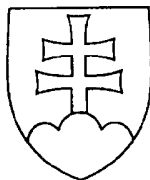


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

284 287

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

C07D 207/00
C07D 233/00
C07D 233/72
C07D 263/02
C07D 277/02
C07K 5/117
A61K 31/40
A61K 31/42
A61K 38/02

- (21) Číslo prihlášky: 1527-97
(22) Dátum podania prihlášky: 13. 11. 1997
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: 3. 1. 2005
Vestník ÚPV SR č.: 1/2005
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 19647381.0
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 15. 11. 1996
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: DE
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 3. 6. 1998
Vestník ÚPV SR č.: 06/1998
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: 29. 11. 2004
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT:
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT:

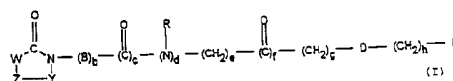
(73) Majiteľ: HOECHST AKTIENGESSELLSCHAFT, Frankfurt am Main, DE;

(72) Pôvodca: Stilz Hans Ulrich, Dr., Frankfurt, DE;
Wehner Volkmar, Dr., Sandberg, DE;
Hüls Christoph, Dr., Wackernheim, DE;
Seiffge Dirk, Dr., Mainz-Kostheim, DE;

(74) Zástupca: Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;

(54) Názov: Heterocyklické zlúčeniny ako inhibítory adhézie leukocytov a antagonisty VLA-4, spôsob ich prípravy a farmaceutický prostriedok, ktorý ich obsahuje

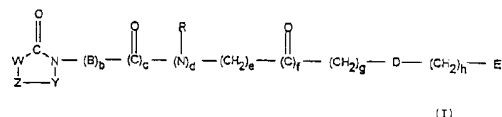
(57) Anotácia:
Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ktoré sú inhibítormi adhézie a migrácie leukocytov a/alebo antagonistami adhézneho receptora VLA-4, ktorý patrí do skupiny integrínov, spôsob ich prípravy, farmaceutické prostriedky s ich obsahom a ich použitie. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú účinné pri liečení alebo profylaxii ochorení, ktoré sú spôsobené nežiaducim rozsahom adhézie leukocytov a/alebo migrácie leukocytov, alebo spojené s nežiaducim rozsahom adhézie leukocytov a/alebo migrácie leukocytov, alebo pri ktorých majú úlohu interakcie bunka-bunka alebo bunka-matrix, ktoré sú založené na vzájomnom pôsobení recepto-rov VLA-4 s ich ligandmi, napríklad zápalových procesov, reumatickej artritídy alebo alergických ochorení.



SK 284287 B6

Oblasť techniky

Predmetom vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I)



v ktorom jednotlivé všeobecné symboly majú uvedený význam, ktoré sú inhibítormi adhézie a migrácie leukocytov a/alebo antagonistami adhezívneho receptora VLA-4 patriaceho do skupiny integrínov. Vynález sa týka takisto spôsobu prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (I), ich použitia na liečenie alebo profylaxiu ochorení, ktoré sú spôsobené nežiaducim rozsahom adhézie leukocytov a/alebo migrácie leukocytov alebo sú spojené s nežiaducim rozsahom adhézie leukocytov a/alebo migrácie leukocytov, alebo pri ktorých majú úlohu interakcie bunka-bunka alebo bunka-matrix, ktoré sú založené na vzájomnom pôsobení receptorov VLA-4 s ich ligandmi, napríklad zápalových procesov, reumatickej artritídy alebo alergických ochorení, ako aj použitie zlúčenín všeobecného vzorca (I) na prípravu liečiv na použitie pri týchto ochoreniach a farmaceutických prípravkov, ktoré obsahujú zlúčeniny všeobecného vzorca (I).

Doterajší stav techniky

Integríny sú skupinou adhézných receptorov, ktoré majú podstatnú úlohu pri väzbových procesoch bunka-bunka a bunka-extracelulárny matrix. Obsahujú heterodimérnu štruktúru $\alpha\beta$, majú široké rozšírenie v bunkách a sú vo veľkej miere zachované v priebehu evolúcie. K integrínom patrí napríklad receptor fibrinogénu na trombocytoch, ktorý interaguje predovšetkým s RGD-sekvenciou fibrinogénu, alebo receptor vitronektínu na osteoklastoch, ktorý interaguje predovšetkým s RGD-sekvenciou vitronektínu alebo osteopontínu. Integríny sa rozdeľujú do troch veľkých skupín: podrodiny $\beta 2$, ktorých zástupcami sú LFA-1, Mac-1 a p150/95, zodpovední najmä za interakciu bunka-bunka v imunitnom systéme, a podrodiny $\beta 1$ a $\beta 3$, ktorých zástupcovia sprostredkovávajú hlavne prichytenie buniek na zložky extracelulárnej matrix (Ruoslahti, Annu. Rev. Biochem. 1988, 57, 375). Medzi integríny podrodiny $\beta 1$, nazývané tiež proteíny VLA (veľmi neskoré (aktivačné) antigény; very late (activation) antigen) patrí najmenej šesť receptorov, ktoré špecificky interagujú s fibronektínom, kolagénom a/alebo laminínom ako ligandy. V rámci rodiny VLA je v tejto veci netypický integrín VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$), nakoľko je obmedzený hlavne na lymfoidné a myeloidné bunky a je pri nich zodpovedný za interakciu bunka-bunka s radom iných buniek. VLA-4 sprostredkováva napríklad interakcie T- a B-lymfocytov s fragmentom viažucim heparín II ľudského plasmafibronektínu (FN). Väzba VLA-4 s fragmentom viažucim heparín II ľudského plasmafibronektínu je založená predovšetkým na interakcii s LDVP-sekvenciou. Na rozdiel od receptora fibrinogénu alebo vitronektínu nie je VLA-4 typickým integrínom viažucim RGD (Kilger a Holzmann, J. Mol. Meth. 1995, 73, 347).

Leukocyty cirkulujúce v krvi normálne majú iba malú afinitu k vaskulárnym endoteliálnym bunkám, tvoriacim výstelku krvných ciev. Cytokíny, ktoré sú vylučované zapálenými tkanivami, spôsobujú aktiváciu endoteliálnych

buniek, a tým expresiu radu antigénov na bunkových povrchoch. Patria sem napríklad adhézne molekuly ELAM-1 (endoteliálna bunková adhézna molekula 1; endothelial cell adhesion molecule-1; taktiež označovaná ako E-selektín), ktorá viaže okrem iného neutrofile, ICAM-1 (intercelulárna adhézna molekula 1; intercellular adhesion molecule-1), ktorá interaguje s LFA-1 (s leukocytovou funkciou súvisiacou s antigénom 1, leucocyte function-associated antigen 1) na leukocytoch a VCAM-1 (vaskulárna bunková adhézna molekula 1; vascular cell adhesion molecule-1), ktorá viaže rôzne leukocyty, okrem iného lymfocyty (Osborn a kol., Cell 1989, 59, 1203). VCAM-1 je, takisto ako ICAM-1, členom superrodiny imunoglobulínových génov. VCAM-1 (skôr známy ako INCAM-110) je charakterizovaný ako adhézna molekula, ktorá je indukovaná na endoteliálnych bunkách zápalovými cytokínmi, ako je TNF a IL-1, a lipopolysacharidmi (LPS). Elices a kol. (Cell 1990, 60, 577) zistili, že VLA-4 a VCAM-1 tvoria pár receptor-ligand, sprostredkujúci prichytenie lymfocytov na aktivovaný endotel. K väzbe VCAM-1 a VLA-4 nedochádza pritom pomocou interakcie VLA-4 s RGD-sekvenciou, nakoľko táto sekvencia nie je vo VCAM-1 obsiahnutá (Bergelson a kol., Current Biology 1995, 5, 615). VLA-4 sa však vyskytuje aj na iných leukocytoch, a pomocou adhézneho mechanizmu VCAM-1/VLA-4 je sprostredkované prichytenie aj iných leukocytov alebo lymfocytov. VLA-4 predstavuje ojedinelý príklad receptora $\beta 1$ -integrínu, ktorý pomocou ligandov VCAM-1 prípadne fibronektínu má podstatnú úlohu tak pri interakciách bunka-bunka, ako aj pri interakciách bunka-extracelulárny matrix.

Cytokínmi indukované adhézne molekuly majú dôležitú úlohu pri odvádzaní leukocytov do extravaskulárnych oblastí tkaniva. Leukocyty sú odvádzané do zápalových oblastí tkaniva pomocou bunkových adhézných molekúl, ktoré sú exprimované na povrchu endoteliálnych buniek a slúžia ako ligandy pre proteíny alebo proteínové komplexy na povrchoch leukocytov (receptory) (pojmy ligand a receptor je možné používať tiež vice versa). Leukocyty z krvi sa musia najskôr prichytiť na endoteliálne bunky, a potom môžu prejsť do synovia. Pretože sa VCAM-1 viaže na bunky, ktoré nesú integrín VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$), ako eozinofily, T- a B-lymfocyty, monocyty alebo tiež neutrofile, prislúcha mu a tiež mechanizmu VCAM-1/VLA-4 funkcia odvádzania týchto buniek z krvného riečiska do infikovaných oblastí a zápalových ložísk (Elices a kol., Cell 1990, 60, 577; Osborn, Cell 1990, 62, 3; Issekutz a kol., J. Exp. Med. 1996, 183, 2175).

Adhézny mechanizmus VCAM-1/VLA-4 sa uviedol do súvislosti s radom fyziologických a patologických procesov. VCAM-1 je okrem cytokínmi indukovaným endotelom exprimovaný okrem iného nasledujúcimi bunkami: myoblastami, lymfoidnými dendritickými bunkami a tkanivovými makrofágmi, reumatickým synoviom, cytokínmi stimulovanými nervovými bunkami, parietálnymi epiteliálnymi bunkami Bowmanovho puzdra, renálnym tubulárnym epitelom, zapáleným tkanivom pri odmietnutí transplantovaného srdca a ľadviny a črevného tkaniva pri ochorení „štep verus hostiteľ“. VCAM-1 je exprimovaný takisto na takých tkanivových oblastiach arteriálneho endotelu, ktoré zodpovedajú včasným arteriosklerotickým plakom v modele na králikoch. Ďalej je VCAM-1 exprimovaný na folikulárných dendritických bunkách ľudských lymfatických uzlín a nachádza sa na stromatických bunkách kostnej drene, napríklad pri myšiach. Posledné výskumy naznačujú, že VCAM-1 má funkciu vo vývoji B-buniek. VLA-4, okrem toho, že sa nachádza na bunkách hematopoetického pôvodu, sa nachádza taktiež napríklad na melanómových bun-

kových líniiach, a adhézny mechanizmus VCAM-1/VLA-4 sa uviedol do súvislosti s metastázovaním takýchto nádorov (Rice a kol., *Science* 1989, 246, 1303).

