogen, kyanoskupina, karboxamid skupina, karbamoyloxyskupina, formyloxyskupina, formylová skupina, azidoskupina, nitroskupina, ureidoskupina, tioureidoskupina, hydroxyskupina, merkaptoskupina, sulfonamid skupina nebo případně substituovaný zbytek ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 2 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 3 až 12 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 12 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, arylalkylová skupina, přičemž arylová skupina obsahuje 6 až 10 a alkylová 1 až 8 atomů uhlíku, alkyloxyskupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, aryloxyskupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku a acylaminoskupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, přičemž tyto substituenty jsou představovány zbytkem ze skupiny, kterou tvoří halogen, kyanoskupina, azidoskupina, nitroskupina, hydroxyskupina, merkaptoskupina, sulfonami-

doskupina, ureidoskupina, tioureido-skupina, karboxami-
doskupina, karbamoyloxyskupina, formyloxyskupina, for-
mylová skupina, alkoxylová skupina obsahující 1 až 4
atomy uhlíku, fenyl a fenoxy-skupina;

R^{20a} je vodík, halogen (fluor, chlor, brom, jod), alkoxylová
skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylová skupi-
na obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylová skupina,
benzyl nebo halogenalkylová skupina obsahující 1 až 4
atomy uhlíku,

R^{21a} a R^{22a} jsou nezávisle:

1. vodík;
2. alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku
3. arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku
4. cykloalkylová skupina obsahující 3 až 14 atomů uhlíku ,
5. alkylarylová skupina, přičemž alkylová skupina obsahuje 1 až
12 a arylová 6 až 14 atomů uhlíku
6. alkylcykloalkylová skupina, přičemž alkylová skupina obsahu-
je 1 až 12 atomů uhlíku a cykloalkylová 3 až 14 atomů uhlíku,

přičemž zbytky 2. až 6. mohou být substituovány jedním nebo ně-
kolika substituenty ze skupiny, kterou tvoří halogen (fluor,
chlor, brom, jod); nitroskupina; hydroxyl; karboxyl; tetrazol;
hydroxamát; sulfonamid; trifluorimid; fosfonát; alkylová skupi-
na obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; arylová skupina obsahující 6
až 14 atomů uhlíku; benzyl; cykloalkylová skupina obsahující 3
až 14 atomů uhlíku ; COR^{24a}; CONR²⁵R²⁶; přičemž

R^{24a} je zbytek ze skupiny, kterou tvoří alkoxylová skupina
obsahující 1 až 8 atomů uhlíku; alkenoxyskupina obsahu-
jící 3 až 12 atomů uhlíku ; aryloxyskupina skupina ob-
sahující 6 až 12 atomů uhlíku ; dialkylaminoalko-
xy-skupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 8 a alkoxy 1
až 8 atomů uhlíku ; acylaminoalkoxyskupina, přičemž al-
koxy obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku, jako např. acetyla-
minoetoxyskupina, nikotinoylaminoetoxyskupina, sukcin-
amidetoxy-skupina a pivaloyltoxy-skupina;



arylalkoxyskupina, přičemž alkoxy obsahuje 1 až 8 a aryl obsahuje 6 až 12 atomů uhlíku, přičemž arylová část může být substituována jedním až třemi substituenty ze skupiny, kterou tvoří nitroskupina, halogen, alkokyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, hydroxylová skupina, hydroxyalkoxyskupina obsahující 2 až 8 atomů uhlíku a dihydroxyalkoxyskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku;

R^{25} a R^{26} jsou nezávisle vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, alkylarylová skupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 6 a aryl 6 až 10 atomů uhlíku; nebo

R^{25} a R^{26} spolu dohromady tvoří trimetylen-, tetrametylen-, pentametylen- nebo 3-oxopentametylenskupinu;

7. Q^2-L^3 , přičemž

Q^2 je vodík nebo Q^1 ;

L^3 je chemická vazba, L^1 nebo L^2 ;

Q^1 je substituovaný nebo nesubstituovaný, kladně nabitý, dusíkatý zbytek;

L^1 je dvojbazný zbytek, který obsahuje 3 až 9 metylenových skupin, ze kterých je 1 až 9 nahrazeno jedním nebo několika zbytky ze skupiny, kterou tvoří alkenové zbytky, alkinové zbytky, arylové zbytky a funkční skupiny obsahující heteroatomy N, O nebo S;

L^2 je substituovaný dvojbazný zbytek;

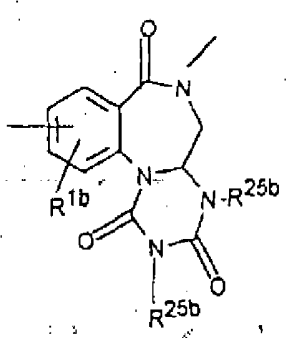
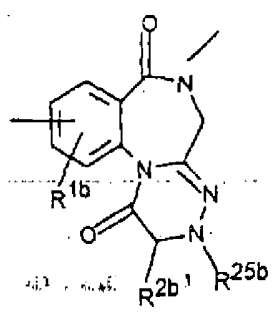
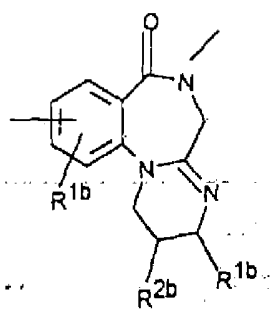
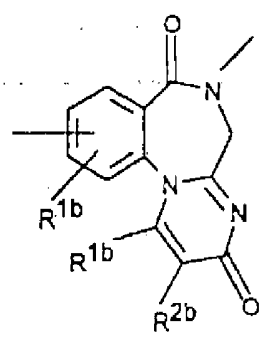
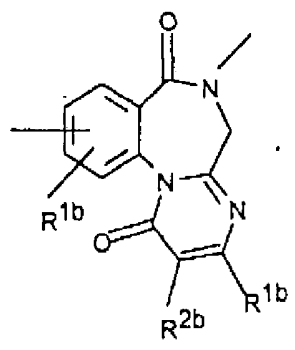
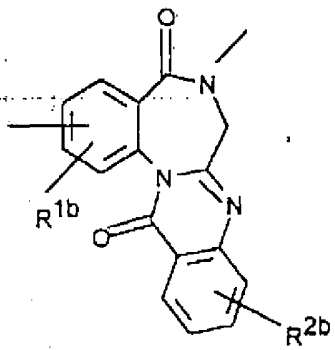
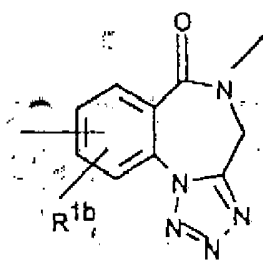
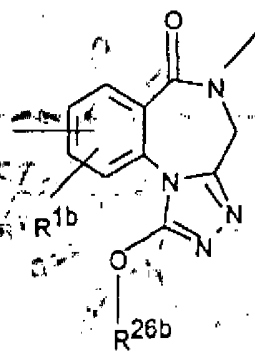
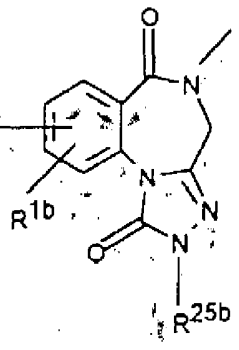
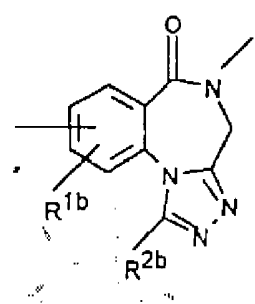
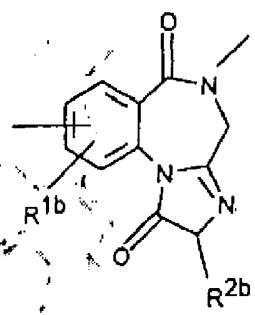
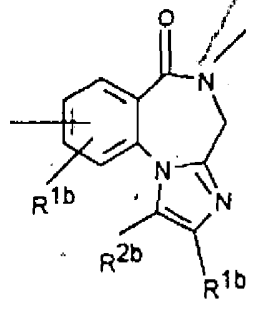
přičemž jsou výhodné Q^1 , L^1 a L^2 popsány v US 5,403,836; oddíl 249, ř. 27 až oddíl 251, ř. 6 (Q^1), oddíl 251, ř. 7 až oddíl 252, ř. 18 (L^1) a oddíl 252, ř. 19-45 (L^2);

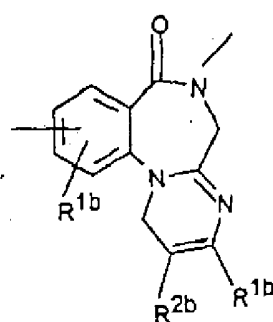
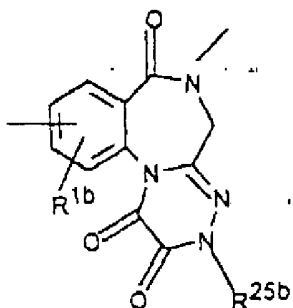
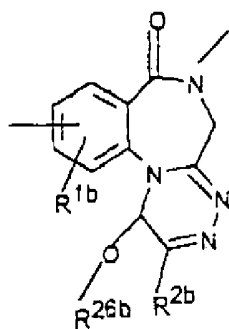
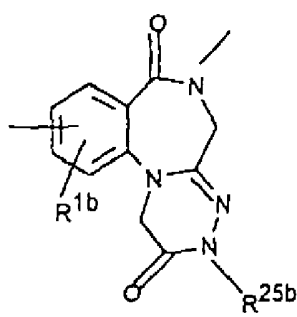
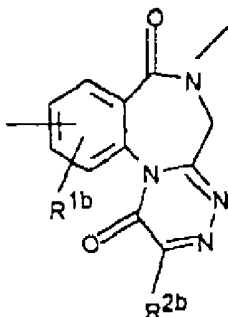
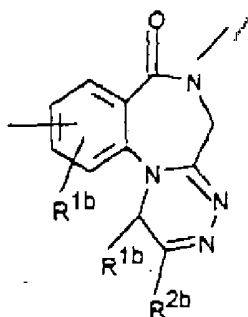
R^{22b} je stejný jako R²² v US 5,565,449, oddíl 296, str. 38 až oddíl 297, str. 38 a znamená:

1. vodík
2. alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku
3. arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku,
4. cykloalkylová skupina obsahující 3 až 14 atomů uhlíku ,
5. alkylarylová skupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 12 a aryl 6 až 14 atomů uhlíku,
6. alkylcykloalkylová skupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 12 a cykloalkyl 3 až 14 atomů uhlíku,

přičemž zbytky ad 2. až 6. mohou být substituovány jedním nebo několika substituenty ze skupiny, kterou tvoří halogen (fluor, chlor, brom, jod); nitroskupina; hydroxyl; karboxyl; tetrazol; hydroxamát; sulfonamid; trifluorimid; fosfonát; alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku; benzyl; cykloalkylová skupina obsahující 3 až 14 atomů uhlíku; COR^{24a} a CONR²⁵R²⁶; přičemž

R^{24a} je zbytek ze skupiny, kterou tvoří alkoxylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku; alkenoxyskupina obsahující 3 až 12 atomů uhlíku; aryloxyskupina skupina obsahující 6 až 12 atomů uhlíku ; dialkylaminoalkoxyskupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 8 a alkoxy 1 až 8 atomů uhlíku; acylaminoalkoxyskupina, přičemž alkoxy obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku, jako např. acetylaminotoxyskupina, nikotinoylaminoetoxyskupina, sukcinamide-toxy-skupina a pivaloyletoxyskupina; arylalkoxyskupina, přičemž alkoxy obsahuje 1 až 8 a aryl obsahuje 6 až 12 atomů uhlíku, přičemž arylová část může být substituována jedním až třemi substituenty ze skupiny, kterou tvoří nitroskupina, halogen, alkoxykupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, hydroxylová skupina, hydroxyalkoxyskupina obsahující 2 až 8 atomů uhlíku a dihydroxyalkoxyskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku;





příčemž R^{1b} a R^{2b} mají význam jako R^1 a R^2 v US 5,403,836, oddíl 249, ř. 9-22, a to:

R^{1b} a R^{2b} jsou nezávisle jedna až tři zbytky ze skupiny, kterou tvoří vodík, halogen, kyanoskupina, karboxamido-skupina, karbamoyloxyskupina, formyloxyskupina, formylová skupina, azidoskupina, nitroskupina, ureidoskupina, tioureido-skupina, hydroxylová skupina, merkaptoskupina a sulfonamidoskupina nebo substituované zbytky ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 3 až 12 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 12 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, arylalkylová skupina, přičemž aryl obsahuje 6 až 10 a alkyl 1 až 8 atomů uhlíku, alkyloxyskupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, aryloxyskupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku a acylaminoskupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, přičemž substituenty představují zbytek ze skupiny, kterou tvoří halogen, kyanoskupina, azidoskupina, nitroskupina, hydroxylová skupina, merkaptoskupina, sulfonamidoskupina, ureido-skupina, tioureidoskupina, karboxamidoskupina, karbamoyl-oxyskupina, formyloxyskupina,

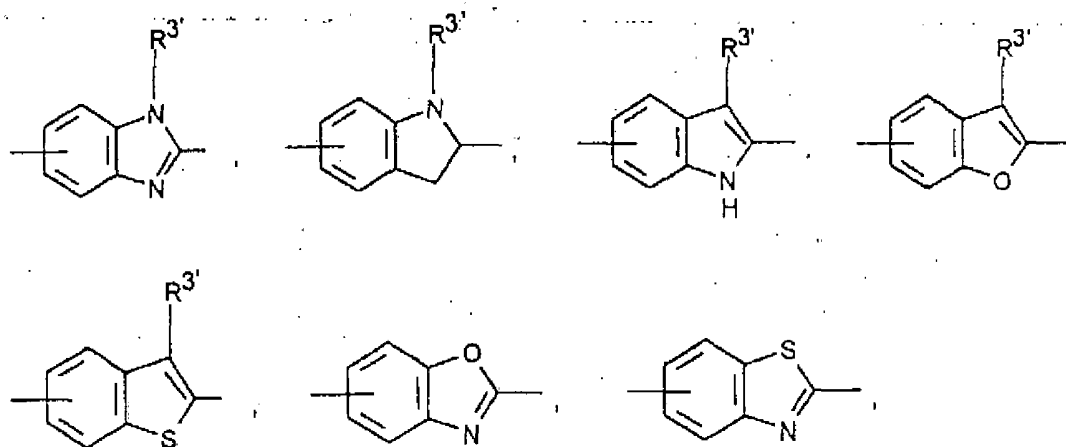
ří H, alkylová skupina, halogenem substituovaná alkylová skupina, hydroxyalkylová skupina, alkenylová skupina, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, arylová skupina, aryloxyskupina, arylalkylová skupina, hydroxylová skupina, alkoxylová skupina, arylalkoxylová skupina, karbamoylová skupina, aminoskupina, substituovaná aminoskupina, acylová skupina, kyanoskupina, halogen, nitroskupina a sulfoskupina;

R je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku

p je celé číslo 1 až 3,

nebo d)

chemický strukturní fragment podle WO 94/12478, a to:



přičemž R^{3'} je vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylalkylová skupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku;

nebo e)

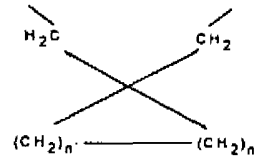
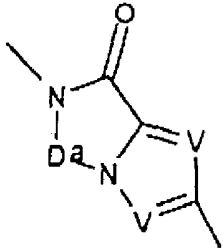
chemický strukturní fragment podle WO 94/18981, a to:

1.

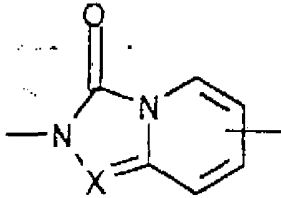


přičemž V je CR^{7a} nebo N a

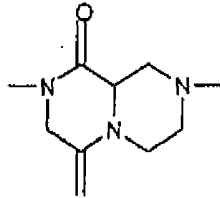
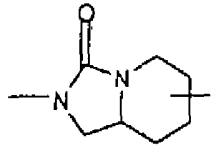
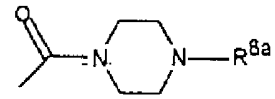
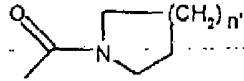
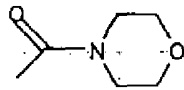
D^a je CH_2 , CH_2-CH_2 , $CH_2C(R^{7a})_2CH_2$ nebo



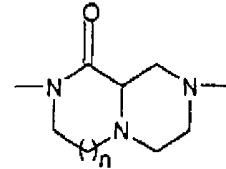
2.



přičemž X je CR^{3a} nebo N, přičemž R^{3a} je CN, $C(O)N(R^{7a})R^{8a}$, nebo skupiny:



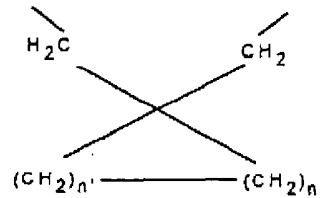
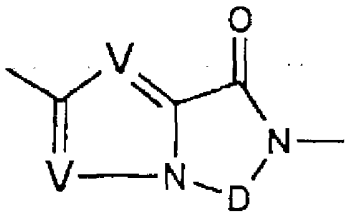
a



3.

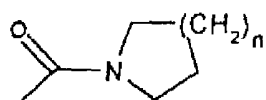
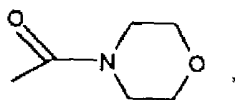
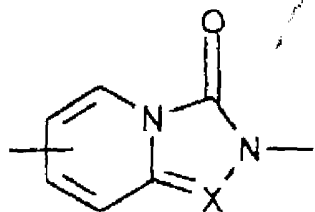
přičemž V je CR^{7a} nebo N a

D^a je CH_2 , CH_2-CH_2 , $CH_2C(R^{7a})_2CH_2$ a

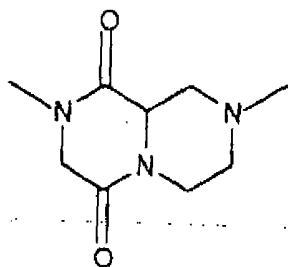


4.