Hlavná forma, v ktorej sa VCAM-1 in vivo vyskytuje na endoteliálnych bunkách a ktorá je dominantnou formou in vivo, bola označená ako VCAM-7D a obsahuje sedem imunoglobulínových domén. Domény 4, 5 a 6 sa svojou aminokyselinovou sekvenciou podobajú doménam 1, 2 a 3. Štvrtá doména je v prípade ďalšej formy tvorenej šiestimi doménami, označovanej ako VCAM-6D, odstránená alternatívnym zostrihom (splicingom). VCAM-6D môže takisto viazať bunky exprimujúce VLA-4.

Ďalšie údaje o VLA-4, VCAM-1, integrínoch a adhézných proteínoch sa nachádzajú napríklad v článkoch, ktoré uverejnili Kilger a Holzmann, *J. Mol. Meth.* 1995, 73, 347; Elices, *Cell Adhesion in Human Disease*, Wiley, Chichester 1995, str. 79; a Kuijpers, *Springer Semin. Immunopathol.* 1995, 16, 379.

Na základe úloh, ktoré má mechanizmus VCAM-1/VLA-4 pri procesoch bunkovej adhézie, a ktoré majú význam napríklad pri infekciách, zápaloch alebo ateroskleróze, boli urobené pokusy potláčať pomocou zásahov do týchto adhézných procesov ochorenia, najmä napríklad zápal (Osborn a kol., *Cell* 1989, 59, 1203). Jedna z takýchto metód je použitie monoklonálnych protilátok proti VLA-4. Také monoklonálne protilátky, ktoré ako antagonisy VLA-4 blokujú interakciu medzi VCAM-1 a VLA-4, sú známe. Napríklad monoklonálne protilátky HP2/1 a HP1/3 proti VLA-4 inhibujú prichytenie Ramos-buniek exprimujúcich VLA-4 (buniek podobných B-bunkám) na ľudské endoteliálne bunky pupočnej šnúry a na COS-bunky transfekované VCAM-1.

Takisto inhibuje monoklonálna protilátka 4B9 proti VCAM-1 adhéziu Ramos buniek, Jurkat-buniek (buniek podobných T-bunkám) a buniek HL60 (buniek podobných granulocytom) na COS-bunky transfekované genetickými konštruktmi, ktoré spôsobujú, že tieto bunky exprimujú VCAM-6D a VCAM-7D. Údaje z in vitro testov s protilátkami proti $\alpha 4$ -podjednotke VLA-4 svedčia o tom, že je blokované prichytenie lymfocytov na synoviálne endotelové bunky, čo je adhézia, ktorá má úlohu pri reumatickej artritíde (van Dinther-Janssen a kol., *J. Immunol.* 1991, 147, 4207).

In vivo pokusmi sa zistilo, že experimentálna autoimunitná encefalomyelitída môže byť inhibovaná monoklonálnymi protilátkami proti $\alpha 4$. Migrácia leukocytov do zápalového ložiska je takisto blokovaná monoklonálnymi protilátkami proti $\alpha 4$ -reťazcu VLA-4. Ovplyvnenie adhézneho mechanizmu závislého od VLA-4 pomocou protilátok sa skúmalo taktiež na modele astmy, na zistenie úlohy VLA-4 pri odvádzaní leukocytov do zapáleného pľúcneho tkaniva (USSN 07/821; EP-A-626 861). Dávka protilátok proti VLA-4 inhibovala reakciu neskorších fáz a prílišnú reakciu dýchacích ciest v alergických prípadoch.

Bunkový adhézny mechanizmus závislý od VLA-4 sa skúmal takisto v modele zápalového ochorenia čriev (inflammatory bowel disease; IBD) na primátoch. V tomto modeli, ktorý zodpovedá ulceratívnej kolitíde u človeka, spôsobovala dávka protilátok proti VLA-4 podstatné zníženie akútneho zápalu.

Okrem toho bolo možné preukázať, že bunková adhézia závislá od VLA-4 má úlohu pri nasledujúcich klinických stavoch vrátane nasledujúcich chronických zápalových procesov: reumatickej artritíde (Cronstein a Weismann, *Arthritis Rheum.* 1993, 36, 147; Elices a kol., *J. Clin. Invest.* 1994, 93, 405), diabetes mellitus (Yang a kol., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993, 90, 10494), systémovom lupus

erythematosus (Takeuchi a kol., *J. Clin. Invest.* 1993, 92, 3008), alergiách oneskoreného typu (alergiách typu IV) (Elices a kol., *Clin. Exp. Rheumatol.* 1993, 11, str. 77), roztrúsenej skleróze (Yednock a kol., *Nature* 1992, 356, 63), malárii (Ockenhouse a kol., *J. Exp. Med.* 1992, 176, 1183), arterioskleróze (Obrien a kol., *J. Clin. Invest.* 1993, 92, 945), transplantáciách (Isobe a kol., *Transplantation Proceedings* 1994, 26, 867 až 868), rôznych maligných nádoroch, napríklad melanóme (Renkonen a kol., *Am. J. Pathol.* 1992, 140, 763), lymfóme (Freedman a kol., *Blood* 1992, 79, 206) a iných (Albelda a kol., *J. Cell Biol.* 1991, 114, 1059).

Blokovanie VLA-4 pomocou vhodných antagonistov ponúka účinné terapeutické možnosti, najmä napríklad na liečenie rôznych zápalových stavov vrátane astmy a zápalového ochorenia čriev. Zvláštny význam antagonistov VLA-4 na liečenie reumatickej artritídy pritom vychádza, ako už bolo uvedené, zo skutočnosti, že leukocyty sa predtým ako môžu migrovať do synovia musia najskôr z krvi prichytiť na endoteliálne bunky, pri ktorom prichytení má úlohu receptor VLA-4. Uvedené bolo už skôr, že pomocou látok produkovaných v zápaloch je na endoteliálnych bunkách indukovaný VCAM-1 (Osborn, *Cell* 1990, 62, 3; Stoolman, *Cell* 1989, 56, 907) a že dochádza k odvádzaniu rôznych leukocytov do oblastí infekcií a zápalových ložísk. T-bunky pritom adherujú na aktivovaný endotel hlavne pomocou adhézných mechanizmov LFA-1/ICAM-1 a VLA-4/VCAM-1 (Springer, *Cell* 1994, 76, 301). Pri väčšine synoviálnych T-buniek je pri reumatickej artritíde zvýšená väzbová kapacita VLA-4 pre VCAM-1 (Postigo a kol., *J. Clin. Invest.* 1992, 89, 1445). Okrem toho sa pozorovalo zosilnenie viazania synoviálnych T-buniek na fibronektín (Laffon a kol., *J. Clin. Invest.* 1991, 88, 546; Morales-Ducet a kol., *J. Immunol.* 1992, 149, 1424). VLA-4 je takisto vysoko regulovaný pokiaľ ide o jeho expresiu a takisto pokiaľ ide o jeho funkciu na T-lymfocytoch reumatickej synoviálnej membrány. Blokovanie väzby VLA-4 na jeho fyziologické ligandy VCAM-1 a fibronektín umožňuje efektívne bránenie artikulárnym zápalovým procesom alebo ich zmiernenie. To bolo potvrdené takisto pomocou pokusov s protilátkou HP2/1 na krysiach (Lewis) s adjuvantom vyvolanou artritídou, kedy sa pozorovala efektívna prevencia ochorenia (Barbadillo a kol., *Springer Semin. Immunopathol.* 1995, 16, 427). VLA-4 predstavuje dôležitú terapeutickú cieľovú molekulu.

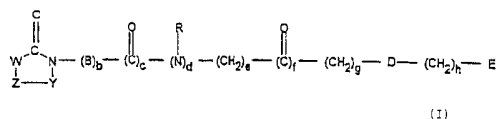
Uvedené protilátky proti VLA-4 a použitie protilátok ako antagonistov VLA-4 je opísané v patentových prihláškach WO-A-93/13798, WO-A-93/15764, WO-A-94/16094, WO-A-94/17828 a WO-A-95/19790. V patentových prihláškach WO-A-94/15958, WO-A-95/15973, WO-A-96/00581, WO-A-96/06108 a WO-A-96/20216 sú ako antagonisy VLA-4 opísané peptidické zlúčeniny. Použitie protilátok a peptidických zlúčenín ako liečiv je však spojené s nevýhodami, napríklad nedostatočnou orálnou dostupnosťou, ľahkou odbúrateľnosťou alebo imunogénnym pôsobením pri dlhodobejšom použití, a pretrvávajúca potreba nájdania antagonistov VLA-4 s vhodnými vlastnosťami na použitie v terapii a profylaxii.

Vo WO-A-95/14008 sú opísané substituované 5-kruhovité heterocykly, ktoré obsahujú na N-konci molekuly aminovú, amidínovú alebo guanidínovú funkciu a majú inhibičné pôsobenie na agregáciu trombocytov. V nemeckej patentovej prihláške 19635522.2 sú opísané heterocykly, ktoré sú inhibítormi resorpcie kostí. Vo WO-A-96/33976 (a nemeckej patentovej prihláške 19515177.1) sú opísané určité deriváty hydantoínu so 4-kyanfenylovým zvyškom v polohe 4 hydantoínového kruhu, ktoré sú medziproduktmi na prípravu účinných látok, opísaných vo WO-A-95/14008.

Farmakologické účinky týchto derivátov kyanfenylhydantoinu však neboli opísané. Predložený vynález sa týka ďalších heterocyklických zlúčenín, ktoré sú antagonistmi VLA-4 a/alebo inhibítormi adhézie leukocytov.

Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I)



v ktorom

W predstavuje skupinu $\text{R}^1\text{-A-C(R}^{13})$ alebo $\text{R}^1\text{-A-CH=C}$,

Y znamená karbonylovú, tiokarbonylovú alebo metylénovú skupinu,

Z predstavuje skupinu $\text{N(R}^0)$, atóm kyslíka, atóm síry alebo metylénovú skupinu,

A znamená dvojväzbový zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho alkylénové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylénové skupiny s 3 až 12 atómami uhlíka, alkylencykloalkylénové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylénovej časti a 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylénovej časti, fenylénovú skupinu, fenylénalkylénové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylénovej časti, alkylénfenylénové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylénovej časti, alkylénfenylalkylénové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylénovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylénovej časti a fenylénalkenylénové skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka v alkenylénovej časti, alebo dvojväzbový zvyšok päť- alebo šesťčlenného nasýteného alebo nenasýteného kruhu, ktorý môže obsahovať 1 alebo 2 atómy dusíka a môže byť raz alebo dvakrát substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo dvojitou väzbou naviazaným kyslíkom alebo sírou, alebo predstavuje priamu väzbu,

B znamená dvojväzbový zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho alkylénové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylénové skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, fenylénovú skupinu, fenylénalkylénové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylénovej časti a alkylénfenylénové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylénovej časti, pričom dvojväzbový alkylénový zvyšok s 1 až 6 atómami uhlíka môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný zvyškom vybraným zo súboru zahŕňajúceho alkylénové skupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, alkenylénové skupiny s 2 až 8 atómami uhlíka, alkinylénové skupiny s 2 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylénové skupiny s 3 až 10 atómami uhlíka v cykloalkylénovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylénovej časti, prípadne substituované arylové skupiny so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti prípadne substituované arylalkylénové skupiny so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylénovej časti, prípadne substituované heteroarylové skupiny a v heteroarylovej časti prípadne substituované heteroarylalkylénové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylénovej časti,

D predstavuje skupinu $\text{C(R}^2)(\text{R}^3)$, $\text{N(R}^3)$ alebo $\text{CH=C(R}^3)$,
E znamená tetrazolylóvú skupinu, skupinu $(\text{R}^5\text{O})_2\text{P(O)}$, HOS(O)_2 , $\text{R}^9\text{NHS(O)}_2$ alebo R^{10}CO ,

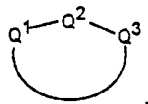
R predstavuje atóm vodíka, alkylóvú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylóvú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkylóvú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylóvej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylóvej časti, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14

atómami uhlíka v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylóvú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylóvej časti, prípadne substituovanú heteroarylovú skupinu alebo v heteroarylovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylóvú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylóvej časti, pričom alkylóvé zvyšky môžu byť raz alebo viackrát substituované fluórom, R^0 znamená atóm vodíka, alkylóvú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylóvú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkylóvú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylóvej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylóvej časti, bicykloalkylóvú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka, bicykloalkylalkylóvú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka v bicykloalkylóvej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylóvej časti, tricykloalkylóvú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka, tricykloalkylalkylóvú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka v tricykloalkylóvej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylóvej časti, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylóvú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylóvej časti, prípadne substituovanú heteroarylovú skupinu v heteroarylovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylóvú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylóvej časti, skupinu CHO , alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylóvej časti, cykloalkylkarbonylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylóvej časti, cykloalkylalkylkarbonylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylóvej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylóvej časti, bicykloalkylkarbonylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka v bicykloalkylóvej časti, bicykloalkylalkylkarbonylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka v bicykloalkylóvej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylóvej časti, tricykloalkylkarbonylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka v tricykloalkylóvej časti, tricykloalkylalkylkarbonylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka v tricykloalkylóvej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylóvej časti, prípadne substituovanú arylkarbonylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylkarbonylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylóvej časti, prípadne substituovanú heteroarylkarbonylovú skupinu, v heteroarylovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylkarbonylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylóvej časti, skupinu alkyl-S(O)_n, s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylóvej časti, skupinu cykloalkyl-S(O)_n, s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylóvej časti, skupinu cykloalkylalkyl-S(O)_n, s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylóvej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylóvej časti, skupinu bicykloalkyl-S(O)_n, so 6 až 12 atómami uhlíka v bicykloalkylóvej časti, skupinu bicykloalkylalkyl-S(O)_n, so 6 až 12 atómami uhlíka v bicykloalkylóvej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylóvej časti, skupinu tricykloalkyl-S(O)_n, so 6 až 12 atómami uhlíka v tricykloalkylóvej časti, skupinu tricykloalkylalkyl-S(O)_n, so 6 až 12 atómami uhlíka v tricykloalkylóvej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylóvej časti, prípadne substituovanú skupinu aryl-S(O)_n, so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti, v arylovej časti prípadne substituovanú skupinu arylalkyl-S(O)_n, so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylóvej časti, prípadne substituovanú skupinu heteroaryl-S(O)_n, alebo v heteroarylovej časti prípadne substituovanú skupinu heteroarylalkyl-S(O)_n, s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylóvej časti, pričom

n má hodnotu 1 alebo 2,

R^1 predstavuje skupinu $-\text{S-R}^{21}$, $-\text{S-S-R}^{21}$, $-\text{S(O)-R}^{22}$, $-\text{S(O)}_2\text{-R}^{22}$, $-\text{S-OR}^{21}$, $-\text{S(O)-OR}^{21}$, $-\text{S(O)}_2\text{-OR}^{21}$, $-\text{S-N(R}^{21})\text{-R}^{28}$, $-\text{S(O)-N(R}^{21})\text{-R}^{28}$, $-\text{S(O)}_2\text{-N(R}^{21})\text{-R}^{28}$, $-\text{S-C(O)-R}^{21}$,

-S-C(O)-OR²², -S-C(S)-R²², -S-C(O)-N(R²¹)-R²⁸,
 -S-C(S)-N(R²¹)-R²⁸, -O-C(O)-R²¹, -O-C(S)-R²¹, -O-C(O)-OR²²,
 -O-C(O)-N(R²¹)-R²⁸, -O-C(S)-N(R²¹)-R²⁸, -O-S(O)₂-R²¹,
 -O-S(O)-OR²¹, -O-S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸, -O-S(O)-N(R²¹)-R²⁸,
 -O-S(O)₂-R²², -O-S(O)-R²², -O-P(O)(OR²¹)₂,
 -O-P(O)(OR²¹)-N(R²¹)-R²⁸, -O-P(O)(N(R²¹)-R²⁸)₂,
 -N(R²⁸)-C(O)-OR²², -N(R²⁸)-C(O)-SR²², -N(R²⁸)-C(S)-OR²²,
 -N(R²⁸)-C(S)-SR²², -N(R²⁸)-C(S)-R²¹,
 -N(R²⁸)-C(O)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-C(S)-N(R²¹)-R²⁸,
 -N(R²⁸)-S(O)₂-R²², -N(R²⁸)-S(O)-R²², -N(R²⁸)-S(O)₂-OR²¹,
 -N(R²⁸)-S(O)-OR²¹, -N(R²⁸)-S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸,
 -N(R²⁸)-S(O)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-P(O)(OR²¹)₂,
 -N(R²⁸)-P(O)(OR²¹)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-P(O)(N(R²¹)-R²⁸)₂,
 -N(R²⁸)-P(O)(R²²)-OR²¹, -N(R²⁸)-P(O)(R²²)-N(R²¹)-R²⁸,
 -N(R²⁸)-P(O)(R²²)₂, -P(O)(OR²¹)₂, -P(O)(OR²¹)-N(R²¹)-R²⁸,
 -P(O)(N(R²¹)-R²⁸)₂, -P(O)(R²²)-OR²¹, -P(O)(R²²)-N(R²¹)-R²⁸,
 -P(O)(R²²)₂, -C(S)-R²¹, -C(S)-SR²¹, -C(S)-N(R²¹)-R²⁸,
 kyanoskupinu, atóm halogénu, nitroskupinu alebo metylén-
 dioxyskupinu, alebo zvyšok prípadne substituovaného päť-
 až štrnásťčlenného mono- alebo polycyklického nasýteného
 alebo nenasýteného heterocyklického kruhu všeobecného
 vzorca



kde

Q¹ znamená skupinu -C(R²¹)₂-, =C(R²¹)- alebo -N(R²⁸)-,
 atóm kyslíka alebo atóm síry,
 Q² predstavuje skupinu -S(O)- alebo -S(O)₂- a
 Q³ znamená skupinu -C(R²¹)₂-, =C(R²¹)- alebo -N(R²⁸)-,
 atóm kyslíka, atóm síry, skupinu C(R²¹)(-)- alebo -N(-)-,
 pričom tento heterocyklický kruh môže byť na skupinu A
 naviazaný cez voľnú väzbu skupiny -C(R²¹)(-)- alebo -N(-)-
 vo význame symbolu Q³ alebo cez ľubovoľný iný kruhový
 atóm uhlíka, a pričom v prípade, že je tento heterocyklický
 kruh naviazaný na kruhový systém obsiahnutý v skupine A,
 môže byť tento heterocyklický kruh na uvedený kruhový
 systém v skupine A takisto anelovaný cez dva susediace atómy,
 R² predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka,
 R³ znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, alkinylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, alkenylkarbonylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka v alkenylovej časti, alkinylkarbonylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka v alkinylovej časti, pyridylovú skupinu, skupinu R¹¹NH, R⁴CO, COOR⁴, CON(CH₃)R⁴, CONHR⁴, CSNHR⁴, COOR¹⁵, CON(CH₃)R¹⁵ alebo CONHR¹⁵,
 R⁴ predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 28 atómami uhlíka, ktorá môže byť prípadne raz alebo viackrát substituovaná rovnakými alebo rôznymi zvyškami vybranými zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, hydroxykarbonylovú skupinu, aminokarbonylovú skupinu, mono- a di(alkyl)aminokarbonylové skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, aminoalkylaminokarbonylové skupiny s 2 až 18 atómami uhlíka v alkylovej časti, aminoalkylfenylalkylaminokarbonylové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkyalkarboxylaminokarbonylové skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka v prvej alkylovej časti a vždy 1 až 3 atómy uhlíka v druhej a tretej alkylovej časti, alkyalkarboxylaminokarbonylové skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka v prvej alkylovej časti a 2 až 18 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, arylalkoxykarbonylové skupiny so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, ktoré môžu byť v arylovej časti takisto substituované, aminoskupinu, merkaptoskupinu, alkoxykupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, skupiny Het-CO, prípadne substituované cykloalkylové skupiny s 3 až 8 atómami uhlíka, skupiny HOS(O)₂-alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka, skupiny R⁹NHS(O)₂-alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupiny (R⁸O)₂P(O)-alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, tetrazolylalkylové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, atómy halogénov, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu a zvyšky R⁵,
 R⁵ znamená prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, zvyšok mono- alebo bicyklického päť- až dvanásťčlenného heterocyklického kruhu, ktorý môže byť aromatický, čiastočne hydrogenovaný alebo celkom hydrogenovaný a môže obsahovať jeden, dva alebo tri rovnaké alebo rôzne heteroatómy vybrané zo skupiny zahŕňajúcej dusík, kyslík a síru, zvyšok R⁶ alebo zvyšok R⁶CO-, pričom arylový zvyšok a nezávisle od neho heterocyklický zvyšok môžu byť raz alebo viackrát substituované rovnakými alebo rôznymi zvyškami vybranými zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka, alkoxykupiny s 1 až 18 atómami uhlíka, atómy halogénov, nitroskupinu, aminoskupinu a trifluórmetylovú skupinu,
 R⁶ predstavuje skupinu R⁷R⁸N, R⁷O alebo R⁷S, alebo postranný reťazec aminokyseliny, zvyšok prirodzenej alebo neprirodzenej aminokyseliny, iminokyseliny, azaaminokyseliny, ktorá je prípadne N-alkylovaná skupinou s 1 až 8 atómami uhlíka alebo N-arylalkylovaná skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, alebo dipeptidu, pričom uvedený zvyšok môže byť v arylovej časti taktiež substituovaný a/alebo môže byť v ňom peptidová väzba redukovaná na skupinu -NH-CH₂-, alebo ester, alebo amid uvedených zvyškov, pričom namiesto voľných funkčných skupín môžu byť prípadne prítomné atómy vodíka alebo hydroxymetylové skupiny a/alebo pričom voľné funkčné skupiny môžu byť chránené chrániacimi skupinami obvyklými v chémii peptidov,
 R⁷ znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkyalkarboxylátovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, arylkarboxylátovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti, arylalkylkarboxylátovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, alebo arylalkoxykarboxylátovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, pričom alkylové skupiny môžu byť prípadne substituované aminoskupinou a/alebo pričom arylové zvyšky môžu byť