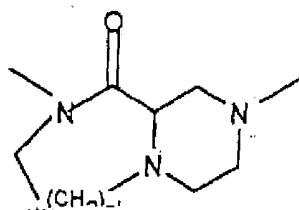
příčemž X je CR^{3a} nebo N, příčemž R^{3a} je
 CN, $C(O)N(R^{7a})R^{8a}$, nebo



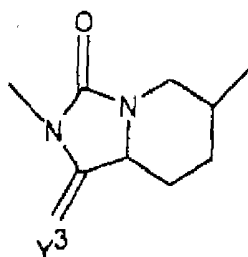
5.



6.



7.



příčemž Y^3 je O nebo H_2

R^{7a} je vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituovaná hydroxyskupinou nebo alkoxylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku popřípadě substituovaná alkoxylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo OH; alkylarylová skupina, příčemž alkylová skupina obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, a aryl je popřípadě substituovaný stejnými nebo různými zbytky ze skupiny, kterou tvoří halogen, alkoxylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, OH nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;



R^{8a} je vodík nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

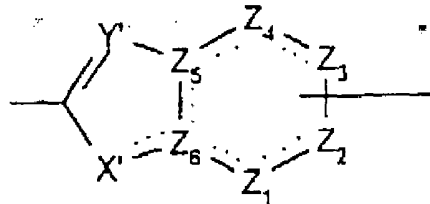
n je celé číslo 0 až 7

n' je celé číslo 0 až 3

nebo

f) chemický strukturní fragment podle

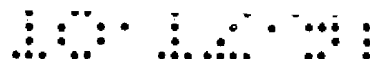
EP-A 0531 883, a to:



příčemž:

X' je kyslík, síra nebo dusík nebo skupina $-NR^{2b}-$, přičemž

R^{2b} je atom vodíku, lineární nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 15 atomů uhlíku lineární nebo rozvětvená alkenylová nebo alkinylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, přičemž dvojná nebo trojná vazba se nemůže bezprostředně vázat na atom dusíku, cykloalkyl- nebo cykloalkylalkylskupina, přičemž cykloalkylová skupina obsahuje 3 až 7 atomů uhlíku, arylová skupina, alkylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, která je od polohy β vůči atomu dusíku skupiny $-NR^{2b}-$ substituována zbytkem ze skupiny, kterou tvoří skupina $R^{3b}O-$, $(R^{3b})_2N-$, skupina $R^{4b}CO-NR^{3b}-$, alkylsulfonyl- $NR^{3b}-$, arylsulfonyl- $NR^{3b}-$, alkylsulfenyl-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl skupina nebo skupina $R^{5b}-$, nebo znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která je substituována jedním nebo dvěma zbytky ze skupiny, kterou tvoří arylová skupina, skupina $R^{6b}OCO-$, $(R^{3b})_2NCO-$, skupina $R^{5b}-CO-$, skupina $R^{3b}O-CO-alkylen-NR^3-CO-$, $(R^{3b})_2N-CO-alkylen-NR^{3b}-CO-$ nebo skupina $R^{5b}CO-alkylen-NR^{1b}-CO-$, přičemž R^{3b} a R^{5b} mají význam uvedený níže a R^{6b} je vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku nebo arylalkylová skupina



R^9 je přímá vazba nebo alkandiylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

R^{10} je $C(O)R^{11}$;

R^{11} je OH, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylalkoxy skupina, přičemž aryl obsahuje 5 až 10 a alkyl 1 až 6 atomů uhlíku, aryloxy skupina obsahující 5 až 10 atomů uhlíku, alkylkarbonyloxyalkoxy skupina, přičemž alkylová skupina obsahuje 1 až 6 a alkoxylová 1 až 4 atomy uhlíku, arylalkylkarbonyloxyalkoxy skupina, přičemž aryl obsahuje 5 až 10, alkyl 1 až 4 a alkoxy 1 až 4 atomy uhlíku, NH_2 , mono- nebo dialkylamino skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

R^{12} je H, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která může být substituovaná jedním nebo několika atomy fluoru, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina, přičemž cykloalkyl obsahuje 3 až 6 a alkyl 1 až 4 atomy uhlíku, aryllová skupina obsahující 5 až 10 atomů uhlíku, arylalkylová skupina, přičemž aryl obsahuje 5 až 10 a alkyl 1 až 4 atomy uhlíku, H_2N , skupina R^8OR^9 , skupina $R^8OC(O)R^9$, skupina R^8 -aryl- R^9 , přičemž aryl obsahuje 5 až 10 atomů uhlíku, skupina $R^8R^9NR^9$, skupina $R^8NHC(O)R^9$, skupina $R^8C(O)NHR^9$, skupina $H_2N-C(=NH)-$, skupina $H_2N-C(=NH)-NH-$, skupina $=O$,

přičemž dva sousední substituenty R^{12} mohou spolu dohromady tvořit skupinu $-OCH_2O-$, skupinu $-OCH_2CH_2O-$;

Y je NR^2 , O, S;

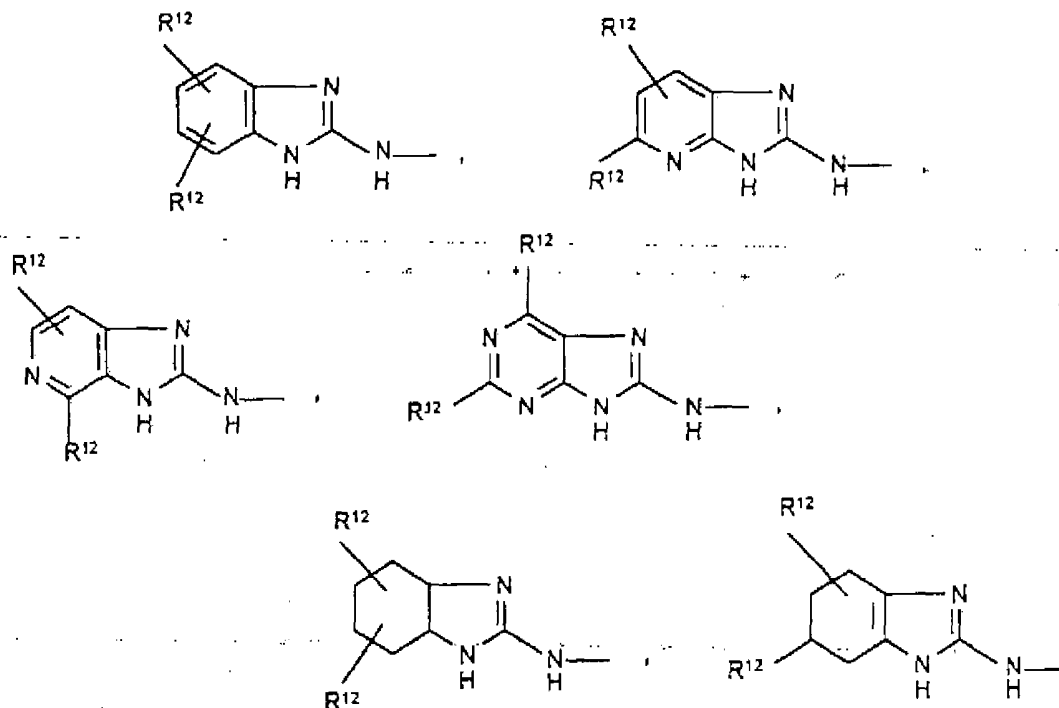
n je 1 nebo 2; a

p, q jsou nezávisle 0 nebo 1;

ve všech svých stereoisomerních formách a směsích o všech poměrech a jejich fyziologicky upotřebitelné soli.

Nejvýhodnější sloučeniny obecného vzorce I jsou ty, přičemž:

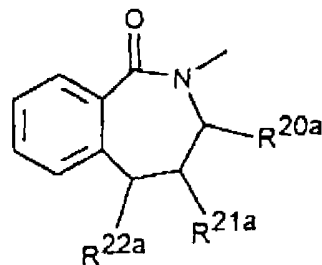
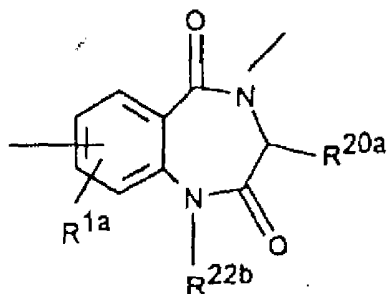
A je



B je přímá vazba, alkandiylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylen, pyridindiylová skupina, tiofendiylová skupina, furandiylová skupina, cyklohexylen, cyklopentylen, skupina $-C\equiv C-$, skupina $-CR^2=CR^3-$, které mohou být substituovány vždy jednou nebo dvěma alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku;

D je přímá vazba, alkandiylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylen, skupina $-O-$, skupina $-NR^2-$, skupina $-NR^2-C(O)-$, skupina $-C(O)-NR^2-$, skupina $-NR^2-S(O)_2$, skupina $-NR^2-C(O)-NR^2-$, skupina $-CR^2=CR^3-$, které mohou být substituovány jednou nebo dvěma alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku; přičemž pokud je B přímá vazba, D nemůže být skupina $-C(O)-NR^2-$;

E a) chemický strukturní fragment podle WO 93/08174, US 5 250 679, US 5 403 836 a US 5 565 449, a to:



příčemž R^{1a} , R^{20a} , R^{21a} , R^{22a} a R^{22b} znamenají:

R^{1a} jsou nezávisle jedna až tři zbytky ze skupiny, kterou tvoří vodík a halogeny (fluor, chlor, brom a jod);

R^{20a} je vodík;

R^{21a} a R^{22a} jsou nezávisle

1. vodík
2. alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku
3. arylová skupina obsahující 6 až 12 atomů uhlíku
4. cykloalkylová skupina obsahující 6 až 12 atomů uhlíku
5. alkylarylová skupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 6 a aryl 6 až 12 atomů uhlíku
6. alkylcykloalkylová skupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 6 a cykloalkyl 6 až 12 atomů uhlíku

příčemž zbytky ad 2. až 6. mohou být substituovány jedním nebo několika substituenty ze skupiny, kterou tvoří fluor, chlor, hydroxylová skupina, hydroxamát, sulfonamid, alkylová skupina obsahující 1 až 6, arylová skupina obsahující 6 až 12 atomů uhlíku, benzyl a cykloalkylová skupina obsahující 6 až 12 atomů uhlíku;

R^{22b} je

1. vodík
2. alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku
3. arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku
4. cykloalkylová skupina obsahující 3 až 14 atomů uhlíku,
5. alkylarylová skupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 12 a aryl 6 až 14 atomů uhlíku



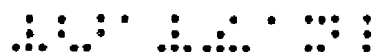
6. alkylcykloalkylová skupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 12 a cykloalkyl 3 až 14 atomů uhlíku,

přičemž zbytky ad 2. až 6. mohou být substituovány jedním nebo několika substituenty ze skupiny, kterou tvoří halogeny (fluor, chlor, brom, jod), nitroskupina, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, tetrazol, hydroxamát, sulfonamid, trifluorimid, fosfonát, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, benzylová skupina, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 14 atomů uhlíku, COR^{14a} ; $\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$; přičemž

R^{24a} je zbytek ze skupiny, kterou tvoří alkoxylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, alkenoxy-skupina obsahující 3 až 12 atomů uhlíku, aryloxy-skupina obsahující 6 až 12 atomů uhlíku, dialkylaminoalkoxyskupina skupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 8 a alkoxy 1 až 8 atomů uhlíku a acylaminoalkoxyskupina, přičemž alkoxy obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku např. acetylaminoetoxyskupina, nikotinoylaminoetoxyskupina, sukcinamidetoxy-skupina a pivaloyletoxyskupina; arylalkoxyskupina, přičemž alkoxy obsahuje 1 až 8 a aryl 6 až 12 atomů uhlíku, přičemž arylová část může být substituována jedním až třemi zbytky ze skupiny, kterou tvoří nitroskupina, halogen, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, hydroxylová skupina, hydroxyalkoxylová skupina obsahující 2 až 8 atomů uhlíku, dihydroxy-alkoxylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku;

nezávisle vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, alkylarylová skupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 6 a aryl 6 až 10 atomů uhlíku nebo

R^{25} a R^{26} spolu dohromady tvoří trimetylen-, tetrametylen-, pentametylen- nebo 3-oxopentametylenovou skupinu,

7. Q^2-L^3 , přičemž

Q^2 je vodík nebo Q^1 ; a

L^3 je chemická vazba nebo L^1 ;

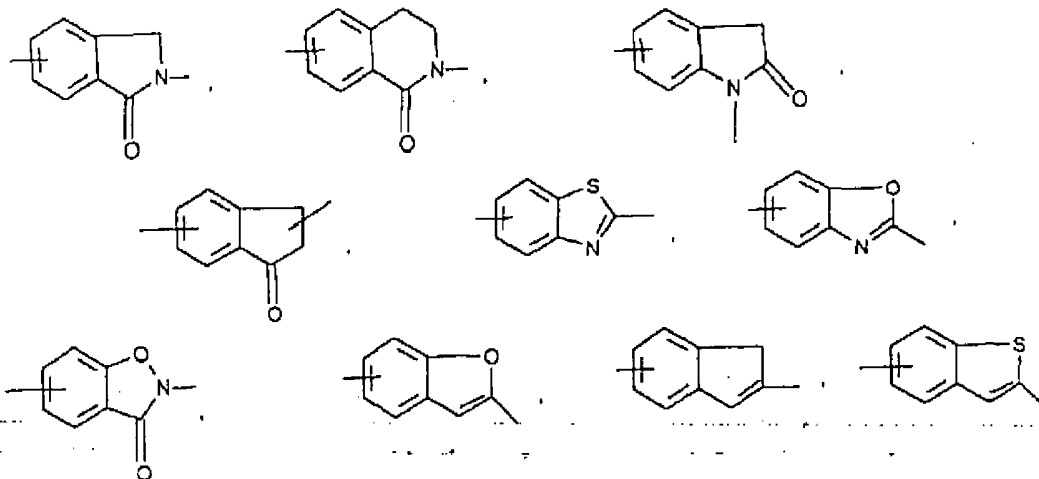
Q^1 je amino-, amidino-, aminoalkylenimino-, iminoalkylenamino- nebo guanidinoskupina, zejména amidinoskupina;

L^1 je arylalkylenová skupina, přičemž aryl obsahuje 6 až 14 a alkylen 2 až 4 atomy uhlíku, arylalkylenová skupina, přičemž aryl obsahuje 6 až 14 a alkylen 1 až 3 atomy uhlíku; arylalkylenoxyskupina, přičemž aryl obsahuje 6 až 14 a alkylenoxyskupina 1 až 3 atomy uhlíku nebo skupina $-R^{14c}-CO-NR^{6c}R^{15c}-$, přičemž

R^{6c} je vodík, alkoxykupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

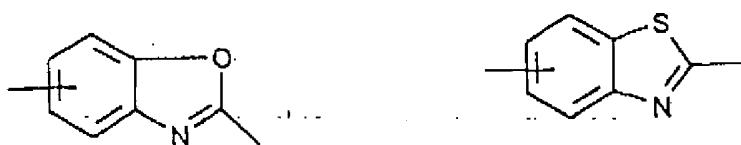
R^{14c} je chemická vazba, alkylenová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylenová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, alkenylenová skupina obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, alkylenová skupina obsahující 3 až 5 atomů uhlíku, arylenová skupina obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, alkylarylenová skupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 3 a aryl 6 až 12 atomů uhlíku, alkylarylalkylenová skupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 2, aryl 6 až 10 a alkylen 1 až 2 atomy uhlíku, arylalkylenová skupina se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 2 atomy uhlíku v alkylenové části nebo aryloxyalkylenskupina, přičemž aryloxykupina obsahuje 6 až 10 a alkylenová skupina 1 až 2 atomy uhlíku, a

R^{15c} je chemická vazba, alkylenová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylenová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, alkylenová skupina obsahující 2 až 4



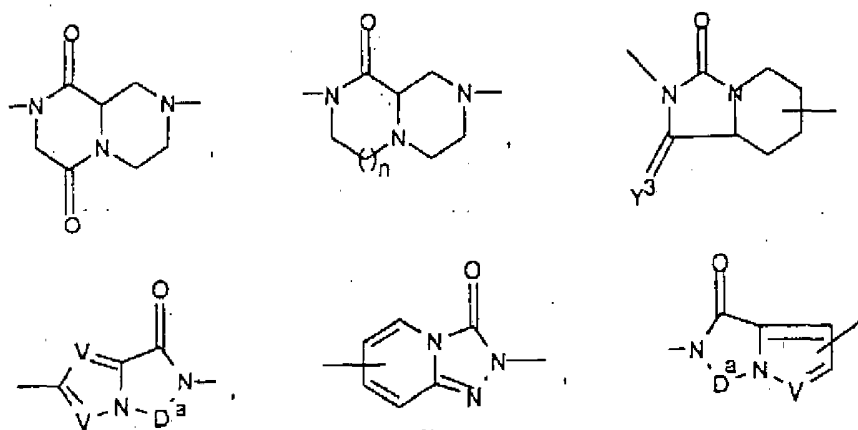
nebo

d) chemický strukturní fragment podle WO 94/12478, a to:



nebo

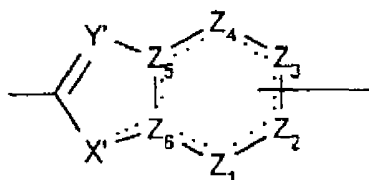
e) chemický strukturní fragment podle WO 94/18981, a to:



přičemž Y^3 , V a D^a byly popsány výše;

nebo

f) chemický strukturní fragment podle EP 0 531 883, a to:



příčemž

X' je kyslík, síra, dusík nebo skupina, $-NR^{2b}-$, příčemž

R^{2b} je vodík, lineární nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 15 atomů uhlíku, lineární nebo rozvětvená alkenylová nebo alkinylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, příčemž dvojná nebo trojná vazba nemůže bezprostředně navazovat na atom dusíku, cykloalkyl- nebo cykloalkylalkylová skupina, příčemž cykloalkyl obsahuje 3 až 7 atomů uhlíku, arylová skupina, alkylová obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, která je od polohy β vůči atomu dusíku skupiny $-NR^{2b}-$ substituována zbytkem ze skupiny, kterou tvoří skupina $R^{3b}O-$, skupina $(R^{1b})_2N-$, skupina $R^{4b}CO-NR^{3b}-$, skupiny alkylsulfonyl- $NR^{1b}-$, arylsulfonyl- $NR^{1b}-$, alkylsulfenyl-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonylskupina nebo R^{5b} -skupina; nebo znamená alkylovou skupinu o 1 až 6 atomech uhlíku, substituovanou jedním nebo dvěma zbytky ze skupiny, kterou tvoří arylová skupina, skupina $R^{6b}OCO-$, skupina $(R^{1b})_2NCO-$, skupina $R^{5b}-CO-$, skupina $R^{3b}O-CO$ -alkylen- $NR^{3b}-CO$, $(R^{1b})_2N-CO$ -alkylen- $NR^{3b}-CO-$ a skupina $R^{5b}CO$ -alkylen- $NR^{3b}-CO-$;

skupiny R^{1b} a R^{5b} jsou definovány níže a R^{6b} je vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku nebo arylalkylová skupina,