raz alebo viackrát, najmä raz, substituované rovnakými alebo rôznymi zvyškami vybranými zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, atómy halogénov, nitroskupinu, aminoskupinu a trifluórmetyllovú skupinu, alebo znamená zvyšok prirodzenej alebo neprirodzenej aminokyseliny, iminokyseliny, azaaminokyseliny, ktorá je prípadne N-alkylovaná skupinou s 1 až 8 atómami uhlíka alebo N-arylalkylovaná skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, alebo dipeptidu, pričom uvedený zvyšok môže byť v arylovej časti taktiež substituovaný a/alebo v ňom môže byť peptidová väzba redukovaná na skupinu $\text{-NH-CH}_2\text{-}$.

R^8 predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka alebo arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, ktorá môže byť v arylovej časti tiež substituovaná,

R^9 znamená atóm vodíka, aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylaminokarbonylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, prípadne substituovanú arylaminokarbonylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka,

R^{10} predstavuje hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, arylalkoxy skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, ktorá môže byť v arylovej časti tiež substituovaná, prípadne substituovanú aryloxy skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, aminoskupinu alebo mono- alebo di(alkyl)-amino skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v každej alkylovej časti,

R^{11} znamená atóm vodíka, skupinu R^{12a} , $R^{12a}\text{-CO}$, H-CO , $R^{12a}\text{-O-CO}$, $R^{12b}\text{-CO}$, $R^{12b}\text{-CS}$, $R^{12a}\text{-S(O)}_2$ alebo $R^{12b}\text{-S(O)}_2$,

R^{12a} predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, alkinylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú heteroarylovú skupinu, v heteroarylovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo zvyšok R^{15} ,

R^{12b} znamená aminoskupinu, di(alkyl)aminoskupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo skupinu $R^{12a}\text{-NH}$,

R^{13} predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka alebo cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti,

R^{15} znamená skupinu $R^{16}\text{-alkyl}$ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo skupinu R^{16} ,

R^{16} predstavuje šesť- až dvadsaťštyričlenný bicyklický alebo tricyklický zvyšok, ktorý je nasýtený alebo čiastočne nenasýtený a môže takisto obsahovať jeden, dva, tri alebo štyri rovnaké alebo rôzne heteroatómy vybrané zo skupiny

zahŕňajúcej dusík, kyslík a síru, a ktorý môže byť takisto substituovaný jedným alebo viacerými rovnakými alebo rôznymi substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka a oxoskupinu,

R^{21} znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú heteroarylovú skupinu alebo v heteroarylovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom alkylové zvyšky môžu byť raz alebo viackrát substituované fluórom a zvyšky R^{21} , pokiaľ sú prítomné viackrát, môžu byť rovnaké alebo rôzne,

R^{22} predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú heteroarylovú skupinu alebo v heteroarylovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom alkylové zvyšky môžu byť raz alebo viackrát substituované fluórom a zvyšky R^{22} , pokiaľ sú prítomné viackrát, môžu byť rovnaké alebo rôzne,

R^{28} znamená jeden zo zvyškov R^{21} -, $R^{21}\text{N}(R^{21})$ -, $R^{21}\text{C(O)}$ -, $R^{22}\text{O-C(O)}$ -, $R^{21}\text{N}(R^{21})\text{-C(O)}$ - alebo $R^{21}\text{N}(R^{21})\text{-C(=N}(R^{21}))$ -,

R^{29} predstavuje jeden zo zvyškov R^{22} -, $R^{21}\text{N}(R^{21})$ -, $R^{21}\text{C(O)}$ -, $R^{22}\text{O-C(O)}$ -, $R^{21}\text{N}(R^{21})\text{-C(O)}$ - alebo $R^{21}\text{N}(R^{21})\text{-C(=N}(R^{21}))$ -,

Het znamená cez atóm dusíka naviazaný zvyšok päť- až desaťčlenného monocyklického alebo polycyklického heterocyklu, ktorý môže byť aromatický alebo čiastočne nenasýtený alebo nasýtený, môže obsahovať jeden, dva, tri alebo štyri rovnaké alebo rôzne ďalšie kruhové heteroatómy vybrané zo skupiny zahŕňajúcej kyslík, dusík a síru, a ktorý môže byť na atónoch uhlíka a na ďalších kruhových atónoch dusíka prípadne substituovaný, pričom na ďalších kruhových atónoch dusíka môžu byť ako substituenty prítomné rovnaké alebo rôzne zvyšky R^h , $R^h\text{CO}$ alebo $R^h\text{O-CO}$, kde

R^h predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka alebo v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti,

symboly b , c , d a f nezávisle od seba majú vždy hodnotu 0 alebo 1, pričom všetky tieto symboly naraz nemôžu mať hodnotu 0, a

symboly e , g a h majú nezávisle od seba vždy hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6,

vo všetkých svojich stereoisomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch, ako aj ich fyziologicky prijateľné soli,

pričom však, pokiaľ súčasne W predstavuje skupinu 4-kyanfenyl- $C(R^{13})$, Y znamená karbonylovú skupinu, Z predstavuje skupinu NR^{0a} , B znamená nesubstituovanú metylénovú skupinu, R predstavuje skupinu R^a , symboly b, c a d majú hodnotu 1 a symboly e, f a g majú hodnotu 0, potom D neznámená skupinu $C(R^{2a})(R^{3a})$, pričom symboly R^{0a} , R^a a R^{2a} nezávisle od seba predstavujú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú aryllovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v aryllovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v aryllovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, a R^{3a} znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú aryllovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v aryllovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v aryllovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka alebo 2-, 3- alebo 4-pyridylovú skupinu.

Alkylové zvyšky môžu byť priame alebo rozvetvené. To platí takisto v prípade, že tieto alkylové zvyšky nesú substituenty alebo sú prítomné ako substituenty iných zvyškov, napríklad v prípade alkoxylových, alkoxykarbonylových a aralkylových zvyškov. Zodpovedajúcim spôsobom to platí aj pre alkylenové zvyšky. Medzi príklady vhodných alkylových zvyškov s 1 až 28 atómami uhlíka patrí: metylová, etylová, propylová, butylová, pentylová, hexylová, heptylová, oktylová, decylová, undecylová, dodecylová, tridecylová, pentadecylová, hexadecylová, heptadecylová, nonadecylová, cikosylová, dokosylová, trikosylová, pentakosylová, hekakosylová, heptakosylová, oktakosylová, izopropylová, izobutylová, izopentylová, neopentylová, izohexylová, 3-metylpentylová, 2,3,5-trimetylhexylová, sek-butylová, terc-butylová a terc-pentylová skupina. Výhodnými alkylovými zvyškami sú metylová, etylová, propylová, izopropylová, butylová, izobutylová, sek-butylová a terc-butylová skupina. Medzi príklady alkylénových zvyškov patrí metylénová, etylénová, tri-, tetra-, penta- a hexametylénová skupina alebo alkylovou skupinou substituovaná metylénová skupina, napríklad metylénová skupina, ktorá je substituovaná metylovou, etylovou, izopropylovou, izobutylovou alebo terc-butylovou skupinou.

Takisto alkenylové a alkenylénové zvyšky, ako aj alkinylové zvyšky, môžu byť priame alebo rozvetvené. Medzi príklady alkenylových zvyškov patrí vinylová, 1-propenylová, alylová, butenylová a 3-metyl-2-butenylová skupina, medzi príklady alkenylénových zvyškov patrí vinylenová alebo propenylenová skupina, medzi príklady alkinylových zvyškov patrí etinylová, 1-propinylová alebo propargylová skupina.

Cykloalkylovými zvyškami sú najmä cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová, cykloheptylová, cyklooktylová, cyklononylová, cyklodecylová, cykloundecylová a cyklododecylová skupina, ktoré skupiny však môžu byť takisto substituované napríklad alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka. Medzi príklady substituovaných cykloalkylových zvyškov patrí 4-metylcyklohexylová a 2,3-dimetylcyklopentylová skupina. To isté platí analogicky pre cykloalkylénové zvyšky.

Šesť- až dvadsaťštyričlenné bicyklické a tricyklické zvyšky vo význame symbolu R^{16} sa formálne získajú odtrhnutím jedného atómu vodíka z bicyklov, prípadne tricyklov. Bicykly a tricykly, ktoré tvoria základ týchto zvyškov, môžu ako kruhové členy obsahovať iba atómy uhlíka, a môže teda ísť o bicykloalkány alebo tricykloalkány, môžu však takisto obsahovať jeden, dva, tri alebo štyri rovnaké

alebo rôzne heteroatómy vybrané zo skupiny zahŕňajúcej dusík, kyslík a síru, a môže teda ísť* o aza-, oxa- a tiabicyklo- a tricykloalkány. Pokiaľ sú prítomné heteroatómy, je výhodné prítomný jeden alebo dva heteroatómy, najmä atómy dusíka alebo kyslíka. Heteroatómy môžu byť v ľubovoľných polohách v bi- prípadne tricyklickej kostre, môžu sa nachádzať v mostíkoch alebo v prípade atómov dusíka taktiež na styku kruhov. Ako bicyklo- a tricykloalkány taktiež ich heterocyklické analógy môžu byť plne nasýtené alebo môžu obsahovať jednu alebo viac dvojité väzby, výhodne obsahujú jednu alebo dve dvojité väzby alebo sú najmä celkom nasýtené. Ako bicyklo- a tricykloalkány tak aj ich heterocyklické analógy a ako nasýtení taktiež aj nenасыtení zástupcovia týchto bi- a tricyklov môžu byť nesubstituované alebo substituované v ľubovoľných vhodných polohách jednou alebo viacerými oxoskupinami a/alebo jednou alebo viacerými rovnakými alebo rôznymi alkylovými skupinami s 1 až 4 atómami uhlíka, napríklad metylovými alebo izopropylovými skupinami, výhodne metylovými skupinami. Voľná väzba bicyklického alebo tricyklického zvyšku sa môže nachádzať v ľubovoľnej polohe molekuly, zvyšok môže byť teda naviazaný tiež cez atóm na styku kruhov alebo atóm v mostíku. Voľná väzba sa môže takisto nachádzať v ľubovoľnej stereochemickej polohe, napríklad v exo- alebo endo-polohe.