Y' je NO-skupina, dusík nebo metinová skupina, která může být substituována alkylem

R^{11} je OH, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenoxyskupina, benzyloxyskupina, alkylkarbonyloxyalkoxy skupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 4 a alkoxy 1 až 4 atomy uhlíku, NH_2 , mono- nebo dialkylaminoskupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

R^{12} je H, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormetylová skupina, pentafluoretylová skupina, cykloalkylová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina, přičemž cykloalkyl obsahuje 5 až 6 a alkyl 1 až 2 atomy uhlíku, arylová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku, arylalkylová skupina, přičemž aryl obsahuje 5 až 6 a alkyl 1 až 2 atomy uhlíku, skupina H_2N , skupina $R^8R^8NR^9$, skupina $R^8NHC(O)R^9$, skupina $H_2N-C(=NH)$, skupina $H_2N-C(=NH)-NH-$, přičemž dva sousední substituenty R^{12} mohou tvořit skupinu $-OCH_2O-$ nebo skupinu $-OCH_2CH_2O-$;

R^{16} je cykloalkylová skupina obsahující 10 až 14 atomů uhlíku nebo cykloalkylalkylová skupina, přičemž cykloalkyl obsahuje 10 až 14 a alkyl 1 až 4 atomy uhlíku, které mohou být substituované jedním nebo dvěma zbytky ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormetylová skupina, fenylová skupina, benzylová skupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenoxyskupina, benzyloxyskupina, $=O$ a mono- nebo dialkylaminoskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž výhodný cykloalkylenový zbytek je 1-adamantyl nebo 2-adamantylová skupina, které mohou být substituované, jak je popsáno výše;

n je 1 nebo 2; a

q je 0 nebo 1;

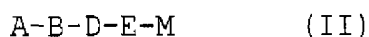
ve všech svých stereoizomerních formách a směsích o všech poměrech a jejich fyziologicky upotřebitelné soli.

Výhodné jsou dále sloučeniny obecného vzorce I, přičemž jsou A, B, D, F a G popsány u nejvýhodnějších sloučenin obecného vzorce I a E je chemický strukturní fragment podle WO 95/04057, EP 0 655 439, WO 94/18981, WO 94/08962, EP 0 668 278, WO 94/12478 a EP 0 531 883, mezi kterými je výhodný posledně jmenovaný patent uvedený u zejména výhodných sloučenin obecného vzorce I, a zejména výhodný jak je uvedeno u nejvýhodnějších sloučenin obecného vzorce I.

Předkládaný vynález se dále týká způsobu převedení známého antagonisty protilátky fibrinogenových receptorů na selektivního antagonistu vitronektinových receptorů nahrazením bázecké skupiny (se spojovací skupinou) antagonisty fibrinogenových receptorů zbytkem A-B-D definovaným u obecného vzorce I, přičemž je vzdálenost mezi R^{10} a prvním N-atomem skupiny A 12 až 13 kovalentních vazeb (počítáno nejkratší cestou).

Sloučeniny obecného vzorce I se obecně připravují konvergentní syntézou za spojení dvou nebo více fragmentů odvozených z retrosyntetické analýzy sloučeniny obecného vzorce I. Při přípravě sloučenin obecného vzorce I, jak je odborníkům v této oblasti zřejmé, může být výhodné v průběhu syntézy chránit funkční skupiny, které by mohly podléhat nežádoucím nebo vedlejším reakcím. Způsob spojení fragmentů není omezen následujícími příklady. Uvedený způsob je pro syntézy sloučenin obecného vzorce I použitelný obecně.

Sloučeniny obecného vzorce I typu A-B-D-E-C(O)NR²-G, přičemž F je C(O)NR², lze připravit kondenzací sloučeniny obecného vzorce II



přičemž M je hydroxykarbonylová skupina, alkoxykarbonylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aktivovaný derivát karboxylové kyseliny (např. chlorid), aktivovaný ester nebo směsný anhydrid, se sloučeninou HNR²-G.



Pro kondenzaci uvedených dvou fragmentů za vzniku amidické vazby se s výhodou používají kondenzační metody známé v peptidové chemii (viz. např. Houben-Weylová skupina, Methoden der Organischen Chemie, Band 15/1 und 15/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974). Přitom je zpravidla vhodné stávající aminokyseliny, které nemají reagovat, chránit vhodnou chránicí skupinou. Totéž platí pro karboxylové skupiny, které nemají reagovat a které se s výhodou chrání jako alkyl- (obsahující 1 až atomů uhlíku), benzyl- nebo terc.butylestery. Ochrana aminoskupin odpadá, pokud se tyto vyskytují ve formě nitro- nebo kyanoskupiny, které se po provedení spojení hydrogenují. Po provedení spojení se chránicí skupiny vhodným způsobem odstraní. Např. NO_2 -skupina (chráněná guanidinoskupina), benzyloxykarbonylová skupina a benzylesterová skupina se odstraňují hydrogenací. Chránicí skupiny terc.butylového typu se odstraňují kyselým štěpením a 9-fluorenylmetyloxy-karbonylová skupina se odstraňuje sekundárním aminem.

Sloučeniny obecného vzorce I, přičemž je R^{10} je skupina SO_2R^{11} se připravují tak, že se sloučenina obecného vzorce I, přičemž R^{10} je skupina SH, oxiduje známým postupem (viz. Houben-Weylová skupina, Methoden der Organischen Chemie, Bd. El 2/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985, S. 1058ff) na sloučeninu obecného vzorce I s $\text{R}^{10}=\text{SO}_3\text{H}$, ze které se přímo nebo přes výše uvedený halogenid sulfonové kyseliny esterifikací nebo připojením amidické vazby připraví sloučenina obecného vzorce I s $\text{R}^{10} = \text{SO}_2\text{R}^{11}$ ($\text{R}^{11} \neq \text{OH}$). K oxidaci citlivé skupiny v molekule (amino-, amidino- nebo guanidinoskupiny) se proti oxidaci chrání vhodnými chránicími skupinami.

Sloučeniny obecného vzorce I s $\text{R}^{10} = \text{S}(\text{O})\text{RL}^1$ se připraví převedením výše uvedené sloučeniny s $\text{R}^{10} = \text{SH}$ na sulfid ($\text{R}^{10} = \text{S}^-$) a následnou oxidací meta-chlorperbenzoovou kyselinou na sulfinovou kyselinu ($\text{R}^{10} = \text{SO}_2\text{H}$) (viz. Houben-Weylová skupina, Methoden der Organischen Chemie, Bd. El 1/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985, S. 618f), ze které se známým způsobem připraví uvedený ester nebo amid sulfinové kyseliny $\text{R}^{10} = \text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$ ($\text{R}^{11} \neq \text{OH}$).



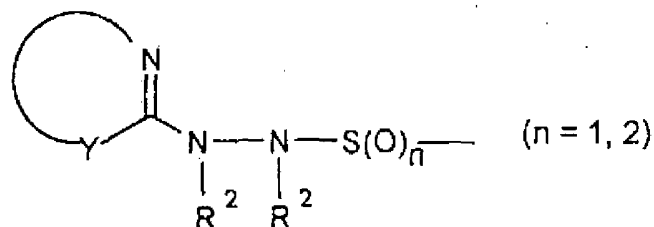
Obecně lze pro přípravu sloučenin obecného vzorce I s $R^{10} = S(O)_nR^{11}$ ($n = 1, 2$) použít i jiné způsoby známé z literatury (viz. Houben-Weylová skupina, Methoden der Organischen Chemie, Bd. E1 1/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985, S. 618ff oder Bd. E1 1/2, Stuttgart 1985, S. 1055ff).

Sloučeniny obecného vzorce I s $R^{10} = P(O)(R^{11})_n$ ($n = 1, 2$) se připraví podle známých postupů (viz. Houben-Weylová skupina, Methoden der Organischen Chemie, Bd. E1 und E2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1982) z vhodných výchozích látek, přičemž se syntéza přizpůsobí cílové molekule.

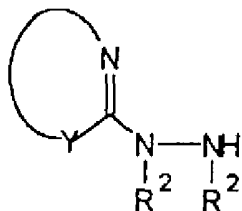
Sloučeniny obecného vzorce I s $R^{10} = C(S)RL^1$ se připraví podle známých postupů (viz. Houben-Weylová skupina, Methoden der Organischen Chemie, Bd. E5/1 a E5/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985).

Sloučeniny obecného vzorce I s $R^{10} = S(O)_nR^{11}$ ($n = 1, 2$), $P(O)(R^{11})_n$ ($n = 1, 2$) nebo $C(S)R^{11}$ se připraví rovněž spojením fragmentů, jak je popsáno výše, což je např. vhodné, pokud je F-G ve vzorci I např. (komerčně dostupná) aminosulfonová, aminosulfonová, aminofosfonová nebo aminofosfinová kyselina nebo jejich odvozený derivát jako ester nebo amid.

Sloučenina obecného vzorce I, přičemž A-B- je zbytek obecného vzorce



se připraví podle literatury reakcí sloučeniny obecného vzorce

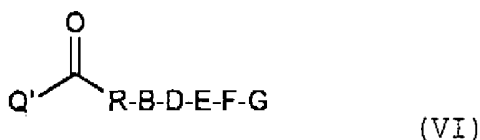


s derivátem sulfinové nebo sulfonové kyseliny $Q-S(O)_n-D-E-F-G$ (sloučenina IV), přičemž Q je Cl nebo NH_2 (viz. S. Birtwell a další, J. Chem. Soc. (1946) 491 nebo Houben-Weylová skupina, Methoden der Organischen Chemie, Bd. E4, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1983, str. 620 ff).

Sloučenina obecného vzorce I, přičemž B je skupina $-NR^2-C(O)-NR^2-$, skupina $-NR^2-C(O)O-$, skupina $-NR^2-C(O)S-$ a A je uvedeno výše, se připraví reakcí sloučeniny vzorce V

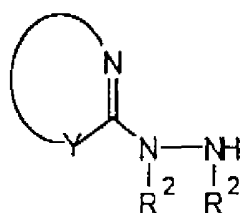


přičemž Q je HNR^2- , $HO-$ nebo $HS-$, s vhodným derivátem kyseliny uhličitě ze skupiny, kterou tvoří fosgen, difosgen (trichlormetyléster kyseliny chlormravenčí), trifosgen (bis-trichlormetyléster kyseliny uhličitě), etylformiát, i-butylester kyseliny chlormravenčí, bis-(1-hydroxy-1-H-benzotriazolyl)karbonát nebo N,N'-karbonyldiimidazol, ve vůči reagentům inertním rozpouštědle s výhodou dimethylformamidu (DMF), tetrahydrofuranu (THF) nebo toluenu při teplotě $-20\text{ }^\circ\text{C}$ až teplotě varu rozpouštědla s výhodou $0\text{ }^\circ\text{C}$ až $60\text{ }^\circ\text{C}$, se substituovaným derivátem kyseliny uhličitě obecného vzorce VI



přičemž R je skupina $-NR^2-$, skupina $-O-$ nebo skupina $-S-$ a Q' je podle použitého derivátu kyseliny uhličitě chlor, metoxy, etoxy, isobutoxy, benzotriazol-1-oxy nebo 1-imidazolyl-skupina.

Pak následuje reakce tohoto derivátu s mono- nebo polycyklickým systémem obecného vzorce VII



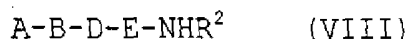
(VII)

v protickém nebo aprotickém polárním inertním rozpouštědle.

Při reakci metylesteru ($Q = \text{OMe}$) s uvedenou sloučeninou obecného vzorce VII se osvědčily metanol, isopropanol a THF při teplotách $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teplotě varu rozpouštědla. Většina reakcí sloučenin obecného vzorce VI se sloučeninou obecného vzorce VI byla s výhodou provedena v aprotickém inertním rozpouštědle (THF, dimetoxyetan, dioxan). Při použití báze jako rozpouštědla

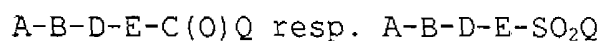
Při reakci sloučeniny IV se sloučeninou VII lze jako rozpouštědlo použít i vodnou bázi (např. NaOH). Pokud $Q = \text{Cl}$, lze použít jako lapač kyseliny přídavek báze (pro vychytávání halogenovodíku).

Sloučeniny obecného vzorce I, přičemž F je skupina $-\text{R}^2\text{N}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^2-$ nebo skupina $-\text{R}^2\text{N}-\text{C}(\text{S})-\text{NR}^2-$, se připraví reakcí sloučeniny VIII



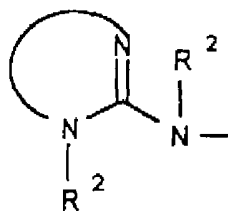
s isokyanátem OCN-G nebo isotiokyanátem SCN-G podle předpisů v literatuře.

Sloučeniny obecného vzorce I, přičemž F je skupina $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2-$, skupina $-\text{SO}_2\text{NR}^2-$ nebo skupina $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, lze připravit podle předpisů v literatuře reakcí sloučeniny



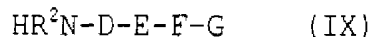
(Q je nukleofilem snadno substituovatelná odstupující skupina jako OH, Cl, OMe apod.) se sloučeninou $\text{HR}^2\text{N-G}$ resp. HO-G .

Sloučeniny obecného vzorce I, přičemž A je mono- nebo polycyk-
lus typu

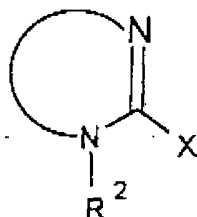


se připraví

a) reakcí sloučeniny IX

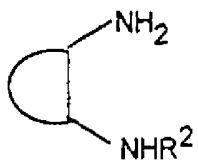


s mono- nebo polycyklem typu



přičemž X je nukleofilem substituovatelná odstupující skupina
např. halogen, skupina SH, skupina -SCH₃, SOCH₃, SO₂CH₃ nebo
HN-NO₂ podle postupu známého z literatury (viz. A.F. McKay a
další, J. Med. Chem. 6 (1963) 587, M.N. Buchman a další,
J. Am. Chem. Soc. 71 (1949), 766, F. Jung a další,
J. Med. Chem. 34 (1991) 1110 nebo G. Sorba a další,
Eur. J. Med. Chem. 21 (1986), 391), nebo

b) reakcí 1,2-diaminosloučeniny XVII

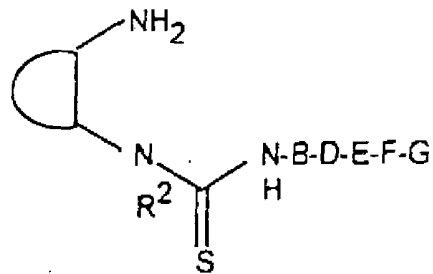


(XVII)

s isotiokyanátem XIII



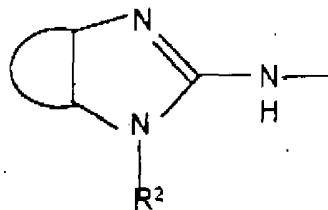
za získání derivátu kyseliny tiomočové XVIII



(XVIII)

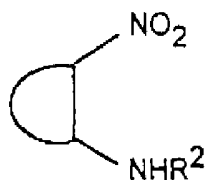
např. podle F. Janssens, J. Med. Chem, 28 (1985) 1925. Uzavření cyklu se pak provede podle A. Mohsen, Synthesis (1977) 864 nebo V. Ojka, Indian J. Chem. Sec. B 32 (3) (1993) 394 za získání sloučeniny I, přičemž

A =



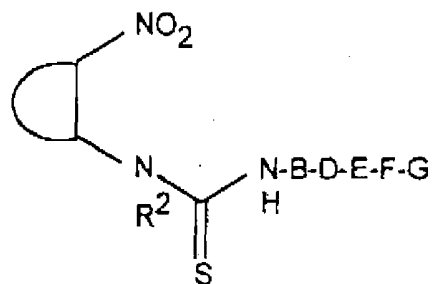
nebo

c) reakcí 1-nitro-2-aminosloučeniny XIX



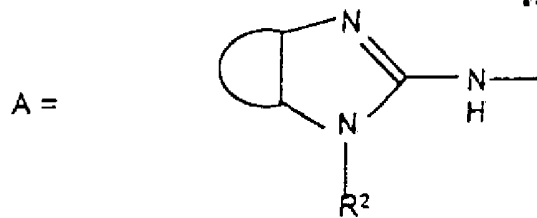
(XIX)

s isotiokyanátem XIII za získání derivátu kyseliny tiomočové XX

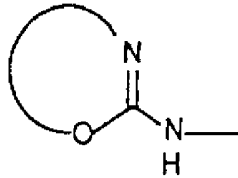


(XX)