Ako príklady základných telies bicyklických kruhových systémov, od ktorých je možné odvodiť bicyklický zvyšok, sa môžu uviesť norbornan (= bicyklo[2,2,1]heptán), bicyklo[2,2,2]-oktán a bicyklo[3,2,1]oktán, medzi príklady systémov obsahujúcich heteroatómy, nenасыtených alebo substituovaných systémov patrí 7-azabicyklo[2,2,1]heptán, bicyklo[2,2,2]okt-5-én a kafr (= 1,7,7-trimetyl-2-oxobicyklo[2,2,1]heptán).

Ako príklady systémov, od ktorých je možné odvodiť tricyklický zvyšok, sa môže uviesť 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}]undekán alebo tricyklo[5,5,1,0^{3,11}]tridekan.

Výhodne sú bicyklické alebo tricyklické zvyšky vo význame symbolu R^{16} odvodené od bicyklov prípadne tricyklov s mostíkmi, teda od systémov, v ktorých majú kruhy spoločne dva alebo viac ako dva atómy. Výhodné sú ďalej taktiež bicyklické alebo tricyklické zvyšky so 6 až 18 kruhovými členmi, zvlášť výhodne so 7 až 12 kruhovými členmi.

Konkrétnymi zvlášť výhodnými bi- a tricyklickými zvyškami sú 2-norbormylový zvyšok, ako s voľnou väzbou v exo-polohe taktiež s voľnou väzbou v endo-polohe, 2-bicyklo[3,2,1]oktylový zvyšok, 1-adamantylový zvyšok, 2-adamantylový zvyšok a noradamantylový zvyšok, napríklad 3-noradamantylový zvyšok. Ešte výhodnejší je 1- a 2-adamantylový zvyšok.

Arylovými skupinami so 6 až 14 atómami uhlíka sú napríklad fenylová, naftylová, bifenylová, antrylová alebo fluorenylová skupina, pričom výhodná je 1-naftylová, 2-naftylová a najmä fenylová skupina. Arylové zvyšky, najmä fenylové zvyšky, môžu byť raz alebo viackrát, výhodne raz, dvakrát alebo trikrát, substituované rovnakými alebo rôznymi zvyškami vybranými zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, najmä alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxykupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, najmä alkoxykupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, atómy halogénov, nitroskupinu, aminoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, hydroxyskupinu, metyléndioxyskupinu, etyléndioxyskupinu, kyanoskupinu, hydroxykarbonylovú skupinu, aminokarbonylovú skupinu, alkoxykarbonylovú

skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, fenylovú skupinu, fenoxyskupinu, benzylovú skupinu, benzyloxyskupinu, skupiny $(R^8O)_2P(O)$ a $(R^8O)_2P(O)-O-$ a tetrazolylovú skupinu. Zodpovedajúcim spôsobom to platí napríklad pre zvyšky ako aralkylovej alebo arylkarbonylovej skupiny. Aralkylovými zvyškami sú najmä benzylová skupina, ako aj 1- a 2-naftylmetylová skupina, 2-, 3- a 4-bifenylylmetylová skupina a 9-fluorenylmetylová skupina, pričom tieto skupiny môžu byť takisto substituované. Substituovanými aralkylovými zvyškami sú napríklad benzylová a naftylmetylová skupina substituovaná v arylovej časti jedným alebo viacerými alkylovými zvyškami s 1 až 8 atómami uhlíka, najmä alkylovými zvyškami s 1 až 4 atómami uhlíka, napríklad 2-, 3- a 4-metylbenzylová, 4-izobutylbenzylová, 4-*tert*-butylbenzylová, 4-oktylbenzylová, 3,5-dimetylbenzylová, pentametylbenzylová, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- a 8-metyl-1-naftylmetylová a 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- a 8-metyl-2-naftylmetylová skupina, benzylová a naftylmetylová skupina substituovaná v arylovej časti jedným alebo viacerými alkoxylovými zvyškami s 1 až 8 atómami uhlíka, najmä alkoxylovými zvyškami s 1 až 4 atómami uhlíka, napríklad 4-metoxibenzylová, 4-neopentyl oxybenzylová, 3,5-dimetoxibenzylová, 3,4-metyléndioxybenzylová a 2,3,4-trimetoxibenzylová skupina, ďalej 2-, 3- a 4-nitrobenzylová skupina, halogénbenzylové skupiny, napríklad 2-, 3- a 4-chlór- a 2-, 3- a 4-fluórbenzylová skupina, 3,4-dichlórbenzylová skupina a pentafluórbenzylová skupina a trifluórmetylbenzylové skupiny, napríklad 3- a 4-trifluórmetylbenzylová skupina alebo 3,5-bis(trifluórmetyl)benzylová skupina. Substituované aralkylové zvyšky môžu však tiež obsahovať rozdielne substituenty. Medzi príklady pyridylových skupín patrí 2-pyridylová, 3-pyridylová a 4-pyridylová skupina.

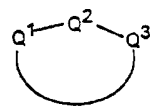
V prípade monosubstituovaných fenylových zvyškov sa substituent môže nachádzať v polohe 2, 3 alebo 4, pričom výhodné sú polohy 3 a 4. Pokiaľ je fenylová skupina dvakrát substituovaná, môžu byť substituenty vo vzájomných polohách 1,2, 1,3 alebo 1,4. Dvakrát substituované fenylové skupiny môžu byť teda vzhľadom na miesto naviazania substituované v polohách 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 3,4 alebo 3,5. V prípade dvakrát substituovaných fenylových zvyškov sú obidva substituenty výhodne umiestnené v polohe 3 a 4, vzhľadom na miesto naviazania. V prípade trikrát substituovaných fenylových zvyškov sa môžu substituenty nachádzať napríklad v polohách 2,3,4, 2,3,5, 2,4,5, 2,4,6, 2,3,6 alebo 3,4,5. To isté platí zodpovedajúcim spôsobom pre fenylenové zvyšky, ktorými môže byť napríklad 1,4-fenylenová alebo 1,3-fenylenová skupina.

Fenylalkylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti sú najmä fenylénmetylová skupina $(-C_6H_4-CH_2-)$ a fenylénetylová skupina, alkylénfenylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylénovej časti sú najmä metylénfenylová skupina $(-CH_2-C_6H_4-)$. Fenylénalkenylovými skupinami s 2 až 6 atómami uhlíka v alkenylovej časti sú najmä fenylénetenylová skupina a fenylénpropenylová skupina.

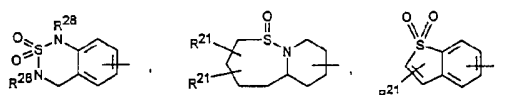
Heteroarylovou skupinou je mono- alebo polycyklický aromatický zvyšok s 5 až 14 kruhovými členmi, ktorý ako kruhové členy obsahuje 1 až 5 heteroatómov. Medzi príklady heteroatómov patrí dusík, kyslík a siera. Pokiaľ je prítomných viac heteroatómov, môžu byť tieto heteroatómy rovnaké alebo rôzne. Heteroarylové zvyšky môžu byť takisto raz alebo viackrát, výhodne raz, dvakrát alebo trikrát, substituované rovnakými alebo rôznymi zvyškami vybranými zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, najmä alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, najmä al-

koxy skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, atómy halogénov, nitroskupinu, aminoskupinu, trifluórmetyllovú skupinu, hydroxyskupinu, metyléndioxyskupinu, etyléndioxyskupinu, kyanoskupinu, hydroxykarbonylovú skupinu, aminokarbonylovú skupinu, alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, fenylovú skupinu, fenoxyskupinu, benzylovú skupinu, benzyloxyskupinu, skupiny $(R^8O)_2P(O)$ a $(R^8O)_2P(O)-O-$ a tetrazolylovú skupinu. Výhodne je heteroarylovou skupinou mono- alebo bicyklický aromatický zvyšok, ktorý obsahuje 1, 2, 3 alebo 4, najmä 1 až 3, rovnaké alebo rôzne heteroatómy vybrané zo súboru zahŕňajúceho dusík, kyslík a síru, a ktorý môže byť substituovaný 1, 2, 3 alebo 4, najmä 1 až 3, rovnakými alebo rôznymi substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, atóm fluóru, atóm chlóru, nitroskupinu, aminoskupinu, trifluórmetyllovú skupinu, hydroxyskupinu, alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, fenylovú skupinu, fenoxyskupinu, benzyloxyskupinu a benzylovú skupinu. Zvlášť výhodne je heteroarylovou skupinou mono- alebo bicyklický aromatický zvyšok s 5 až 10 kruhovými členmi, najmä päť- až šesťčlenný monocyklický aromatický zvyšok, ktorý obsahuje 1, 2 alebo 3, najmä 1 alebo 2, rovnaké alebo rôzne heteroatómy vybrané zo súboru zahŕňajúceho dusík, kyslík a síru, a ktorý môže byť substituovaný 1 alebo 2 rovnakými alebo rôznymi substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, fenylovú skupinu, fenoxyskupinu, benzyloxyskupinu a benzylovú skupinu.

Zvyšky heterocyklických kruhov všeobecného vzorca



ktoré môžu predstavovať symbol R^1 , môžu byť v kruhu plne nasýtené alebo môžu obsahovať jednu alebo viac dvojitých väzieb. Okrem substituentov v skupinách Q^1 a Q^3 môžu tieto heterocyklické kruhy niesť ako substituenty ešte jeden alebo viac ďalších, rovnakých alebo rôznych zvyškov R^{21} a/alebo atómov halogénov. Významy $-CR^{21}(-)$ a $-N(-)$ obsiahnuté v definícii symbolu Q^3 je treba chápať tak, že dve z troch voľných väzieb atómu uhlíka prípadne atómu dusíka smerujú k susediacim členom v kruhu a tretia voľná väzba smeruje ku skupine A, a teda že je v tomto prípade tento heterocyklický kruh naviazaný na skupinu A cez skupinu Q^3 . Pokiaľ je heterocyklický kruh anelovaný na skupinu A cez dva susediace atómy, ide o kondenzovaný kruhový systém. Heterocyklický kruh môže byť anelovaný cez skupinu Q^3 a susediaci atóm uhlíka alebo cez dva ľubovoľné susediace atómy uhlíka. Medzi príklady takýchto kondenzovaných kruhových systémov patria zvyšky



ktoré potom zodpovedajú zoskupeniu R^1-A vo všeobecnom vzorci (I).