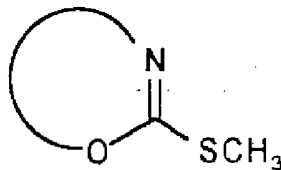
která po redukci nitroskupiny pomocí Pd/C (viz. F. Janssens, J. Med. Chem. 28 (1985) 1925) poskytne sloučeninu obecného vzorce I, přičemž



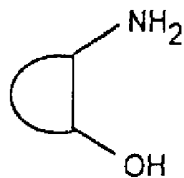
Sloučenina obecného vzorce I, přičemž A je mono- nebo polycyk-
lus typu



se připraví podle postupu známého z literatury např. reakcí
sloučeniny

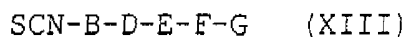


se sloučeninou R²-NH-B-D-E-F-G podle M. Yamato, Chem. Pharm.
Bull 32(8) (1984) 3053, nebo např. z 1,2-aminoalkoholu XII

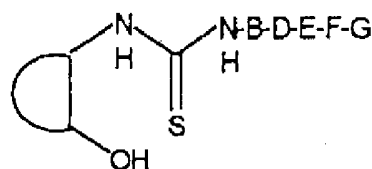


(XII)

který se následně převede reakcí s isotiokyanátem XIII



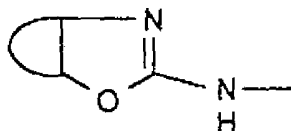
na derivát kyseliny tiomočové XIV



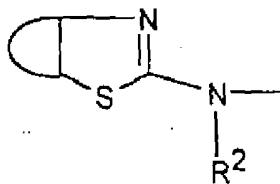
(XIV)

která se pak podle např. H.S. Chang a další, Chem. Lett. 8
(1986) 1291 nebo E.A. Ibrahim a další, J. Heterocycl. Chem.
19(4) (1982) 761 převede na sloučeniny obecného vzorce I, při-
čemž

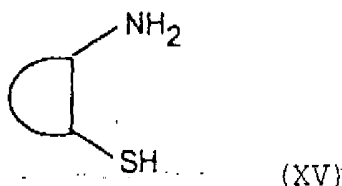
A =



Sloučenina obecného vzorce I, přičemž A je mono- nebo polycyk-
lus typu

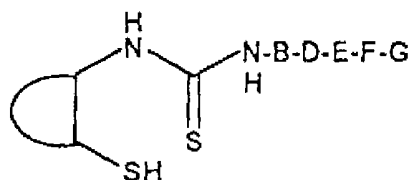


se připraví podle postupu z literatury např. z 1,2-aminotiolu
XV



(XV)

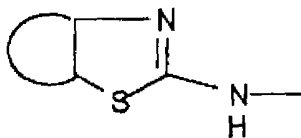
který se převede reakcí s isotiokyanátem XIII na derivát kyseliny
tiomočové XVI



(XVI)

který se pak podle práce J. Garvin, J. Heterocycl. Chem. 28
(1991) 359 převede na sloučeninu obecného vzorce I, přičemž

A =



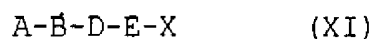
Sloučenina obecného vzorce I, přičemž D je skupina $-C\equiv C-$ se
připraví např. reakcí sloučeniny X

X-E-F-G

(X)

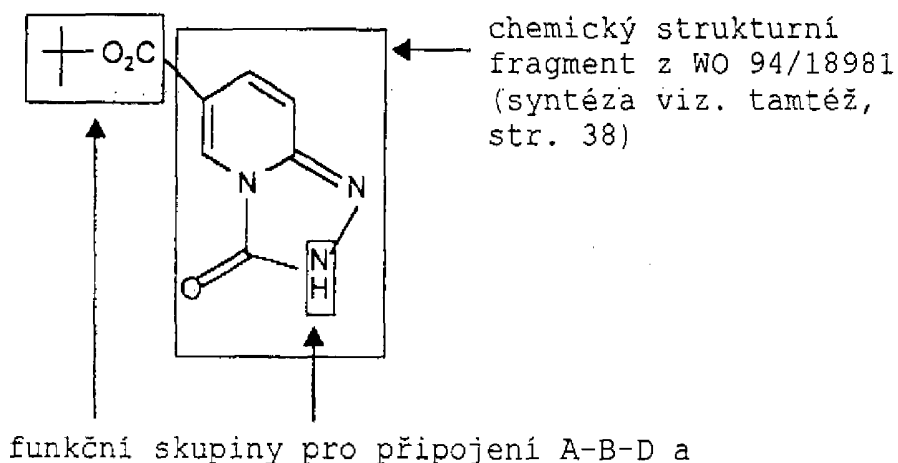
přičemž X = I nebo Br se sloučeninou typu $A-B-C\equiv CH$ za katalýzy
palladiem např. podle A. Arcadi, Tetrahedron Lett. 1993, 34,
2813 nebo E.C. Taylor a další, J. Org. Chem. 1990, 55, 3222.

Analogicky lze připravit sloučeniny obecného vzorce I, přičemž F je skupina $-C\equiv C-$ např. reakcí sloučeniny XI

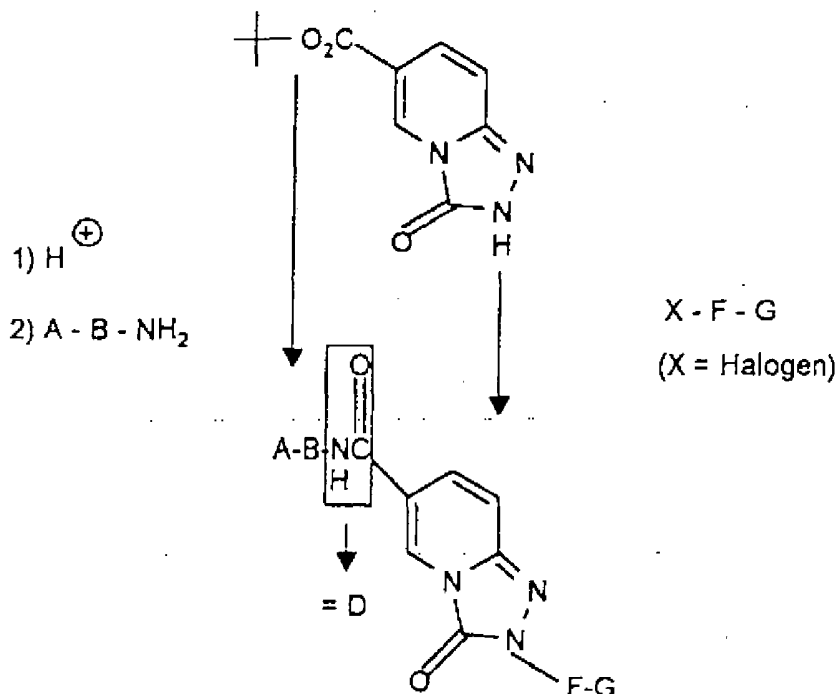


přičemž X je I nebo Br se sloučeninou typu $HC\equiv C-G$ za katalýzy palladiem.

Syntéza antagonisty fibrinogenového receptoru se strukturálním chemickým fragmentem E je stejná jako v ostatních patentech a publikacích, přičemž se během syntézy fragmentu tento vybuduje z funkčních skupin nebo se připojí části A-B-D a F-G jako např. ve WO 94/18981, který je ukázkovým příkladem:



Příklad připojení A-B-D a F-G

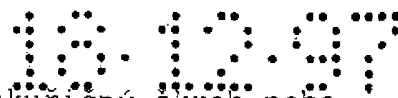


V literatuře jsou tyto postupy popsány - viz. J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3. vyd. (John Wiley & Sons, 1985).

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky upotřebitelné soli lze u zvířat, zejména savců a zvláště u člověka podávat jako léky, a to buď samostatně nebo ve směsi s jinou sloučeninou I nebo ve formě farmaceutického prostředku, který umožňuje podávání prostřednictvím trávicí soustavy nebo mimo ni a který obsahuje jako aktivní složku účinnou dávku alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli a běžný farmaceuticky vhodný nosič a přísady. Prostředky obsahují 0,5 až 90 % hmotnostních terapeuticky účinné sloučeniny.

Farmaceutické prostředky jsou ve formě pro orální podávání jako jsou pilulky, tablety, potahované tablety, dražé, granuláty, kapsle z tuhé nebo měkké želatiny, roztoky, sirupy, emulze, suspenze nebo aerosolové prostředky. Podávání může být i rektální (čípky) nebo mimo trávicí soustavu (injekce, infúze, mikrokapsle), kožní (masti, tinktury) nebo nosní (spreje).

Příprava farmaceutických prostředků se provádí známými způsoby, přičemž se používají farmaceuticky upotřebitelné anorganické nebo organické nosiče. Pro přípravu pilulek, tablet, dražé a



kapslí z tuhé želatiny se používá laktosa, kukuričný škrob nebo jejich deriváty, mastek, kyselina stearová nebo její soli apod. Nosiče pro kapsle z měkké želatiny a čípky jsou tuky, vosky, polotuhé a tekuté polyalkoholy, přírodní nebo ztužené oleje apod. Jako nosiče pro roztoky a sirupy se používá voda, sacharosa, invertní cukr, glukosa, polyoly apod. Jako nosič pro injekce se používá voda, alkoholy, glycerin, polyoly, rostlinné oleje apod. Jako nosič pro mikrokapsle a implantáty se používá směšný polymer kyselin glykolové a mléčné.

Farmaceutické prostředky kromě účinné látky a nosiče obsahují i přísady - např. plnidla, látky usnadňující vstřebávání, pojiva, klouzky, smáčedla, stabilizátory, emulgátory, konzervační látky, sladidla, barviva, příchuti, aroma, ředidla, pufrý další rozpouštědla a látky směřující usazení, soli pro úpravu osmotického tlaku, antioxydanty apod. Farmaceutické prostředky mohou obsahovat dvě nebo více sloučenin obecného vzorce I nebo jejich fyziologicky vhodných solí a jiné terapeuticky účinné látky.

Dávkování se pohybuje v určitém rozmezí, přičemž se v jednotlivých případech liší podle individuálního stavu.

Při orálním podávání je denní dávka 0,01 až 100 mg/kg, s výhodou 0,1 až 5 mg/kg, výhodněji 0,3 až 0,5 mg/kg tělesné váhy. Při nitrožilním podávání je denní dávka 0,01 až 100 mg/kg, s výhodou 0,05 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti. Denní dávka může být zejména při aplikaci většího množství rozdělena na 2, 3 nebo 4 části, případně může být podle konkrétní situace snížena nebo zvýšena.

Sloučeniny obecného vzorce I lze kromě léčení použít pro diagnostické účely např. při vitro-diagnóze nebo jako pomocnou metodu při biochemickém výzkumu, prostřednictvím inhibice vitronektinových receptorů.

Testování

Inhibici resorpce kosti sloučeninami v souladu s předkládaným vynálezem lze stanovit např. testem osteoklastové resorpce („PIT test“) podle WO 95/32710. Dále jsou popsány testy, kterými lze u sloučenin v souladu s předkládaným vynálezem stanovit antagonistický účinek na vitronektinové receptory $\alpha_v\beta_3$.

Testovací metoda 1:

Inhibice vazby lidského vitronektinu (Vn) na lidské vitronektinové receptory (VnR) $\alpha_v\beta_3$: ELISA-test

1. Izolace lidského vitronektinu

Lidský vitronektin byl izolován z lidské plásmy afinitní chromatografií podle práce Yatohyo, Cell Structure and Function, 1988, 23, 281-292.

2. Izolace lidského vitronektinového receptoru ($\alpha_v\beta_3$)

Lidský vitronektinový receptor byl izolován z lidské placenty podle práce Pytela, Methods Enzymol. 1987, 144, 475. Lidský vitronektinový receptor $\alpha_v\beta_3$ lze izolovat i z některých buněk (např. z ledvinných buněk 293 lidského embrya), které se sekvencují pomocí DNA sekvencují na α_v a β_3 část. Tyto části se extrahují oktylglykosidem a spojí přes konkanavalin A a heparin-sefarošu a nakonec chromatografují na S-300.

3. Monoklonální protilátky

Mureinové monoklonální protilátky specifické pro jednotku β_3 vitronektinových receptorů byly získány analogickým způsobem podle práce Newman, Blood, 1985, 227-232. Králičí Fab 2 anti-myší Fc konjugát křenové peroxidasy (anti-myší Fc HRP) byl získán od Pei Freeze (katalogové č. 715 305-1).

4. ELISA test

Na mikrotitrační desku Nunc Maxisorp 96 byl nanesen roztok lidského vitronektinu (0,002 mg/ml, 0,05 ml/jamka) v PBS (roztok kuchyňské soli pufrovaný fosforečnanem) a přes noc ponechán při 4 °C. Deska pak byla dvakrát promyta roztokem PBS/0,05% Tween 20 a po inkubaci (60 min) albuminem hovězího séra (BSA, 0,5 %, třída RIA nebo lepší) přerušena tris-HCl (50 mM), NaCl (100 mM), MgCl₂ (1 mM), CaCl₂ (1 mM), MnCl₂ (1 mM), pH 7. Pak se přidá roztok známého inhibitoru a roztok testované látky o koncentraci 2×10^{-12} až 2×10^{-6} mol/l v testovacím pufu [BSA (0,5 %, třída RIA nebo lepší) v tris-HCl (50 mM), NaCl (100 mM), MgCl₂ (1 mM), CaCl₂ (1 mM), MnCl₂ (1 mM), pH 7]. Přerušená deska se vyprázdní a pak se do každé jamky přidá 0,025 ml roztoku o definované koncentraci (2×10^{-12} až 2×10^{-6}) buď známého inhibitoru nebo testované sloučeniny. Pak se do každé jamky odpipetuje 0,025 ml roztoku vitronektinových receptorů v testovacím pufu (0,03 mg/ml) a deska se 60-180 min inkubuje na třepačce při teplotě místnosti. Mezi tím se připraví roztok (6 ml/deska) pro β_3 -jednotku vitronektinových receptorů specifické mureinové monoklonální protilátky v testovacím pufu (0,0015 mg/ml). K tomuto roztoku se přidá druhá králičí protilátka (0,001 ml roztoku kultury/6 ml roztoku mureinové monoklonální anti- β_3 -protilátky), což je konjugát anti-myší Fc-HRP-protilátky. Tato směs mureinové anti- β_3 -protilátky a konjugátu králičí anti-myší-Fc-HRP-protilátky se nechá inkubovat (po dobu inkubace receptor-inhibitor).

Mikrotitrační deska se 4x promyje roztokem PBS a 0,05% Tween-20, odpipetuje se na ní 0,05 ml/jamka směsi protilátek a nechá se inkubovat 60-180 min. Deska se pak 4x promyje roztokem PBS a 0,05% Tween-20 a pak se vyvolá přidáním 0,05 ml/jamka roztoku PBS, 0,67 mg/ml o-fenylendiamin a 0,012% H₂O₂. Alternativně lze přidat o-fenylendiamin v pufu (pH 5), který obsahuje Na₃PO₄ (50 mM) a kyselinu citrónovou. Vyvíjení zbarvení se přeruší 1N H₂SO₄ (0,05 ml/jamka), a pak se měří

absorpce každé jamky při 492-405 nm. Získané údaje se vyhodnotí standardními metodami.

Testovací metoda 2:

Inhibice vazby kistrinu na lidské vitronektinové receptory (VnR) $\alpha_v\beta_3$: ELISA-test

1. Izolace kistrinu

Kistrin se izoluje podle práce Dennis, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1989, 87, 2471-2475 a PROTEINS: Structure, Function and Genetics 1993, 15, 312-321.

2. Izolace lidského vitronektinového receptoru ($\alpha_v\beta_3$) (viz. Metoda 1)

3. Monoklonální protilátky (viz. Metoda 1)

4. ELISA-test

Schopnost látky inhibovat vazbu kistrinu na vitronektinové receptory lze stanovit ELISA-testem. Nejdřív se na mikrotitrační desku Nunc 96 nanese roztok kistrinu (0,002 mg/ml) podle práce Dennis, PROTEINS: Structure, Function and Genetics 1993, 15, 312-321. Další postup testu je stejný jako u Testovací metody 1, bod 4.

Testovací metoda 3:

Inhibice vazby buněk 293 upravených $\alpha_v\beta_3$ na lidské vitronektinové receptory:

Buněčný test

Kotransformované Buňky 293 z ledvin lidského embrya sekvencované na část α_v a β_3 vitronektinových receptorů se rozdělí pomocí FACS metody podle stupně exprese (> 500000 $\alpha_v\beta_3$ receptorů/buňka). Vybrané buňky se kultivují a pomocí FACS rozdělí

se získají stabilní buňky (15 D) s expresí $> 1\ 000\ 000$ kopií na buňku.

Na desku pro tkáňové kultury Limbro 96 s plochým dnem se nanesou lidský vitronektin (0,01 mg/ml, 0,05 ml/jamka) v roztoku NaCl pufovaném fosforečnanem (PBS) a nechá se přes noc při 4 °C. Pak se přeručí 0,5% BSA. Potom se přidá roztok testované látky o koncentraci 10^{-10} až 2×10^{-3} mol/l v DMEM médiu obsahujícím glukosu, a to v množství 0,05 ml/jamka. Potom se buňky s vysokým stupněm exprese (např. 15 D) suspendují v DMEM médiu obsahujícím glukosu a koncentrace suspenze se upraví na obsah 25000 buněk/0,05 ml media. 0,05 ml této buněčné suspenze se přidá do každé jamky a deska se 90 min inkubuje při 37 °C. Potom se 3x promyje teplým PBS, aby se odstranily nenavázané buňky. Navázané buňky se rozruší citrátovým puforem (25 mM, pH 5,0), který obsahuje 0,25 % triton X-100. Potom se přidá hexosamidasový substrát p-nitrofenyl-N-acetyl- β -D-glukosaminid a deska se 90 min inkubuje při 37 °C. Reakce zastaví puforem glycin (50 mM)/EDTA (5 mM) (pH 10,4) a měří se absorpce každé jamky při 405-650 nm.