Heterocyklické zvyšky vo význame zvyšku mono- alebo bicyklického päť- až dvanásťčlenného heterocyklického kruhu v definícii symbolu R^3 môžu byť aromatické alebo čiastočne, alebo celkom nasýtené a môžu byť substituované najmä na atóme dusíka alkylovou skupinou s 1 až 7 ató-

mami uhlíka, napríklad metylovou alebo etylovou skupinou, fenylovou skupinou alebo fenyalkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, napríklad benzylovou skupinou, a/alebo na jednom alebo viac atónoch uhlíka alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, halogénom, hydroxyskupinou, alkoxy skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, napríklad metoxyskupinou, fenyalkoxy skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, napríklad benzyloxy skupinou alebo oxoskupinou.

Medzi príklady heterocyklov, od ktorých môže byť odvodená heteroarylová skupina alebo zvyšok mono-, alebo bicyklického päť- až dvanásťčlenného heterocyklického kruhu, patrí pyrol, furán, tiofén, imidazol, pyrazol, oxazol, izoxazol, tiazol, izotiazol, tetrazol, pyridín, pyrazín, pyrimidín, indol, izoindol, indazol, ftalazín, chinolín, izochinolín, chinoxalín, chinazolín, cinolín, β-karbolín alebo benzoanelované, cyklopenta-, cyklohexa- alebo cykloheptaanelované deriváty týchto heterocyklov. Dusíkaté heterocykly sa môžu vyskytovať taktiež vo forme N-oxidov.

Zvyšky, ktoré môžu byť prítomné vo význame heteroarylovej skupiny alebo zvyšku mono- alebo bicyklického päť- až dvanásťčlenného heterocyklického kruhu, sú napríklad 2- alebo 3-pyrolilylová, fenylypyrolilylová, napríklad 4- alebo 5-fenyl-2-pyrolilylová, 2-furylová, 2-tienylová, 4-imidazolylová, metylimidazolylová, napríklad 1-metyl-2-, -4- alebo -5-imidazolylová, 1,3-tiazol-2-ylová, 2-, 3- alebo 4-pyridilylová, 2-, 3- alebo 4-pyridyl-N-oxidová, 2-pyrazinylová, 2-, 4- alebo 5-pyrimidinylová, 2-, 3- alebo 5-indolylová skupina, substituovaná 2-indolylová skupina, napríklad 1-metyl-, 5-metyl-, 5-metox-, 5-benzyloxy-, 5-chlór alebo 4,5-dimetyl-2-indolylová skupina, 1-benzyl-2- alebo -3-indolylová, 4,5,6,7-tetrahydro-2-indolylová, cyklohepta[b]-5-pyrolilylová, 2-, 3- alebo 4-chinolylová, 1-, 3- alebo 4-izochinolylová, 1-oxo-1,2-dihydro-3-izochinolylová, 2-chinoxalinylová, 2-benzofuranylová, 2-benzotienylová, 2-benzoxazolylová alebo benzotiazolylová skupina, alebo ako zvyšky čiastočne hydrogenovaných alebo celkom hydrogenovaných heterocyklických kruhov, napríklad takisto dihydropyridinylová, pyrrolidinylová, napríklad 2- alebo 3-(N-metylpyrrolidinylová), piperazinylová, morfolinylová, tiomorfolinylová, tetrahydrotienylová alebo benzodioxolanylová skupina.

Heterocyklické zvyšky vo význame symbolu Het môžu byť na atónoch uhlíka a/alebo na kruhových atónoch dusíka nesubstituované alebo raz, alebo viackrát, napríklad dvakrát, trikrát, štyrikrát alebo päťkrát, substituované rovnakými alebo rôznymi substituentmi. Atómy uhlíka môžu byť substituované napríklad alkylovou skupinou s 1 až 8 atómami uhlíka, najmä alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxy skupinou s 1 až 8 atómami uhlíka, najmä alkoxy skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, halogénom, nitroskupinou, aminoskupinou, trifluórmetylovou skupinou, hydroxyskupinou, oxoskupinou, metyléndioxy skupinou, kyanoskupinou, hydroxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, fenylovou skupinou, fenoxyskupinou, benzylovou skupinou, benzyloxy skupinou, skupinou (R⁸O)₂P(O) alebo (R⁸O)₂P(O)-O- alebo tetrazolylovou skupinou. Atómy síry môžu byť oxidované pri vzniku sulfoxidov alebo sulfónov. Medzi príklady významov symbolu Het patrí 1-pyrolilylová, 1-imidazolylová, 1-pyrazolylová, 1-tetrazolylová, dihydropyridin-1-ylová, tetrahydropyridin-1-ylová, 1-pyrrolidinylová, 1-piperidinylová, 1-piperazinylová, 4-substituovaná 1-piperazinylová, 4-morfolinylová, 4-tiomorfolinylová, 1-oxo-4-tiomorfolinylová, 1,1-dioxo-4-tiomorfolinylová, perhydroazepin-1-ylová, 2,5-dimetyl-1-pyrolilylová, 2,6-dimetyl-1-

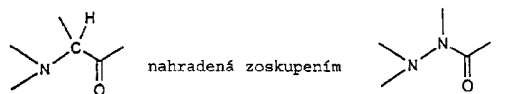
-piperidinylová, 3,3-dimetyl-4-morfolinylová, 4-izopropyl-2,2,6,6-tetrametyl-1-piperazinylová, 4-acetyl-1-piperazinylová a 4-etoxykarbonyl-1-piperazinylová skupina.

Halogénom je fluór, chlór, bróm alebo jód, najmä fluór alebo chlór.

Prirodzené alebo neprirodzené aminokyseliny môžu byť v prípade, že sú chirálne, vo všetkých stereochemických formách, napríklad v D- alebo L-forme, alebo vo forme zmesi stereoisomérov, napríklad vo forme racemátu. Výhodné sú α-aminokyseliny a β-aminokyseliny, najmä výhodné sú α-aminokyseliny. Ako príklady aminokyselín, ktoré prichádzajú do úvahy, je možné uviesť (zrov. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, zväzok 15/1 a 15/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974):

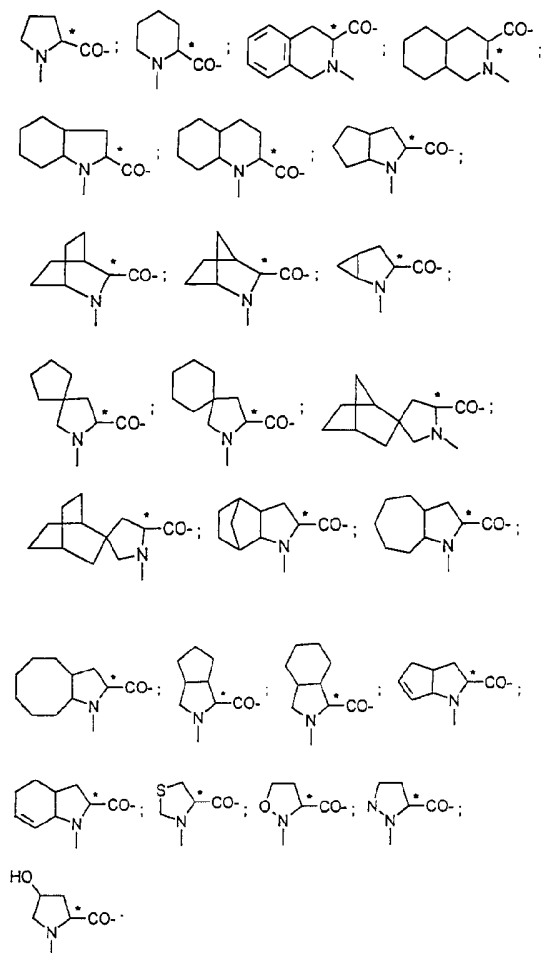
AAAd, Abu, γAbu, ABz, 2ABz, εAca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib, βAib, Ala, βAla, ΔAla, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, (Cys)₂, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys, βLys, ΔLys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, ΔPro, Pse, Pya, Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, βThi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, *terc*-butylglycín (Tbg), neopentylglycín (Npg), cyklohexylglycín (Chg), cyklohexylalanín (Cha), 2-tienylalanín (Thia), 2,2-difenylaminooctovú kyselinu, 2-(p-tolyl)-2-fenylaminooctovú kyselinu a 2-(p-chlórphenyl)aminooctovú kyselinu.

Zvyšok aminokyseliny, iminokyseliny alebo azaaminokyseliny, alebo dipeptidu sa získa ako je v chémii peptidov bežné zo zodpovedajúcej aminokyseliny, iminokyseliny alebo azaaminokyseliny, alebo dipeptidu tak, že sa z N-koncovkej aminoskupiny alebo z iminoskupiny formálne odstráni atóm vodíka prípadne sa z karboxylovej skupiny formálne odstráni hydroxyskupina. Pod pojmom „postranný reťazec aminokyseliny“ sa rozumie postranný reťazec prirodzených alebo neprirodzených aminokyselín. Azaaminokyseliny sú prirodzené alebo neprirodzené aminokyseliny, v ktorých je jedna jednotka CH nahradená atómom dusíka, napríklad v α-aminokyselinách je základná stavebná jednotka



Ako zvyšky iminokyselín prichádzajú do úvahy najmä zvyšky heterocyklov vybraných zo súboru zahŕňajúceho pyrrolidín-2-karboxylovú kyselinu, piperidín-2-karboxylovú kyselinu, 1,2,3,4-tetrahydroizochinolín-3-karboxylovú kyselinu, dekahydroizochinolín-3-karboxylovú kyselinu, oktahydroindol-2-karboxylovú kyselinu, dekahydrochinolín-2-karboxylovú kyselinu, oktahydrocyklopenta[b]pyrrol-2-karboxylovú kyselinu, 2-azabicyklo[2,2,2]oktán-3-karboxylovú kyselinu, 2-azabicyklo[2,2,1]heptán-3-karboxylovú kyselinu, 2-azabicyklo[3,1,0]hexán-3-karboxylovú kyselinu, 2-azaspiro[4,4]nonan-3-karboxylovú kyselinu, 2-azaspiro[4,5]dekan-3-karboxylovú kyselinu, spiro(bicyklo[2,2,1]-heptan)-2,3-pyrrolidín-5-karboxylovú kyselinu, spiro(bicyklo[2,2,2]oktan)-2,3-pyrrolidín-5-karboxylovú kyselinu, 2-azatricyklo[4,3,0,1^{6,9}]dekan-3-karboxylovú kyselinu, dekahydrocyklohepta[b]pyrrol-2-karboxylovú kyselinu, dekahydrocyklohepta[c]pyrrol-2-karboxylovú kyselinu, oktahydrocyklopenta[c]pyrrol-2-karboxylovú kyselinu, oktahydroizindol-1-karboxylovú kyselinu, 2,3,3a,4,6a-hexa-

hydrocyklopenta[b]pyrol-2-karboxylovú kyselinu, 2,3,3a,4,5,7a-hexahydroindol-2-karboxylovú kyselinu, tetrahydrothiazol-4-karboxylovú kyselinu, izoxazolidín-3-karboxylovú kyselinu, pyrazolidín-3-karboxylovú kyselinu a hydroxypyrolidín-2-karboxylovú kyselinu, pričom všetky tieto kyseliny môžu byť prípadne substituované (pozri nasledujúce vzorce):



Heterocykly tvoriace základ uvedených zvyškov sú známe napríklad 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, EP-A 90 362, EP-A 105 102, EP-A 109 020, EP-A 111 873, EP-A 271 865 a EP-A 344 682.