Antagonistické působení látek v souladu s předkládaným vynálezem na fibrinogenové receptory $\alpha_{IIb}\beta_3$ (zejména stanovení selektivity) lze provést např. podle US 5 403 836, str. 237.

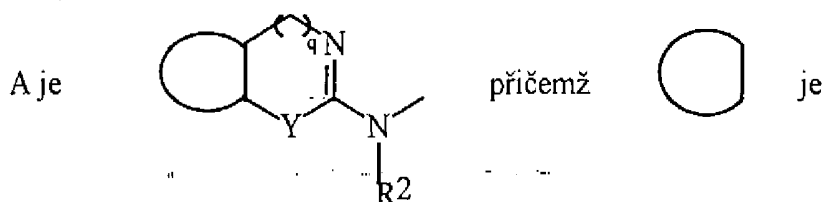
Průmyslová využitelnost

Sloučeniny v souladu s předkládaným vynálezem jsou určeny proti chorobám, které zahrnují osteoporózu, hyperkalcémii, osteopenii vyvolanou např. metastázami, onemocnění zubů, hyperparatyroidismus, periartikulární erozi při revmatické artritidě a Pagetovu chorobu. Dále lze tyto sloučeniny použít pro zmírnění nebo léčení kostních chorob způsobených léčbou glukokortikoidy, steroidy a kortikosteroidy nebo nedostatkem pohlavních hormonů.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I

A-B-D-E-F-G (I), přičemž



pěti až desetičlenný mono- nebo polycyklický aromatický nebo nearomatický kruhový systém, který obsahuje 1 až 4 heteroatomy ze skupiny, kterou tvoří N, O, S, a který může být popřípadě substituován jedním nebo několika substituenty ze skupiny, kterou tvoří R^{12} , R^{13} , R^{14} a R^{15} ;

B je přímá vazba, alkandyllová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylenová skupina obsahující 5 až 10 atomů uhlíku, cykloalkylenová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, skupina $-C\equiv C-$, skupina $-NR^2-$, skupina $-NR^2-C(O)-$, skupina $-NR^2-C(O)-NR^2-$, skupina $-NR^2-C(S)-NR^2-$, skupina $-O-C(O)-$, skupina $-NR^2-S(O)-$, skupina $-NR^2-S(O)_2-$, skupina $-O-$, skupina $-S-$, skupina $-CR^2=CR^3-$, které mohou být substituovány vždy jedním nebo dvěma alkyly obsahujícími 1 až 8 atomů uhlíku;

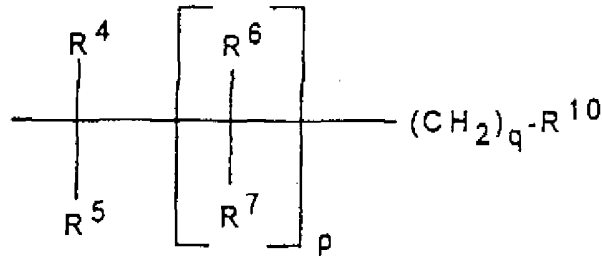
D je přímá vazba, alkandyllová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylenová skupina obsahující 5 až 10 atomů uhlíku, skupina $-O-$, skupina $-NR^2-$, skupina $-CO-NR^2-$, skupina $-NR^2-CO-$, skupina $-NR^2-C(O)-NR^2-$, skupina $-NR^2-C(S)-NR^2-$, skupina $-OC(O)-$, skupina $-C(O)O-$, skupina $-S(O)-$, skupina $-S(O)_2-$, skupina $-S(O)_2-NR^2-$, skupina $-S(O)-NR^2-$, skupina $-NR^2-S(O)-$, skupina $-NR^2-S(O)_2-$, skupina $-S-$, skupina $-CR^2=CR^3-$, skupina $-C\equiv C-$, které mohou být substituované jedním nebo dvěma alkyly obsahujícími 1 až 8

atomů uhlíku, skupinou $-\text{CR}^2=\text{CR}^3-$ nebo arylovou skupinou obsahující 5 až 6 atomů uhlíku,

příčemž, pokud B je přímá vazba, D nemůže být skupina $-\text{CO}-\text{NR}^2-$, skupina $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, skupina $-\text{S}(\text{O})-$, skupina $-\text{S}(\text{O})_2-$, skupina $-\text{S}(\text{O})-\text{NR}^2-$, skupina $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^2-$;

F je stejný jako D;

G je



R^2 a R^3 jsou nezávisle H nebo alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, která může být substituovaná jedním nebo několika atomy fluoru, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 12 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina, přičemž cykloalkyl obsahuje 3 až 12 atomů uhlíku a alkyl obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 5 až 14 atomů uhlíku, arylalkylová skupina, přičemž aryl obsahuje 5 až 14 atomů uhlíku a alkyl 1 až 8 atomů uhlíku, skupina $\text{R}^8\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, skupina $\text{R}^8\text{R}^8\text{NC}(\text{O})\text{R}^9$, skupina $\text{R}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^9$,

R^4 , R^5 , R^6 a R^7 jsou nezávisle H, fluor, OH, alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 14 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina, přičemž cykloalkyl obsahuje 3 až 14 atomů uhlíku a alkyl obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku, skupina R^8OR^9 , skupina R^8SR^9 , skupina $\text{R}^8\text{CO}_2\text{R}^9$, skupina $\text{R}^8\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$, skupina $\text{R}^8\text{-aryl-R}^9$, přičemž arylová skupina obsahuje 5 až 14 atomů uhlíku, $\text{R}^8\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^9$, skupina $\text{R}^8\text{R}^8\text{NR}^9$, skupina $\text{R}^8\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, skupina $\text{R}^8\text{S}(\text{O})_n\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^9$, skupina $\text{R}^8\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^9$, skupina $\text{R}^8\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^9$, skupina $\text{R}^8\text{N}(\text{R}^2)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^9$, skupina $\text{R}^8\text{N}(\text{R}^2)\text{S}(\text{O})_n\text{N}(\text{R}^2)\text{R}^9$, skupina $\text{R}^8\text{S}(\text{O})_n\text{R}^9$, skupina

$R^8SC(O)N(R^2)R^9$, skupina $R^8C(O)R^9$, skupina $R^8N(R^2)C(O)R^9$,
skupina $R^8N(R^2)S(O)_nR^9$;

R^8 je H, alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 14 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina, přičemž cykloalkyl obsahuje 3 až 14 atomů uhlíku a alkyl obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 5 až 14 atomů uhlíku, arylalkylová skupina, přičemž aryl obsahuje 5 až 14 atomů uhlíku a alkyl 1 až 8 atomů uhlíku, přičemž alkylové zbytky mohou být substituovány jedním nebo několika atomy fluoru;

R^9 je přímá vazba nebo alkandiylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku;

R^{10} je $C(O)R^{11}$, $C(S)R^{11}$, $S(O)_nR^{11}$, $P(O)(R^{11})_n$ nebo čtyř až osmičlenný nasycený nebo nenasycený heterocyklus obsahující 1, 2, 3 nebo 4 heteroatomy ze skupiny, kterou tvoří N, O, S, jako např. tetrazolylová skupina, imidazolylová skupina, pyrazolylová skupina, oxazolylová skupina a tiadiazolylová skupina;

R^{11} je OH, alkoxylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, arylalkoxylová skupina, přičemž aryl obsahuje 5 až 14 atomů uhlíku a alkyl obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku, aryloxylová skupina obsahující 5 až 14 atomů uhlíku, alkylkarbonyloxyalkoxylová skupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku a alkoxy 1 až 4 atomy uhlíku, arylalkylkarbonyloxylová skupina, přičemž aryl obsahuje 5 až 14 atomů uhlíku a alkyl 1 až 8 atomů uhlíku, alkoxylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, NH_2 , mono- nebo dialkylaminoskupina skupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku, arylalkylaminoskupina, přičemž arylová skupina obsahuje 5 až 14 a alkylová 1 až 8 atomů uhlíku, dialkylaminokarbonylmetyloxyskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 8 atomů uhlíku, aryldialkylaminokarbonylmetyloxyskupina, přičemž aryl obsahuje 5 až 14 atomů uhlíku a alkyl 1 až 8 atomů uh-

líku, nebo arylaminoskupina obsahující v arýlové části 5 až 14 atomů uhlíku nebo zbytek L- nebo D-aminokyseliny;

R^{12} , R^{13} , R^{14} a R^{15} jsou nezávisle H, alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, která může být substituovaná jedním nebo několika atomy fluoru, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 12 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina, přičemž cykloalkyl obsahuje 3 až 12 a alkyl 1 až 8 atomů uhlíku, arýlová skupina obsahující 5 až 14 atomů uhlíku, arýlalkylová skupina, přičemž aryl obsahuje 5 až 14 a alkyl 1 až 8 atomů uhlíku, H_2N , skupina R^9ONR^9 , skupina R^9OR^9 , skupina $R^9OC(O)R^9$, skupina $R^9R^9NR^9$, skupina R^9 -aryl- R^9 , přičemž aryl obsahuje 5 až 14 atomů uhlíku, HO-alkyl- $N(R^2)R^9$, přičemž alkyl obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku, skupina $R^9N(R^2)C(O)R^9$, skupina $R^9C(O)N(R^2)R^9$, skupina $R^9C(O)R^9$, skupina $R^2R^3N-C(=NR^2)-NR^2$, skupina $R^2R^3N-C(=NR^2)$, skupina $=O$, skupina $=S$; přičemž sousední dva substituenty R^{12} až R^{15} mohou dále dohromady tvořit skupinu $-OCH_2O-$, skupinu $-OCH_2CH_2O-$;

Y je NR^2 , O nebo S;

n je 1 nebo 2;

p a q jsou nezávisle 0 nebo 1;

ve všech svých stereoizomerních formách a směsích o všech poměrech a jejich fyziologicky upotřebitelné soli,

přičemž jsou zejména výhodné sloučeniny, ve kterých je E

- a) šestičlenný aromatický kruh, který může obsahovat až 4 atomy dusíku a může být substituován 1 až 4 stejnými nebo různými libovolnými substituenty nebo
- b) 4-metyl-3-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1-H-1,4-benzodiazepin.

až 6 atomů uhlíku, přičemž alkylové zbytky mohou být substituovány jedním nebo několika atomy fluoru;

R^9 je přímá vazba nebo alkandiylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

R^{10} je $C(O)R^{11}$, $C(S)R^{11}$, $S(O)_nR^{11}$, $P(O)(R^{11})_n$ nebo čtyř až osmičlenný nasycený nebo nenasycený heterocyklus obsahující 1, 2, 3 nebo 4 heteroatomy ze skupiny, kterou tvoří N, O, S;

R^{11} je OH, alkoxylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylalkoxylová skupina, přičemž aryl obsahuje 5 až 12 atomů uhlíku a alkyl obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, aryloxylová skupina obsahující 5 až 12 atomů uhlíku, alkylkarbonyloxyalkoxylová skupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a alkoxy 1 až 4 atomy uhlíku, arylalkylkarbonyloxylová skupina, přičemž aryl obsahuje 5 až 12 atomů uhlíku a alkyl 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, NH_2 , mono- nebo dialkylaminoskupina skupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, arylalkylaminoskupina, přičemž aryl obsahuje 5 až 12 a alkylová 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylaminokarbonylmetyloxy skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku;

R^{12} , R^{13} , R^{14} a R^{15} jsou nezávisle H, alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, která může být substituovaná jedním nebo několika atomy fluoru, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina, přičemž cykloalkyl obsahuje 3 až 8 a alkyl 1 až 6 atomů uhlíku, aryllová skupina obsahující 5 až 12 atomů uhlíku, arylalkylová skupina, přičemž aryl obsahuje 5 až 12 a alkyl 1 až 6 atomů uhlíku, H_2N , skupina R^8ONR^9 , skupina R^8OR^9 , skupina $R^8OC(O)R^9$, skupina R^8 -aryl- R^9 , přičemž aryl obsahuje 5 až 12 atomů uhlíku, skupina $R^8R^9NR^9$, HO-alkyl- $N(R^2)R^9$, přičemž alkyl obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku, skupina $R^8N(R^2)C(O)R^9$, skupina $R^8C(O)N(R^2)R^9$, skupina $R^8C(O)R^9$, skupina $R^2R^3N-C(=NR^2)-NR^2$, skupina $R^2R^3N-C(=NR^2)$, =O, =S; přičemž

sousední dva substituenty R^{12} až R^{15} mohou dále dohromady tvořit skupinu $-OCH_2O-$, skupinu $-OCH_2CH_2O-$, skupinu $-OC(CH_3)_2O-$;

Y je NR^2 , O nebo S;

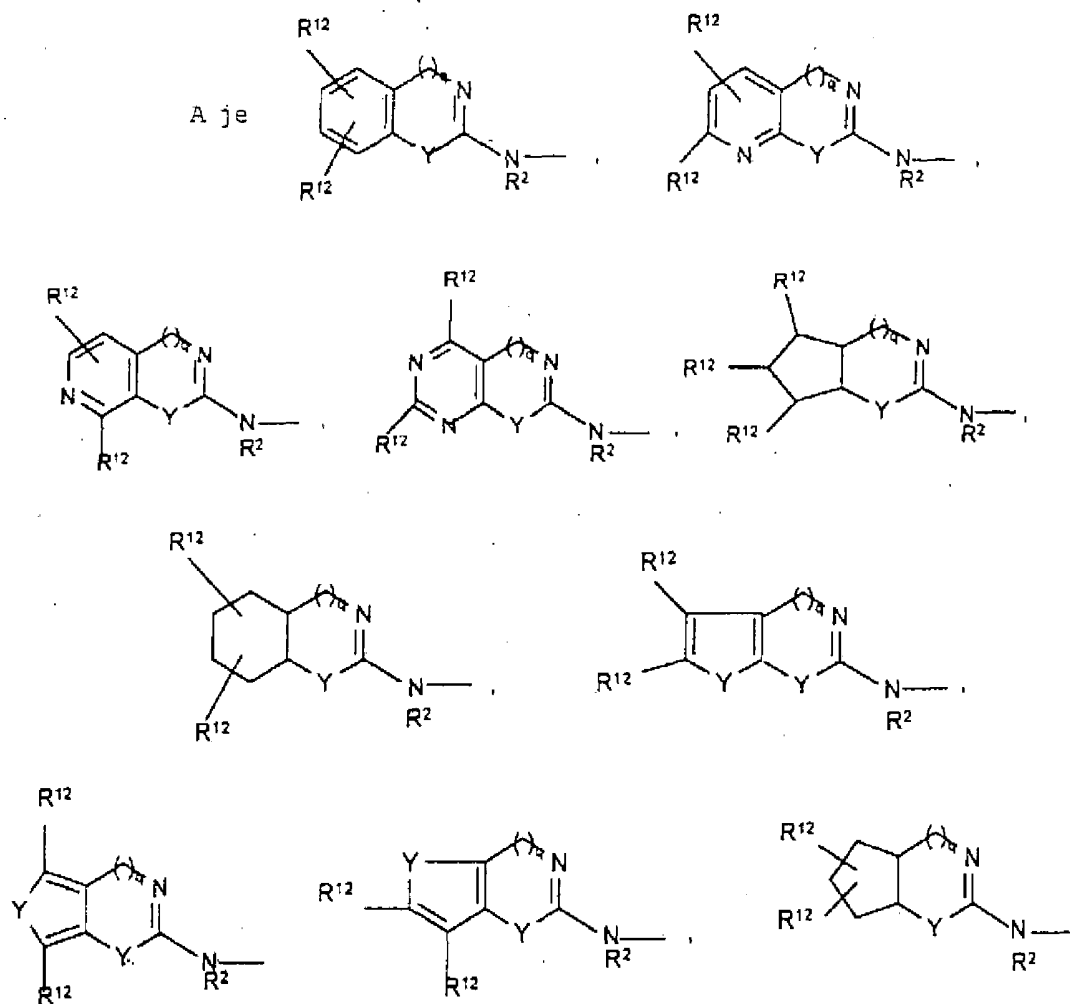
n je 1 nebo 2;

p a q jsou nezávisle 0 nebo 1;

a E je definováno v nároku 1;

ve všech svých stereoizomerních formách a směsích o všech poměrech a jejich fyziologicky upotřebitelné soli.

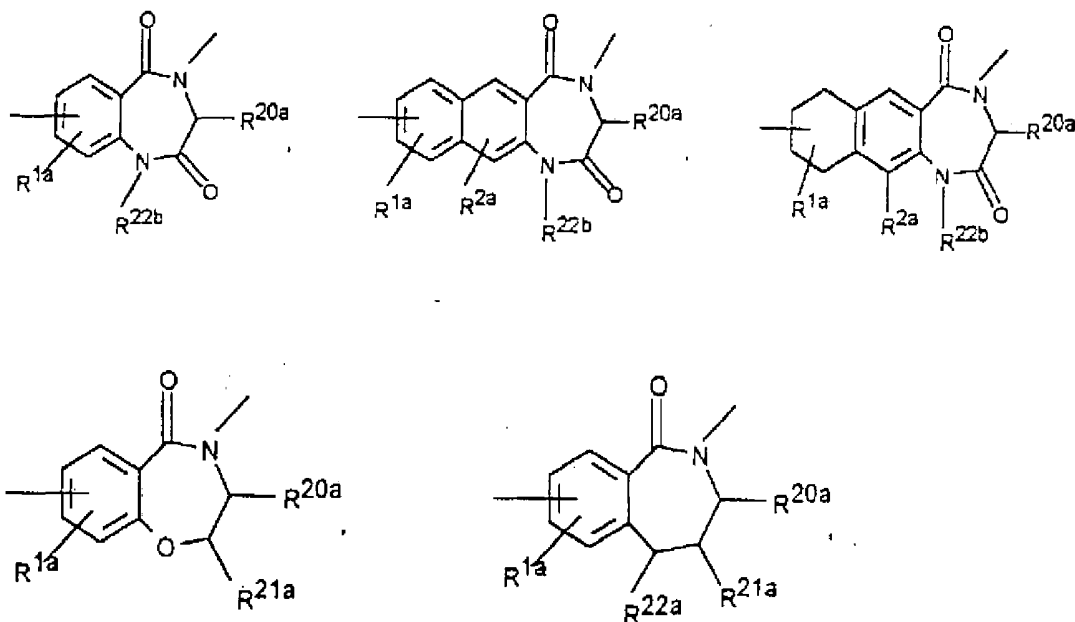
3. Sloučenina vzorce I podle nároků 1 a 2, přičemž



B je přímá vazba, alkandiylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylenová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylenová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku, skupina $-C\equiv C-$, skupina $-NR^2-$, skupina $-NR^2-C(O)-$, skupina $-NR^2-S(O)_2-$, skupina $-O-$, skupina $-CR^2=CR^3-$, které mohou být substituované vždy jedním nebo dvěma alkyly obsahujícími 1 až 6 atomů uhlíku;

D je přímá vazba, alkandiylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylenová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku, skupina $-O-$, skupina $-NR^2-$, skupina $-NR^2-CO-$, $-CO-NR^2-$, skupina $-NR^2-C(O)-NR^2-$, skupina $-OC(O)-$, skupina $-S(O)_2-NR^2-$, skupina $-NR^2-S(O)_2-$ a skupina $-CR^2=CR^3-$, které mohou být substituované jedním nebo dvěma alkyly obsahujícími 1 až 6 atomů uhlíku, přičemž, pokud B je přímá vazba, D nemůže být skupina $-CO-NR^2-$, skupina $-S(O)_2-NR^2-$;

E je a)



přičemž R^{1a} , R^{2a} , R^{20a} , R^{21a} , R^{22a} znamenají:

R^{1a} a R^{2a} jsou nezávisle jedna až tři zbytky ze skupiny, kterou tvoří vodík, halogen, kyanoskupina, karboxamidoskupina, karbamoyloxyskupina, formyloxyskupina, formylová skupi-

na, azidoskupina, nitroskupina, ureidoskupina, tioureidoskupina, hydroxyskupina, merkaptoskupina, sulfonamid skupina nebo popřípadě substituovaný zbytek ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 3 až 12 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 12 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, arylalkylová skupina, přičemž arylová skupina obsahuje 6 až 10 a alkylová 1 až 8 atomů uhlíku, alkyloxyskupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, aryloxyskupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku a acylaminoskupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, přičemž tyto substituenty jsou představovány zbytkem ze skupiny, kterou tvoří halogen, kyanoskupina, azidoskupina, nitroskupina, hydroxyskupina, merkaptoskupina, sulfonamid skupina, ureidoskupina, tioureidoskupina, karboxamid skupina, karbamoyloxyskupina, formyloxyskupina, formylová skupina, alkoxylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenyl a fenoxyskupina;

R^{20a} je vodík, halogen (fluor, chlor, brom, jod), alkoxylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylová skupina, benzyl nebo halogenalkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

R^{21a} a R^{22a} jsou nezávisle:

1. vodík;
2. alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku
3. arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku
4. cykloalkylová skupina obsahující 3 až 14 atomů uhlíku,
5. alkylarylová skupina, přičemž alkylová skupina obsahuje 1 až 12 a arylová 6 až 14 atomů uhlíku
6. alkylcykloalkylová skupina, přičemž alkylová skupina obsahuje 1 až 12 atomů uhlíku a cykloalkylová 3 až 14 atomů uhlíku,

příčemž zbytky ad 2. až 6. mohou být substituovány jedním nebo několika substituenty ze skupiny, kterou tvoří halogen (fluor, chlor, brom, jod); nitroskupina; hydroxyl; karboxyl; tetrazol; hydroxamát; sulfonamid; trifluorimid; fosfonát; alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku; benzyl; cykloalkylová skupina obsahující 3 až 14 atomů uhlíku ; COR^{24a} ; $CONR^{25}R^{26}$; příčemž

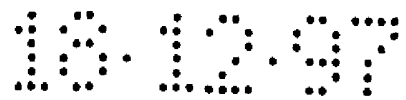
R^{24a} je zbytek ze skupiny, kterou tvoří alkoxylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku; alkenoxyskupina obsahující 3 až 12 atomů uhlíku ; aryloxyskupina skupina obsahující 6 až 12 atomů uhlíku ; dialkylaminoalkoxy-skupina, příčemž alkyl obsahuje 1 až 8 a alkoxy 1 až 8 atomů uhlíku ; acylaminoalkoxyskupina, příčemž alkoxy 1 až 8 atomů uhlíku, jako např. acetylaminoetoxyskupina, nikotinoylaminoetoxyskupina, sukcinamidetoxy-skupina a pivaloyletoxyskupina; arylalkoxyskupina, příčemž alkoxy 1 až 8 a aryl obsahuje 6 až 12 atomů uhlíku, příčemž arylová část může být substituována jedním až třemi substituenty ze skupiny, kterou tvoří nitroskupina, halogen, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, hydroxylová skupina, hydroxyalkoxyskupina obsahující 2 až 8 atomů uhlíku a dihydroxyalkoxyskupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku;

R^{25} a R^{26} jsou nezávisle vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, alkylarylová skupina, příčemž alkyl obsahuje 1 až 6 a aryl 6 až 10 atomů uhlíku; nebo

R^{25} a R^{26} spolu dohromady tvoří trimetylen-, tetrametylen-, pentametylen- nebo 3-oxopentametylenskupinu;

7. Q^2-L^3 , příčemž

Q^2 je vodík nebo Q^1 ;



L^3 je chemická vazba, L^1 nebo L^2 ;

Q^1 je substituovaný nebo nesubstituovaný, kladně nabitý, dusíkatý zbytek;

L^1 je dvojjvazný zbytek, který obsahuje 3 až 9 metylenových skupin, ze kterých je 1 až 9 nahrazeno jedním nebo několika zbytky ze skupiny, kterou tvoří alkenové zbytky, alkinové zbytky, arylové zbytky a funkční skupiny obsahující heteroatomy N, O nebo S;

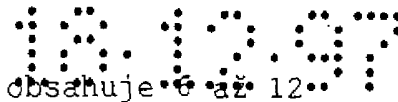
L^2 je popřípadě substituovaný dvojjvazný zbytek; a

R^{22b} je:

1. vodík
2. alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku
3. arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku,
4. cykloalkylová skupina obsahující 3 až 14 atomů uhlíku,
5. alkylarylová skupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 12 a aryl 6 až 14 atomů uhlíku,
6. alkylcykloalkylová skupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 12 a cykloalkyl 3 až 14 atomů uhlíku,

přičemž zbytky ad 2. až 6. mohou být substituovány jedním nebo několika substituenty ze skupiny, kterou tvoří halogen (fluor, chlor, brom, jod); nitroskupina; hydroxyl; karboxyl; tetrazol; hydroxamát; sulfonamid; trifluorimid; fosfonát; alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku; benzyl; cykloalkylová skupina obsahující 3 až 14 atomů uhlíku; COR^{24a} a $CONR^{25}R^{26}$; přičemž

R^{24a} je zbytek ze skupiny, kterou tvoří alkoxylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku; alkenoxyskupina obsahující 3 až 12 atomů uhlíku; aryloxyskupina skupina obsahující 6 až 12 atomů uhlíku; dialkylaminoalkoxyskupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 8 a alkoxy 1 až 8 atomů uhlíku; acylaminoalkoxyskupina, přičemž alkoxy obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku, jako např. acetylaminooxyskupina, nikotinoylaminooxyskupina, sukcinamide-toxy-skupina a pivaloyloxytoxy-skupina; arylalkoxyskupina,



příčemž alkoxylova obsahuje 1 až 8 a aryl obsahuje 6 až 12 atomů uhlíku, přičemž aryllová část může být substituována jedním až třemi substituenty ze skupiny, kterou tvoří nitroskupina, halogen, alkoxykupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, hydroxylová skupina, hydroxyalkoxykupina obsahující 2 až 8 atomů uhlíku a dihydroxyalkoxykupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku;

R^{25} a R^{26} jsou nezávisle vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, aryllová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, alkylarylová skupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 6 a aryl 6 až 10 atomů uhlíku; nebo

R^{25} a R^{26} spolu dohromady tvoří trimetylen-, tetrametylen-, pentametylen- nebo 3-oxopentametylenskupinu;

7. Q^2-L^3 , přičemž

Q^2 je vodík nebo Q^1 ;

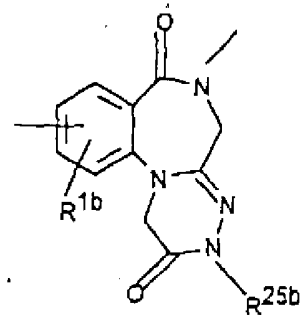
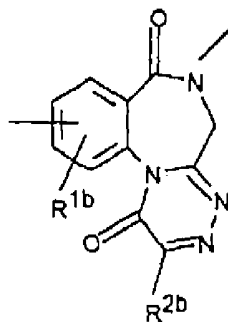
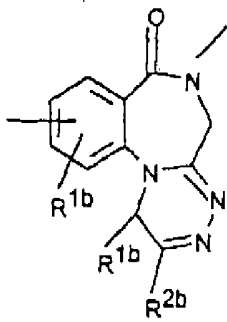
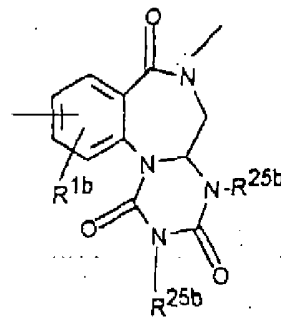
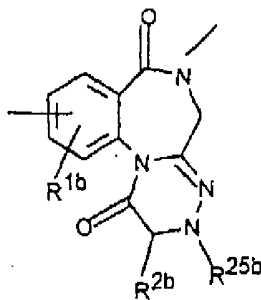
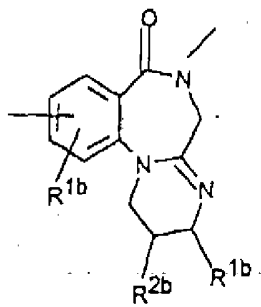
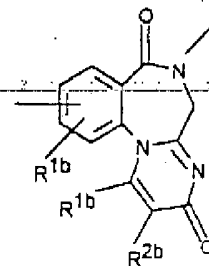
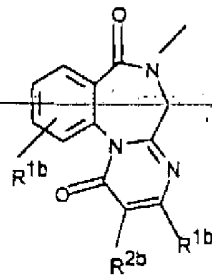
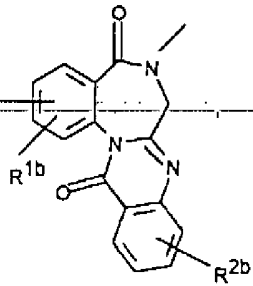
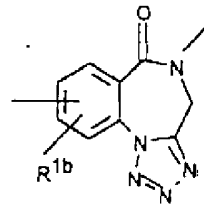
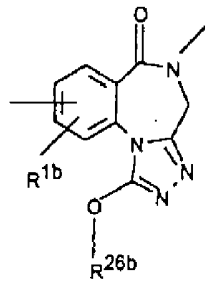
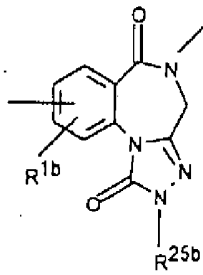
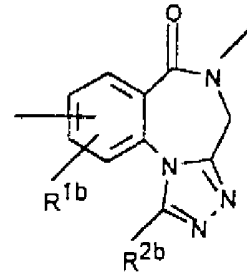
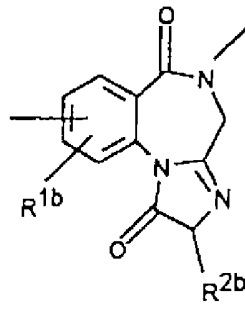
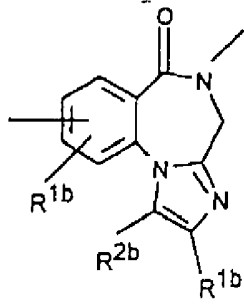
L^3 je chemická vazba, L^1 nebo L^2 ;

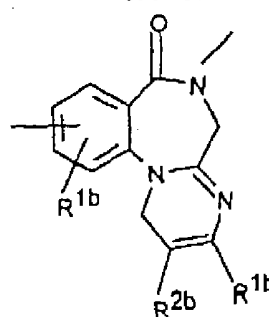
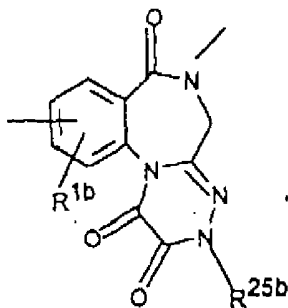
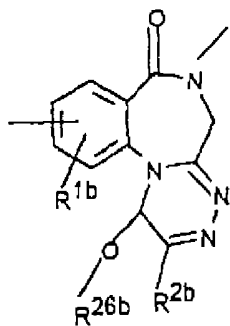
Q^1 je substituovaný nebo nesubstituovaný, kladně nabitý, dusíkatý zbytek;

L^1 je dvojkvasný zbytek, který obsahuje 3 až 9 metylenových skupin, ze kterých je 1 až 9 nahrazeno jedním nebo několika zbytky ze skupiny, kterou tvoří alkenové zbytky, alkinové zbytky, aryllové zbytky a funkční skupiny obsahující heteroatomy N, O nebo S;

L^2 je popřípadě substituovaný dvojkvasný zbytek;

nebo b)





přičemž R^{1b} a R^{2b} znamenají:

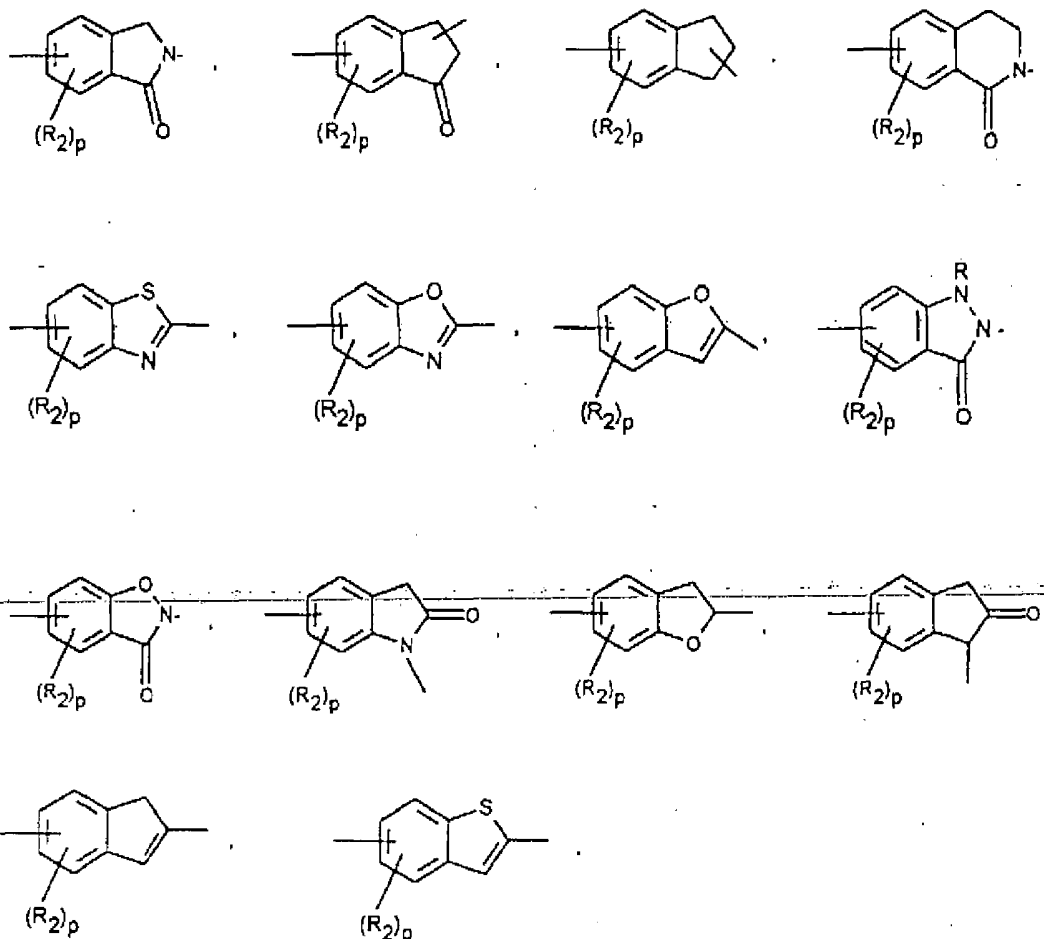
R^{1b} a R^{2b} jsou nezávisle jeden až tři zbytky ze skupiny, kterou tvoří vodík, halogen, kyanoskupina, karboxamid skupina, karbamoyloxyskupina, formyloxyskupina, formylová skupina, azidoskupina, nitroskupina, ureidoskupina, tioureido-skupina, hydroxylová skupina, merkaptoskupina a sulfonamid skupina nebo substituované zbytky ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku, alkinylová skupina obsahující 3 až 12 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 12 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, arylalkylová skupina, přičemž aryl obsahuje 6 až 10 a alkyl 1 až 8 atomů uhlíku, alkyloxyskupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, aryloxyskupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku a acylaminoskupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, přičemž substituenty představují zbytek ze skupiny, kterou tvoří halogen, kyanoskupina, azidoskupina, nitroskupina, hydroxylová skupina, merkaptoskupina, sulfonamid skupina, ureidoskupina, tioureidoskupina, karboxamid skupina, karbamoyloxyskupina, formyloxyskupina, formylová skupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenyl a fenoxyskupina; a

R^{25b} a R^{26b} jsou nezávisle vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, alkylarylová skupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 6 a aryl 6 až 10 atomů uhlíku;



nebo R^{25b} a R^{26b} spolu dohromady tvoří trimetylen-, tetrametylen-, pentametylen- nebo 3-oxopentametylenskupinu;

nebo c)