Dipeptidy môžu ako stavebné kamene obsahovať prirodzené alebo neprirodzené aminokyseliny, iminokyseliny, ako aj azaaminokyseliny. Prirodzené alebo neprirodzené aminokyseliny, iminokyseliny, azaaminokyseliny a dipeptidy môžu byť ďalej takisto vo forme esterov prípadne amidov, ako napríklad metylesterov, etylesterov, izopropylesterov, izobutylesterov, *tert*-butylesterov, benzylesterov, nesubstituovaných amidov, etylamidov, semikarbazidov alebo aminoalkylamidov s 2 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti.

Funkčné skupiny aminokyselín, iminokyselín a dipeptidov môžu byť chránené. Vhodné chrániace skupiny, ako napríklad uretánové chrániace skupiny, karboxylové chrániace skupiny a chrániace skupiny postranných reťazcov, opísali Hubbuch, Kontakte (Merck) 1979, č. 3, str. 14 až 23

a Büllsbach, Kontakte (Merck), 1980, č. 1, str. 23 až 35. Zvlášť je možné uviesť nasledujúce skupiny: Alloc, Pyoc, Fmoc, Tcboc, Z, Boc, Ddz, Bpoc, Adoc, Msc, Moc, Z(NO₂), Z(Hal_n), Bobz, Iboc, Adpoc, Mboc, Acm, *tert*-butyl, OBzl, ONbz, OMBzl, Bzl, Mob, Pic, Trt.

Fyziologicky prijateľnými soľami zlúčenín všeobecného vzorca (I) sú zvlášť farmaceuticky použiteľné alebo netoxické soli.

Takéto soli môžu byť napríklad v prípade zlúčenín všeobecného vzorca (I), ktoré obsahujú kyslé skupiny, napríklad karboxylové, sulfónové alebo fosfónové zoskupenie, tvorené s anorganickými zásadami, napríklad zlúčeninami alkalických kovov alebo kovov alkylických zemín, alebo amoniakom. Soľami zlúčenín všeobecného vzorca (I) môžu byť napríklad sodné, draselné, horečnaté, vápenaté alebo amóniové soli. Takisto môžu byť soli zlúčenín všeobecného vzorca (I) vytvorené s fyziologicky prijateľnými organickými zásadami, napríklad fyziologicky prijateľnými organickými amínmi, ako trietylaminom, etanolaminom alebo tris-(2-hydroxyetyl)aminom.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ktoré obsahujú zásadité skupiny, napríklad aminoskupinu alebo guanidinoskupinu, tvoria soli s anorganickými kyselinami, ako napríklad s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou sírovou alebo kyselinou fosforečnou a s organickými karboxylovými alebo sulfónovými kyselinami, ako napríklad s kyselinou octovou, citrónovou, benzoovou, maleínovou, fumarovou, vinnou, metánsulfónovou alebo *p*-toluénsulfónovou.

Soli je možné zo zlúčenín všeobecného vzorca (I) získať pomocou obvyklých postupov, ktoré sú odborníkovi známe, napríklad uvedením do styku s organickou alebo anorganickou kyselinou alebo zásadou v rozpúšťadle alebo dispergačnom činidle, alebo taktiež výmenou aniónov alebo výmenou kationov z iných solí.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa môžu vyskytovať v stereoizomérnych formách. Pokiaľ zlúčeniny všeobecného vzorca (I) obsahujú jedno alebo viac centier asymetrie, môžu tieto centrá byť nezávislé od seba v *S*-konfigurácii alebo *R*-konfigurácii. Vynález zahŕňa všetky možné stereoizoméry, napríklad enantioméry a diastereoméry, a zmesi dvoch alebo viacerých stereoizomérnych foriem, napríklad zmesi enantiomérov a/alebo diastereomérov, vo všetkých pomeroch. Enantioméry sú teda predmetom vynálezu v enantiomérne čistej forme, tak ľavotočivé ako aj pravotočivé antipódy, vo forme racemátov a vo forme zmesi obidvoch enantiomérov vo všetkých pomeroch. Pokiaľ dochádza k *cis/trans*-izomérii, sú predmetom vynálezu ako *cis*-forma taktiež *trans*-forma a zmesi týchto foriem.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa vynálezu môžu okrem toho obsahovať pohyblivé atómy vodíka, a môžu sa teda vyskytovať v rôznych tautomérnych formách. Všetky takéto tautoméry sú takisto predmetom vynálezu. Vynález ďalej zahŕňa všetky solváty zlúčenín všeobecného vzorca (I), napríklad hydráty alebo adukty s alkoholmi, ako aj deriváty zlúčenín všeobecného vzorca (I), napríklad estery, profarmaká a metabolity, ktoré pôsobia ako zlúčeniny všeobecného vzorca (I).

Jednotlivé všeobecné symboly vo všeobecnom vzorci (I) majú výhodne nasledujúce významy.

W výhodne predstavuje skupinu R¹-A-C(R¹³).

A výhodne znamená metylénovú, etylénovú, trimetylénovú, tetrametylénovú, pentametylénovú, cyklohexylénovú, fenylénovú, metylénfenylénovú, metylénfenylmetylénovú, fenylénmetylénovú alebo fenylénetylénovú skupinu.

Y predstavuje výhodne karbonylovú skupinu.

Z znamená výhodne skupinu N(R⁰).

B výhodne predstavuje metylénovú, etylénovú, trimetylénovú, tetrametylénovú, vinylénovú alebo fenylénovú skupinu alebo substituovanú metylénovú alebo etylénovú skupinu. Zvlášť výhodne B predstavuje dvojväzbový metylénový zvyšok alebo etylénový zvyšok (= 1,2-etylénový zvyšok), pričom každý z týchto zvyškov môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný a výhodne je substituovaný. Obzvlášť výhodne B predstavuje substituovaný alebo nesubstituovaný metylénový zvyšok, najmä substituovaný metylénový zvyšok. Pokiaľ je dvojväzbový metylénový zvyšok alebo etylénový zvyšok (= 1,2-etylénový zvyšok) vo význame symbolu B substituovaný, je substituovaný výhodne zvyškom vybraným zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, alkenylové skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, alkinylové skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylové skupiny s 3 až 8 atómami uhlíka, najmä cykloalkylové skupiny s 5 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylalkylové skupiny s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, najmä cykloalkylalkylové skupiny s 5 až 6 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituované aryllové skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v aryllovej časti prípadne substituované arylalkylové skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v aryllovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituované heteroarylové skupiny a v heteroarylovej časti prípadne substituované heteroarylalkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, a zvlášť výhodne je substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 8 atómami uhlíka, teda priamym alebo rozvetveným alkylovým zvyškom s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 alebo 8 atómami uhlíka.

D výhodne predstavuje skupinu $C(R^3)(R^3)$.

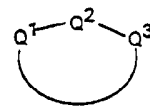
E výhodne znamená skupinu $R^{10}CO$.

R predstavuje výhodne atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo benzylovú skupinu, najmä atóm vodíka, metylovú alebo etylovú skupinu.

R^0 výhodne znamená alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú aryllovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v aryllovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v aryllovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú heteroarylovú skupinu alebo v heteroarylovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, zvlášť výhodne znamená prípadne substituovanú aryllovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v aryllovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v aryllovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, zvlášť výhodne znamená v aryllovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v aryllovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo v heteroarylovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, zvlášť výhodne znamená v aryllovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v aryllovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo v heteroarylovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, a ešte výhodnejšie znamená v aryllovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v aryllovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti. Zvlášť výhodné je pokiaľ R^0 znamená nesubstituovanú alebo v aryllovej časti raz alebo viackrát substituovanú bifenylymetyllovú, naftylmetyllovú alebo benzylovú skupinu.

R^1 výhodne predstavuje skupinu $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(O)-R^{21}$, $-O-C(O)-OR^{22}$, $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$,

$-O-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-R^{21}$, $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-C(S)-R^{21}$ alebo $-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ alebo kyanoskupinu alebo zvyšok prípadne substituovaného päť- až štrnásťčlenného mono- alebo polycyklického nasýteného alebo nenasýteného heterocyklického kruhu všeobecného vzorca



kde

Q^1 znamená skupinu $-C(R^{21})_2-$, $=C(R^{21})-$ alebo $-N(R^{28})-$, atóm kyslíka alebo atóm síry,

Q^2 predstavuje skupinu $-S(O)_2-$ alebo $-S(O)_2-$ a

Q^3 znamená skupinu $-C(R^{21})_2-$, $=C(R^{21})-$ alebo $-N(R^{28})-$, atóm kyslíka, atóm síry, skupinu $C(R^{21})(-)-$ alebo $-N(-)-$, pričom tento heterocyklický kruh môže byť na skupinu A naviazaný cez voľnú väzbu skupiny $-C(R^{21})(-)-$ alebo $-N(-)-$ vo význame symbolu Q^3 alebo cez ľubovoľný iný kruhový atóm uhlíka, a pričom v prípade, že je tento heterocyklický kruh naviazaný na kruhový systém obsiahnutý v skupine A, môže byť tento heterocyklický kruh na uvedený kruhový systém v skupine A takisto anelovaný cez dva susediace atómy.

Zvlášť výhodne R^1 znamená jeden zo zvyškov

$-O-C(O)-R^{21}$, $-O-C(O)-OR^{22}$, $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ alebo kyanoskupinu.

R^2 výhodne predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka.