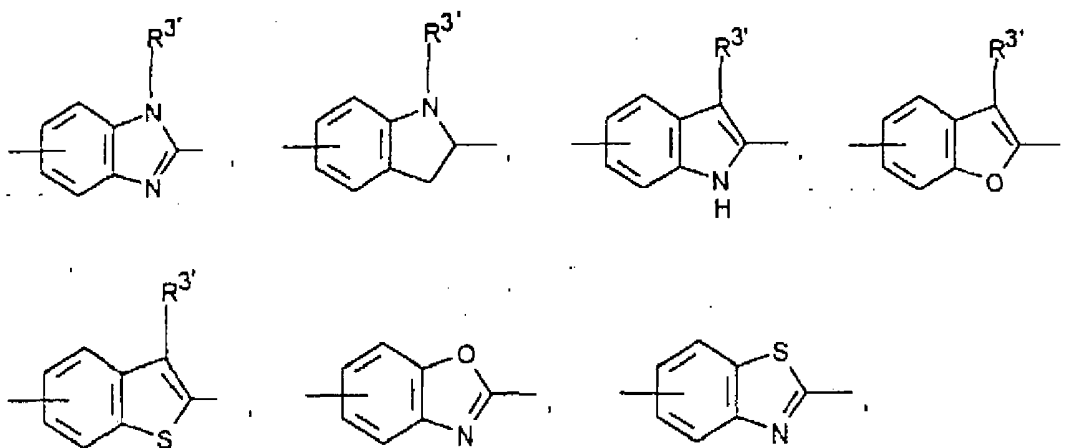
příčemž

$(R_2)_p$ jsou připojeny k jednomu nebo několika uhlíkovým atomům šestičlenného kruhu a jsou nezávisle vybrány ze skupiny, kterou tvoří H, alkylová skupina, halogenem substituovaná alkylová skupina, hydroxyalkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, cykloalkylová skupina, arylová skupina, aryloxyskupina, arylalkylová skupina, hydroxylová skupina, alkoxylová skupina, arylalkoxylová skupina, karbamoylová skupina, aminoskupina, substituovaná aminoskupina, acylová skupina, kyanoskupina, halogen, nitroskupina a sulfoskupina;

R je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku

p je celé číslo 1 až 3,

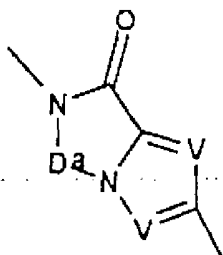
nebo d)



příčemž $R^{3'}$ je vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylalkylová skupina, příčemž alkyl obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku;

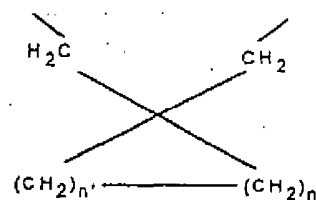
nebo e)

1.

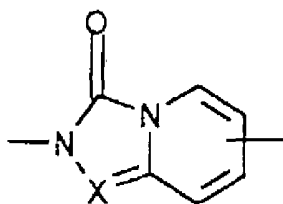


příčemž V je CR^{7a} nebo N a

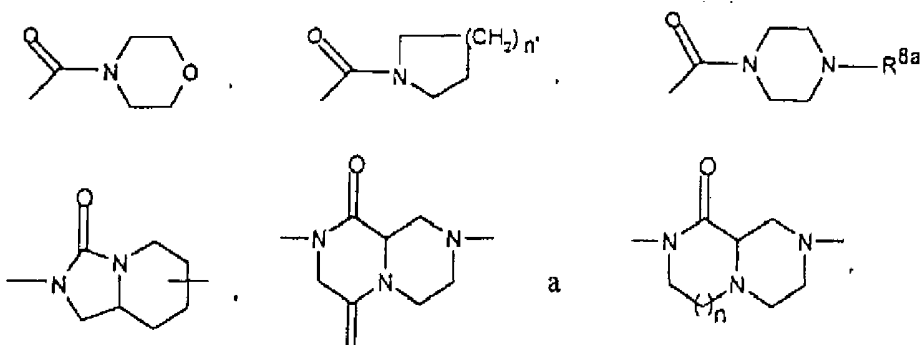
D^a je skupina CH_2 , CH_2-CH_2 , $CH_2C(R^{7a})_2CH_2$ nebo



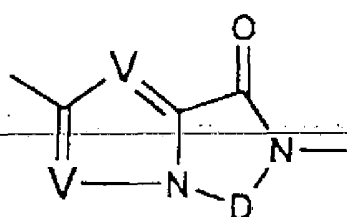
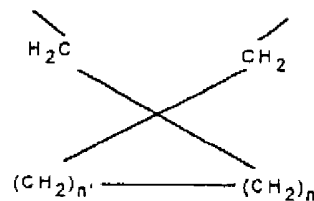
2.



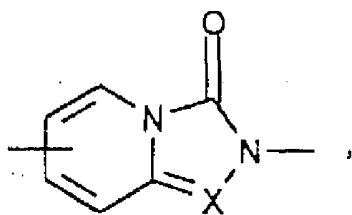
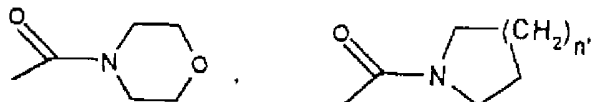
příčemž X je skupina CR^{3a} nebo N, příčemž R^{3a} je CN, $C(O)N(R^{7a})R^{8a}$, nebo (viz. níže)



3.

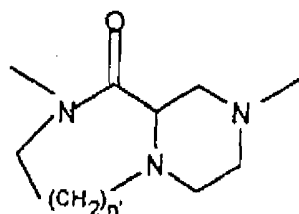
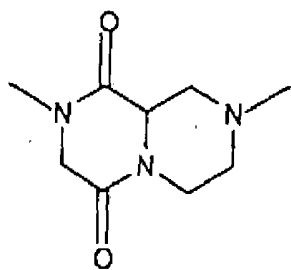
přičemž V je CR^{7a} nebo N a D^a je skupina CH_2 , CH_2-CH_2 , $CH_2C(R^{7a})_2CH_2$ nebo

4.

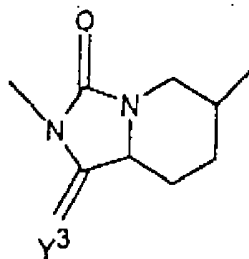
přičemž X je CR^{3a} nebo N, přičemž R^{3a} je
skupina CN, $C(O)N(R^{7a})R^{8a}$ nebo

5.

6.



7.



přičemž Y^3 je O nebo H_2

R^{7a} je vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

kteřá je popřípadě substituovaná hydroxyskupinou nebo alkoxylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku popřípadě substituovaná alkoxylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo OH; alkylarylová skupina, přičemž alkylová skupina obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku a aryl je popřípadě substituovaný stejnými nebo různými zbytky ze skupiny, kterou tvoří halogen, alkoxylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, OH nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{8a} je vodík nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

n je celé číslo 0 až 7;

n' je celé číslo 0 až 3;

nebo



Z_1, Z_2, Z_3 a Z_4 jsou stejné nebo různé zbytky ze skupiny, kterou tvoří metinová skupina, atomy uhlíku, iminoskupiny nebo atomy dusíku, přičemž alespoň jeden ze zbytků Z_1 až Z_4 musí obsahovat atom uhlíku a jedna nebo dvě metinové skupiny vedle atomu dusíku mohou být nahrazeny karbonylovými skupinami;

Z_5 a Z_6 jsou atomy uhlíku, nebo jeden je dusík a druhý je uhlík,

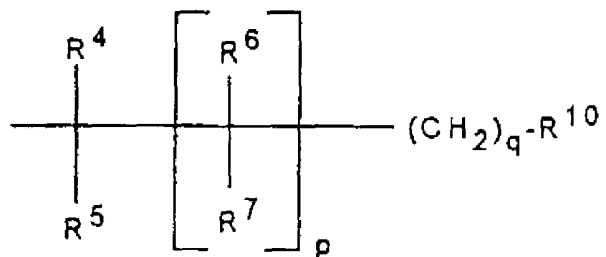
R^{3b} je vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylová skupina, arylalkylová skupina, karboxyalkyl nebo alkoxykarbonylalkylová skupina,

R^{4b} je vodík, alkylová nebo alkoxylová skupina obsahující vždy 1 až 6 atomů uhlíku, arylová nebo arylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku,

R^{5b} je azetidinoskupina, pyrrolidinoskupina, hexametyleniminoskupina, heptametyleniminoskupina nebo piperidinoskupina, ve které může být metylenová skupina v poloze 4 nahrazena kyslíkem, sulfenylovou skupinou, sulfinylovou skupinou, nebo iminoskupinou substituovanou zbytkem ze skupiny, kterou tvoří skupina R^3- , skupina R^4CO- , alkylsulfonylová a arylsulfonylová skupina, přičemž R^3 a R^4 jsou definovány výše;

F je přímá vazba, alkandiylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupina $-O-$, skupina $-CO-NR^2-$, skupina $-NR^2-CO-$, skupina $-NR^2-C(O)-NR^2-$, skupina $-OC(O)-$, skupina $-C(O)O-$, skupina $-CO-$, skupina $-S(O)_2-$, skupina $-S(O)_2-NR^2-$, skupina $-NR^2-S(O)_2-$, skupina $-CR^2=CR^3-$, skupina $-C\equiv C-$, které mohou být substituované jednou nebo dvěma alkylovými skupinami obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

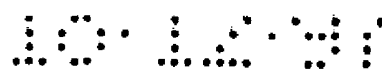
G je



R^2 a R^3 jsou nezávisle H, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která může být substituovaná jedním nebo několika atomy fluoru; cykloalkylová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina obsahující v cykloalkylové části 5 až 6 atomů uhlíku a alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, arylová skupina obsahující 5 až 10 atomů uhlíku, arylalkylová skupina obsahující v arylové části 5 až 10 a alkylové 1 až 4 atomy uhlíku, skupina $R^8\text{OC(O)}R^9$, skupina $R^8R^6\text{NC(O)}R^9$, skupina $R^8\text{C(O)}R^9$;

R^4 , R^5 , R^6 a R^7 jsou nezávisle H, fluor, OH, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 5 až 14 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina obsahující v cykloalkylové části 5 až 14 a alkylové 1 až 6 atomů uhlíku nebo skupina $R^8\text{OR}^9$, skupina $R^8\text{CO}_2R^9$, skupina $R^8\text{OC(O)}R^9$, skupina $R^8\text{-aryl-R}^9$, přičemž arylová skupina obsahuje 5 až 10 atomů uhlíku, skupina $R^8\text{NHR}^9$, skupina $R^8R^6\text{NR}^9$, skupina $R^8\text{NHC(O)OR}^9$, skupina $R^8\text{S(O)}_n\text{NHR}^9$, skupina $R^8\text{OC(O)NHR}^9$, skupina $R^8\text{C(O)NHR}^9$, skupina $R^8\text{C(O)}R^9$, skupina $R^8\text{NHC(O)NHR}^9$, skupina $R^8\text{NHS(O)}_n\text{NHR}^9$, skupina $R^8\text{NHC(O)}R^9$, skupina $R^8\text{NHS(O)}_nR^9$, přičemž je alespoň jeden zbytek z R^4 , R^5 , R^6 a R^7 lipofilní skupina;

R^8 je H, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 5 až 14 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina, přičemž cykloalkyl obsahuje 5 až 14 a alkyl 1 až 4 atomy uhlíku, arylová skupina obsahující 5 až 10 atomů uhlíku, arylalkylová skupina, přičemž aryl obsahuje 5 až 10 a alkyl 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž alkylové zbytky mohou být substituovány 1 až 6 atomy fluoru;



R^9 je přímá vazba nebo alkandiylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

R^{10} je $C(O)R^{11}$;

R^{11} je OH, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aryl-alkoxy skupina, přičemž aryl obsahuje 5 až 10 a alkyl 1 až 6 atomů uhlíku, aryloxy skupina obsahující 5 až 10 atomů uhlíku, alkykarbonyloxyalkoxy skupina, přičemž alkylová skupina obsahuje 1 až 6 a alkoxylová 1 až 4 atomy uhlíku, arylalkylkarbonyloxyalkoxy skupina, přičemž aryl obsahuje 5 až 10, alkyl 1 až 4 a alkoxy 1 až 4 atomy uhlíku, NH_2 , mono- nebo dialkylamino skupina, přičemž její alkyly obsahují 1 až 6 atomů uhlíku;

R^{12} je H, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která může být substituována jedním nebo několika atomy fluoru, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina, přičemž cykloalkyl obsahuje 3 až 6 a alkyl 1 až 4 atomy uhlíku, aryllová skupina obsahující 5 až 10 atomů uhlíku, arylalkylová skupina, přičemž aryl obsahuje 5 až 10 a alkyl 1 až 4 atomy uhlíku, skupina H_2N , skupina R^8OR^9 , skupina $R^8OC(O)R^9$, skupina R^8 -aryl- R^9 , přičemž aryl obsahuje 5 až 10 atomů uhlíku, skupina $R^8R^9NR^9$, skupina $R^8NHC(O)R^9$, skupina $R^8C(O)NHR^9$, skupina $H_2N-C(=NH)-$, skupina $H_2N-C(=NH)-NH-$, skupina $=O$,

přičemž dva sousední substituenty R^{12} mohou spolu dohromady tvořit skupinu $-OCH_2O-$ nebo skupinu $-OCH_2CH_2O-$;

Y je NR^2 , O, S;

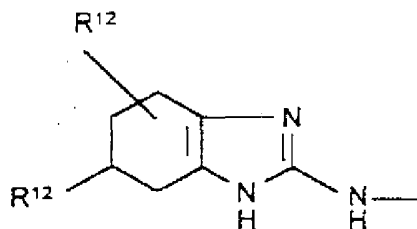
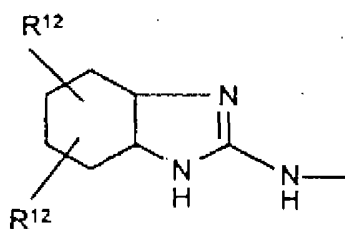
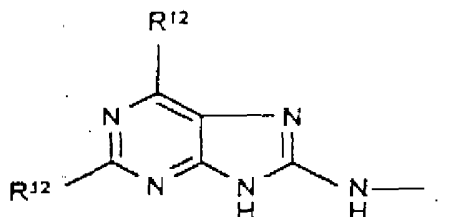
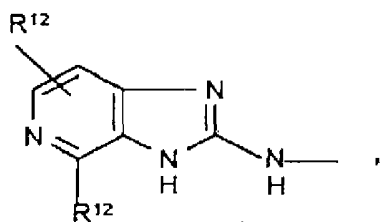
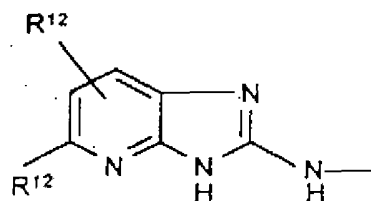
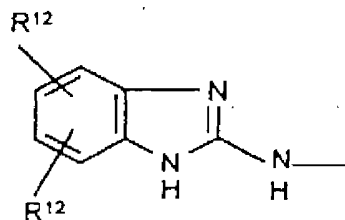
n je 1 nebo 2; a

p, q jsou nezávisle 0 nebo 1;

ve všech svých stereoisomerních formách a směsích o všech poměrech a jejich fyziologicky upotřebitelné soli.

4. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoliv nároku 1 až 3, přičemž

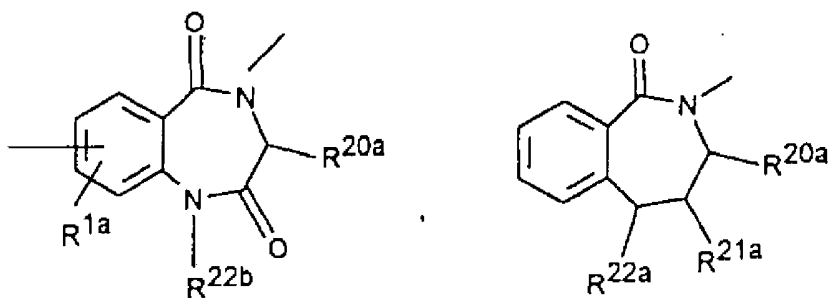
A je



B je přímá vazba, alkandiylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylen, pyridindiylová skupina, tiofendiylová skupina, furandiylová skupina, cyklohexylen, cyklopentylen, skupina $-C=C-$, skupina $-CR^2=CR^3-$, které mohou být substituovány vždy jedním nebo dvěma alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku;

D je přímá vazba, alkandiylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylen, skupina $-O-$, skupina $-NR^2-$, skupina $-NR^2-C(O)-$, skupina $-C(O)-NR^2-$, skupina $-NR^2-S(O)_2$, skupina $-NR^2-C(O)-NR^2-$, skupina $-CR^2=CR^3-$, které mohou být substituovány jednou nebo dvěma alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku; přičemž pokud je B přímá vazba, D nemůže být skupina $-C(O)-NR^2-$;

E je a)



příčemž R^{1a} , R^{20a} , R^{21a} , R^{22a} a R^{22b} znamenají:

R^{1a} jsou nezávisle jedna až tři zbytky ze skupiny, kterou tvoří vodík a halogeny (fluor, chlor, brom a jod);

R^{20a} je vodík;

R^{21a} a R^{22a} jsou nezávisle

1. vodík
2. alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku
3. arylová skupina obsahující 6 až 12 atomů uhlíku
4. cykloalkylová skupina obsahující 6 až 12 atomů uhlíku
5. alkylarylová skupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 6 a aryl 6 až 12 atomů uhlíku
6. alkylcykloalkylová skupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 6 a cykloalkyl 6 až 12 atomů uhlíku

příčemž zbytky ad 2. až 6. mohou být substituovány jedním nebo několika substituenty ze skupiny, kterou tvoří fluor, chlor, hydroxylová skupina, hydroxamát, sulfonamid, alkylová skupina obsahující 1 až 6, arylová skupina obsahující 6 až 12 atomů uhlíku, benzyl a cykloalkylová skupina obsahující 6 až 12 atomů uhlíku;

R^{22b} je

1. vodík
2. alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku
3. arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku
4. cykloalkylová skupina obsahující 3 až 14 atomů uhlíku,
5. alkylarylová skupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 12 a aryl 6 až 14 atomů uhlíku



6. alkylcykloalkylová skupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 12 a cykloalkyl 3 až 14 atomů uhlíku,

přičemž zbytky ad 2. až 6. mohou být substituovány jedním nebo několika substituenty ze skupiny, kterou tvoří halogeny (fluor, chlor, brom, jod), nitroskupina, hydroxylová skupina, karboxylová skupina, tetrazol, hydroxamát, sulfonamid, trifluorimid, fosfonát, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, benzylová skupina, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 14 atomů uhlíku, COR^{14a} ; $CONR^{25}R^{26}$; přičemž

R^{24a} je zbytek ze skupiny, kterou tvoří alkoxylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, alkenoxy-skupina obsahující 3 až 12 atomů uhlíku, aryloxy-skupina obsahující 6 až 12 atomů uhlíku, dialkylaminoalkoxyskupina skupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 8 a alkoxy 1 až 8 atomů uhlíku a acylaminoalkoxyskupina, přičemž alkoxy obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku např. acetylaminoetoxyskupina, nikotinoylaminoetoxyskupina, sukcinamidetoxyskupina a pivaloyletoxyskupina, arylalkoxyskupina, přičemž alkoxy obsahuje 1 až 8 a aryl 6 až 12 atomů uhlíku a je popřípadě substituován jedním až třemi zbytky ze skupiny, kterou tvoří nitroskupina, halogen, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, hydroxylová skupina, hydroxyalkoxylová skupina obsahující 2 až 8 atomů uhlíku, dihydroxyalkoxylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku;

R^{25} a R^{26} jsou nezávisle vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, alkylarylová skupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 6 a aryl 6 až 10 atomů uhlíku; nebo

R^{25} a R^{26} spolu dohromady tvoří trimetylen-, tetrametylen-, pentametylen- nebo 3-oxopentametylenovou skupinu,

7. Q^2-L^3 , přičemž

Q^2 je vodík nebo Q^1 ; a

L^3 je chemická vazba nebo L^1 ;

Q^1 je amino-, amidino-, aminoalkylenimino-, iminoalkylenamino- nebo guanidinoskupina, s výhodou amidinoskupina;

L^1 je arylalkylenová skupina, přičemž aryl obsahuje 6 až 14 a alkylen 2 až 4 atomy uhlíku, arylalkylenová skupina, přičemž aryl obsahuje 6 až 14 a alkylen 1 až 3 atomy uhlíku; arylalkylenoxyskupina, přičemž aryl obsahuje 6 až 14 a alkylenoxyskupina 1 až 3 atomy uhlíku nebo skupina $-R^{14c}-CO-NR^{6c}R^{15c}-$, přičemž

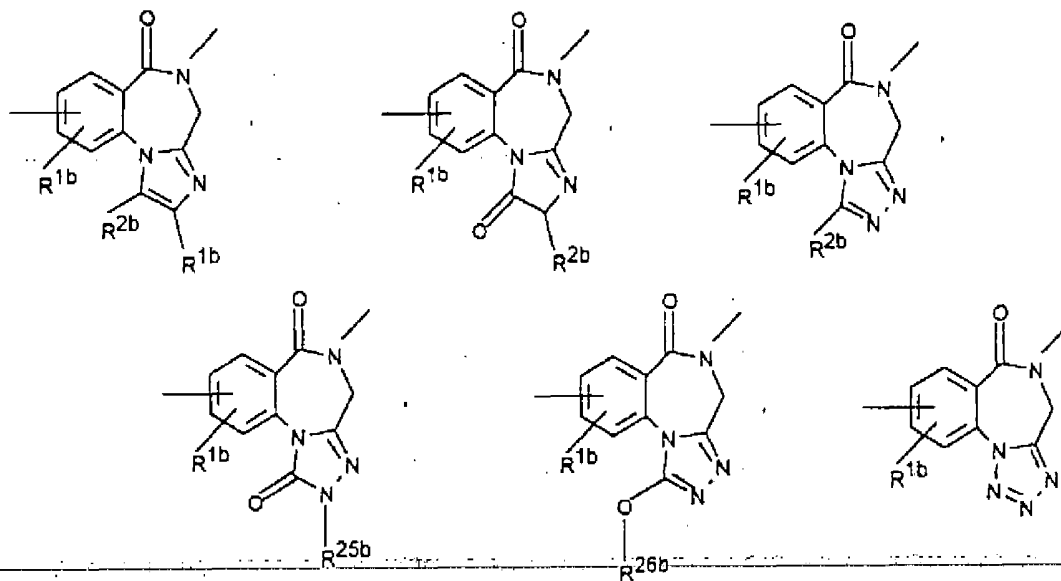
R^{6c} je vodík, alkoxykupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{14c} je chemická vazba, alkylenová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylenová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, alkenylenová skupina obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, alkylenová skupina obsahující 3 až 5 atomů uhlíku, arylenová skupina obsahující 6 až 10 atomů uhlíku, alkylarylenová skupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 3 a aryl 6 až 12 atomů uhlíku, alkylarylalkylenová skupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 2, aryl 6 až 10 a alkylen 1 až 2 atomy uhlíku, arylalkylenová skupina se 6 až 10 atomy uhlíku v arylové a 1 až 2 atomy uhlíku v alkylenové části nebo aryloxyalkylenskupina, přičemž aryloxyskupina obsahuje 6 až 10 a alkylenová skupina 1 až 2 atomy uhlíku, a

R^{15c} je chemická vazba, alkylenová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylenová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, alkylenová skupina obsahující 2 až 4

atomy uhlíku, arylenová skupina obsahující 6 až 10 atomů uhlíku nebo alkylarylenová skupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 3 a arylen 6 až 10 atomů uhlíku;

nebo b)



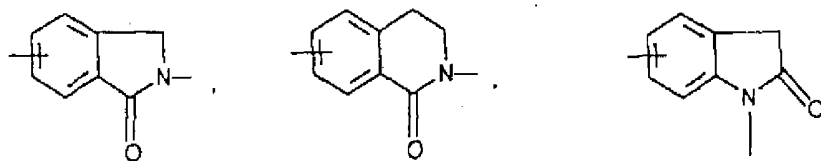
přičemž R^{1b} , R^{2b} , R^{25b} a R^{26b} znamenají:

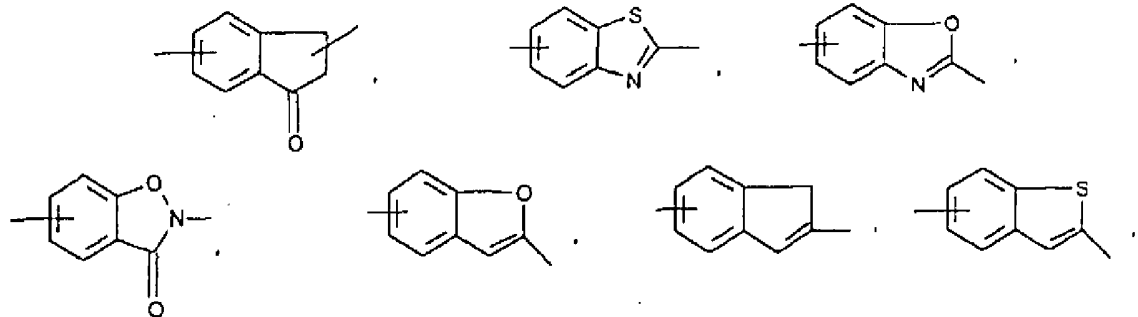
R^{1b} a R^{2b} jsou nezávisle jeden až tři zbytky ze skupiny, kterou tvoří vodík a halogeny (fluor, chlor, brom, jod); a

R^{25b} a R^{26b} jsou nezávisle vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, arylová skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku nebo alkylarylová skupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 6 a aryl 6 až 10 atomů uhlíku, nebo

R^{25b} a R^{26b} spolu dohromady tvoří trimetylen-, tetrametylen-, pentametylen- nebo 3-oxopentametylenskupinu;

nebo c)

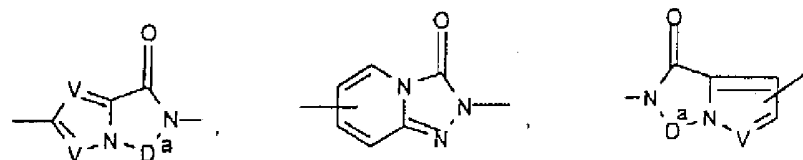
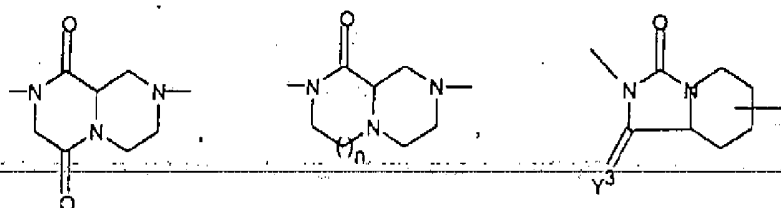




nebo d)

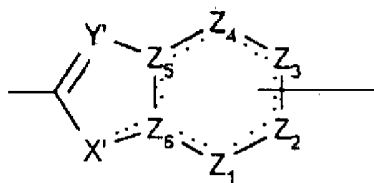


nebo e)



přičemž Y^3 , V a D^a byly popsány výše;

nebo f)



přičemž

X' je kyslík, síra, dusík nebo skupina $-NR^{2b}-$, přičemž

R^{2b} je vodík, lineární nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 15 atomů uhlíku, lineární nebo rozvětvená alkenylová nebo alkinylová skupina obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, přičemž se k atomu dusíku nemůže bezpro-



středně vázat dvojná nebo trojná vazba, cykloalkyl- nebo cykloalkylalkylová skupina, přičemž cykloalkyl obsahuje 3 až 7 atomů uhlíku, arylová skupina, alkylová obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, která je od pozice β vůči atomu dusíku skupiny $-NR^{2b}-$ substituována zbytkem ze skupiny, kterou tvoří skupina $R^{3b}O-$, $(R^{1b})_2N-$, skupina $R^{4b}CO-NR^{3b}-$, alkylsulfonyl- $-NR^{1b}-$, arylsulfonyl- $-NR^{1b}-$, alkylsulfenyl-, alkylsulfinylnyl-, alkylsulfonylskupina nebo skupina $R^{5b}-$, nebo znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku substituovanou jedním nebo dvěma zbytky ze skupiny, kterou tvoří, arylová skupina, skupina $R^{6b}OCO-$, skupina $(R^{1b})_2NCO-$, skupina $R^{5b}-CO-$, skupina $R^{3b}O-CO-alkylen-NR^{3b}-CO$, $(R^{1b})_2N-CO-alkylen-NR^{3b}-CO-$ a skupina $R^{5b}CO-alkylen-NR^{3b}-CO-$; přičemž skupiny R^{3b} a R^{5b} jsou definovány níže a R^{6b} je vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku nebo arylalkylová skupina,

Y' je NO-skupina, dusík nebo metinová skupina, která může být substituovaná alkylem;

Z_1 , Z_2 , Z_3 a Z_4 jsou stejné nebo různé zbytky ze skupiny, kterou tvoří metinová skupina, atomy uhlíku, iminoskupiny nebo atomy dusíku, přičemž alespoň jeden ze zbytků Z_1 , Z_2 , Z_3 a Z_4 musí obsahovat atom uhlíku a jedna nebo dvě metinové skupiny sousedící s atomem dusíku mohou být nahrazeny karbonylovými skupinami,

Z_5 a Z_6 jsou buď oba atomy uhlíku, nebo je jeden z nich atom dusíku a druhý atom uhlíku,

R^{3b} je vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aryl-, arylalkyl-, karboxyalkyl- nebo alkoxykarbonylalkylová skupina,

R^{4b} je vodík, alkyl- nebo alkoxy skupina obsahující v alkylové části vždy 1 až 6 atomů uhlíku, aryl- nebo

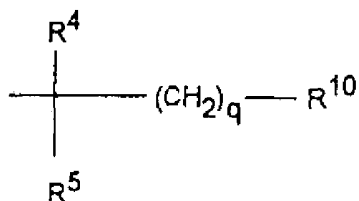


arylalkylskupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku;

R^{5b} je azetidino-, pyrrolidino-, hexametylenimino- nebo heptametylenimino-skupina nebo piperidinoskupina, ve které může být metylenová skupina v poloze 4 nahrazena kyslíkem, sulfenylovou skupinou, sulfinylovou skupinou nebo iminoskupinou substituovanou zbytkem ze skupiny, kterou tvoří skupina R^{3b} , skupina $R^{4b}CO-$, alkylsulfonylová nebo alkylsulfonylová skupina, přičemž R^{3b} a R^{4b} jsou definovány výše,

F je přímá vazba, alkandiylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, skupina $-O-$, skupina $-CO-NR^2-$, skupina $-NR^2-CO-$, skupina $-NR^2-C(O)-NR^2-$, skupina $-S(O)_2-NR^2$, skupina $-NR^2-S(O)_2-$, skupina $-CR^2=CR^3-$, skupina $-C\equiv C-$, které mohou být substituované jedním nebo dvěma alkyly obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku;

G je



R^2 , R^3 jsou nezávisle H, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormetylová skupina, pentafluoretylová skupina, cykloalkylová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina, přičemž cykloalkyl obsahuje 5 až 6 a alkyl 1 až 4 atomy uhlíku, fenylová skupina, benzylová skupina;

R^4 je cykloalkylová skupina obsahující 10 až 14 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina, přičemž cykloalkyl obsahuje 10 až 14 a alkyl 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupina $R^{16}OR^9$, skupina $R^{16}NHR^9$, skupina $R^{16}NHC(O)OR^9$, skupina $R^{16}S(O)_nNHR^9$, skupina $R^{16}OC(O)NHR^9$, skupina



$R^{16}C(O)NHR^9$, skupina $R^{16}C(O)R^9$, skupina $R^{16}NHC(O)R^9$,
skupina $R^{16}NHS(O)_nR^9$,

R^5 je H, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina, přičemž cykloalkyl obsahuje 5 až 6 a alkyl 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormetylová skupina, pentafluoretylová skupina, fenylová skupina, benzyl;

R^8 je H, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina, přičemž cykloalkyl obsahuje 5 až 6 a alkyl 1 až 2 atomy uhlíku, fenylová skupina, benzylová skupina, trifluormetylová skupina, pentafluoretyl;

R^9 je přímá vazba nebo alkandiylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

R^{10} je $C(O)R^{11}$;

R^{11} je OH, alkoxy skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenoxyskupina, benzyloxyskupina, alkylkarbonyloxyalkoxy skupina, přičemž alkyl obsahuje 1 až 4 a alkoxy 1 až 4 atomy uhlíku, NH_2 , mono- nebo dialkylaminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku;

R^{12} je H, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormetylová skupina, pentafluoretylová skupina, cykloalkylová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylalkylová skupina, přičemž cykloalkyl obsahuje 5 až 6 a alkyl 1 až 2 atomy uhlíku, arylová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku, arylalkylová skupina, přičemž aryl obsahuje 5 až 6 a alkyl 1 až 2 atomy uhlíku, skupina H_2N , skupina $R^8R^8NR^9$, skupina $R^9NHC(O)R^9$, skupina $H_2N-C(=NH)$, skupina $H_2N-C(=NH)-NH-$, přičemž dva sousední substituenty R^{12} mohou tvořit skupinu $-OCH_2O-$ nebo $-OCH_2CH_2O-$ skupinu;

R^{16} je cykloalkylová skupina obsahující 10 až 14 atomů uhlíku nebo cykloalkylalkylová skupina, přičemž cykloalkyl obsahuje 10 až 14 a alkyl 1 až 4 atomy uhlíku, které mohou být substituované jedním nebo dvěma zbytky ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormetylová skupina, fenylová skupina, benzylová skupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenoxyskupina, benzyloxyskupina, =O a mono- nebo dialkylaminoskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž výhodný cykloalkylenový zbytek je 1-adamantyl nebo 2-adamantylová skupina, které mohou být substituované, jak je popsáno výše;

n je 1 nebo 2; a

q je 0 nebo 1;

ve všech svých stereoizomerních formách a směsích o všech poměrech a jejich fyziologicky upotřebitelné soli.

5. Sloučenina vzorce I podle jednoho nebo několika nároků 1 až 4, ve které vzdálenost mezi zbytkem R^{10} a prvním atomem dusíku ve zbytku A, podél nejkratší cesty mezi těmito atomy činí 12 až 13 přímých vazeb ve všech jejich stereoizomerních formách a jejich směsích o všech poměrech a její fyziologicky upotřebitelné soli.

6. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5 vyznačující se tím, že se kondenzací fragmentů spojí dva nebo několik fragmentů, které se dají retrosynteticky odvodit ze sloučeniny obecného vzorce I.

7. Sloučenina vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5 nebo/a její fyziologicky upotřebitelné soli pro použití jako léčiva.

8. Sloučenina vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5 nebo/a její fyziologicky upotřebitelné soli pro použití jako inhibitoru resorpce kosti osteoklasty, jako inhibitoru růstu nebo metastáze nádorů a zánětů a pro léčení nebo profylaxi kardiovaskulárních chorob, nefropatie nebo retinopatie, nebo jako antagonisty vitronektinových receptorů pro léčení a profylaxi chorob založených na záměnném účinku mezi receptory vitronektinu a jejich ligandy v interakčních procesech buňka-buňka nebo buňka-matrice.
9. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I podle kteréhokoliv nároku 1 až 5 nebo/a její fyziologicky upotřebitelnou sůl vedle farmaceuticky nezávadných nosných látek nebo/a přísad.