R^3 výhodne znamená alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú aryllovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v aryllovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v aryllovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, alkinylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, pyridylovú skupinu, skupinu $R^{11}NH$, R^4CO , $COOR^4$, $CON(CH_3)R^4$, $CONHR^4$, $CSNHR^4$, $COOR^{15}$, $CON(CH_3)R^{15}$ alebo $CONHR^{15}$, zvlášť výhodne znamená prípadne substituovanú aryllovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, skupinu $R^{11}NH$, $CON(CH_3)R^4$ alebo $CONHR^4$. R^4 výhodne predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, ktorá môže byť prípadne substituovaná ako je uvedené v definícii symbolu R^4 , zvlášť výhodne predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, ktorá je substituovaná jedným alebo dvoma zvyškami uvedenými v definícii symbolu R^4 .

R^{11} výhodne znamená atóm vodíka, skupinu R^{12a} , $R^{12a}CO$, $H-CO$, $R^{12a}O-CO$, $R^{12b}CO$, $R^{12b}CS$ alebo $R^{12a}S(O)_2$, zvlášť výhodne znamená atóm vodíka, skupinu R^{12a} , $R^{12a}CO$, $R^{12a}O-CO$, $R^{12b}CO$, $R^{12b}CS$ alebo $R^{12a}S(O)_2$, najmä zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho atóm vodíka, alkylové skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka, skupiny $R^{12c}CO$, prípadne substituované skupiny aryl- $S(O)_2$ so 6 až 14 atómami uhlíka v aryllovej časti, skupiny aryl- $S(O)_2$ s 1 až 18 atómami uhlíka v alkylovej časti, v aryllovej časti prípadne substituované arylalkylové skupiny so 6 až 14 atómami uhlíka v aryllovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupiny $R^9NHS(O)_2$ a R^{15} , pričom R^6 predstavuje a-

tóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, alkynylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, akoxyskupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, aryloxyskupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, ktorá môže byť v arylovej časti takisto substituovaná, prípadne substituovanú aryloxyskupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, aminoskupinu alebo mono- alebo di(alkyl) aminoskupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, zvyšok R^{15} alebo R^{15} -O-. Zvlášť výhodne R^{11} znamená skupinu R^{12a} , R^{12a} -CO, R^{12a} -O-CO, R^{12b} -CO, R^{12b} -CS alebo R^{12a} -S(O)₂, a ešte výhodnejšie znamená skupinu R^{12a} , R^{12a} -CO, R^{12a} -O-CO, R^{12b} -CO alebo R^{12a} -S(O)₂. R^{12a} výhodne predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, alkynylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú heteroarylovú skupinu, v heteroarylovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo zvyšok R^{15} .

R^{12b} výhodne znamená skupinu R^{12a} -NH.

R^{13} výhodne predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, zvlášť výhodne predstavuje atóm vodíka najmä alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka alebo benzylovú skupinu, pričom zvlášť výhodným alkylovým zvyškom vo význame symbolu R^{13} je metylová skupina.

R^{15} výhodne znamená skupinu R^{15} -alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo skupinu R^{16} , zvlášť výhodne skupinu R^{16} -alkyl s 1 atómom uhlíka v alkylovej časti alebo skupinu R^{16} . Ešte výhodnejšie v prípade, že R^3 predstavuje skupinu COOR¹⁵, R^{15} znamená exo-2-norbornylový zvyšok, endo-2-norbornylový zvyšok alebo bicyklo[3,2,1]oktylový zvyšok, a v prípade, že R^3 predstavuje skupinu CONHR¹⁵, R^{15} ešte výhodnejšie znamená exo-2-norbornylový zvyšok, endo-2-norbornylový, 3-noradamantylový zvyšok, a najmä 1-adamantylový zvyšok, 2-adamantylový zvyšok, 1-adamantylmetylový zvyšok alebo 2-adamantylmetylový zvyšok.

R^{16} výhodne predstavuje sedem- až dvanásťčlenný bicyklický alebo tricyklický zvyšok s mostíkom, ktorý je nasýtený alebo čiastočne nenasýtený a môže obsahovať jeden až štyri rovnaké alebo rôzne heteroatómy vybrané zo skupiny zahŕňajúcej dusík, kyslík a síru, a ktorý môže byť takisto substituovaný jedným alebo viacerými rovnakými alebo rôznymi substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka a oxoskupinu.

Het výhodne znamená cez atóm dusíka naviazaný zvyšok päť- až desaťčlenného nasýteného monocyklického alebo polycyklického heterocyklu, ktorý môže obsahovať jeden alebo dva rovnaké alebo rôzne ďalšie kruhové heteroatómy vybrané zo skupiny zahŕňajúcej kyslík, dusík a síru, a ktorý môže byť na atómoch uhlíka a na ďalších kruhových atómoch dusíka prípadne substituovaný, pričom na ďalších kruhových atómoch dusíka môžu byť ako substituenty prírodné rovnaké alebo rôzne zvyšky R^h , R^h CO alebo R^h O-

CO. Zvlášť výhodne Het znamená zvyšok heterocyklu, ktorý neobsahuje žiadny ďalší kruhový heteroatóm alebo obsahuje jeden ďalší kruhový heteroatóm vybraný zo skupiny zahŕňajúcej, dusík, kyslík a síru, a zvlášť výhodne Het znamená cez atóm dusíka naviazaný zvyšok päť-, šesť- alebo sedemčlenný nasýtený monocyklický heterocyklus, ktorý neobsahuje žiadny ďalší kruhový heteroatóm alebo obsahuje jeden ďalší kruhový heteroatóm vybraný zo skupiny zahŕňajúcej dusík, kyslík a síru, pričom takisto v týchto prípadoch môže byť zvyšok Het nesubstituovaný alebo substituovaný na atómoch uhlíka a/alebo ďalších kruhových atómoch dusíka.

Symboly b, c a d nezávisle od seba majú výhodne vždy hodnotu 1.

Symboly e, g a h nezávisle od seba majú výhodne vždy hodnotu 0, 1, 2 alebo 3.

Výhodnými zlúčeninami všeobecného vzorca (I) sú také zlúčeniny, v ktorých súčasne

W predstavuje skupinu R^1 -A-C(R^{13}) alebo R^1 -A-CH=C,

Y znamená karbonylovú, tiokarbonylovú alebo metylénovú skupinu,

Z predstavuje skupinu N(R^0), atóm kyslíka, atóm síry alebo metylénovú skupinu,

A znamená dvojväzbový zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho alkylénové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylénové skupiny s 3 až 12 atómami uhlíka, alkylencykloalkylénové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, fenylénovú skupinu, fenylénalkylénové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkylénfenylénové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkylénfenylalkylénové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a fenylénalkylénové skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka v alkenylovej časti, alebo dvojväzbový zvyšok päť- alebo šesťčlenného nasýteného alebo nenasýteného kruhu, ktorý môže obsahovať 1 alebo 2 atómy dusíka a môže byť raz alebo dvakrát substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo dvojitou väzbou naviazaným kyslíkom alebo sírou, alebo predstavuje priamu väzbu,

B znamená dvojväzbový zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho alkylénové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylénové skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, fenylénovú skupinu, fenylénalkylénové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti a alkylénfenylénové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti,

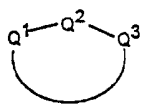
D predstavuje skupinu C(R^2)(R^3), N(R^3) alebo CH=C(R^3),

E znamená tetrazolylovú skupinu, skupinu (R^0)₂P(O), HOS(O)₂, R^0 NHS(O)₂ alebo R^{10} CO,

symboly R a R^0 nezávisle od seba predstavujú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú heteroarylovú skupinu alebo v heteroarylovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom alkylové zvyšky môžu byť raz alebo viackrát substituované fluórom,

R^1 predstavuje skupinu -S- R^{21} , -S-S- R^{21} , -S(O)- R^{22} , -S(O)₂- R^{22} , -S-OR²¹, -S(O)-OR²¹, -S(O)₂-OR²¹, -S-N(R^{21})- R^{28} , -S(O)-N(R^{21})- R^{28} , -S(O)₂-N(R^{21})- R^{28} , -S-C(O)- R^{21} , -S-C(O)-OR²², -S-C(S)-SR²², -S-C(O)-N(R^{21})- R^{28} , -S-C(S)-N(R^{21})- R^{28} , -O-C(O)- R^{21} , -O-C(S)- R^{21} , -O-C(O)-OR²²,

-O-C(O)-N(R²¹)-R²⁸, -O-C(S)-N(R²¹)-R²⁸, -O-S(O)₂-OR²¹,
 -O-S(O)-OR²¹, -O-S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸, -O-S(O)-N(R²¹)-R²⁸,
 -O-S(O)₂-R²², -O-S(O)-R²², -O-P(O)(OR²¹)₂,
 -O-P(O)(OR²¹)-N(R²¹)-R²⁸, -O-P(O)(N(R²¹)-R²⁸)₂,
 -N(R²⁸)-C(O)-OR²², -N(R²⁸)-C(O)-SR²², -N(R²⁸)-C(S)-OR²²,
 -N(R²⁸)-C(S)-SR²², -N(R²⁸)-C(S)-R²¹,
 -N(R²⁸)-C(O)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-C(S)-N(R²¹)-R²⁸,
 -N(R²⁸)-S(O)₂-R²², -N(R²⁸)-S(O)-R²², -N(R²⁸)-S(O)₂-OR²¹,
 -N(R²⁸)-S(O)-OR²¹, -N(R²⁸)-S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸,
 -N(R²⁸)-S(O)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-P(O)(OR²¹)₂,
 -N(R²⁸)-P(O)(OR²¹)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-P(O)(N(R²¹)-R²⁸)₂,
 -N(R²⁸)-P(O)(R²²)-OR²¹, -N(R²⁸)-P(O)(R²²)-N(R²¹)-R²⁸,
 -N(R²⁸)-P(O)(R²²)₂, -P(O)(OR²¹)₂, -P(O)(OR²¹)-N(R²¹)-R²⁸,
 -P(O)(N(R²¹)-R²⁸)₂, -P(O)(R²²)-OR²¹, -P(O)(R²²)-N(R²¹)-R²⁸,
 -P(O)(R²²)₂, -C(S)-R²¹, -C(S)-SR²¹, -C(S)-N(R²¹)-R²⁸, ky-
 anoskupinu, atóm halogénu, nitroskupinu alebo metylén-
 dioxyskupinu alebo zvyšok prípadne substituovaného päť-
 až štrnásťčlenného mono- alebo polycyklického nasýteného
 alebo nenásýteného heterocyklického kruhu všeobecného
 vzorca



kde

Q¹ znamená skupinu -C(R²¹)₂-, =C(R²¹)- alebo -N(R²⁸)-,
 atóm kyslíka alebo atóm síry,
 Q² predstavuje skupinu -S(O)- alebo -S(O)₂- a
 Q³ znamená skupinu -C(R²¹)₂-, =C(R²¹)- alebo -N(R²⁸)-,
 atóm kyslíka, atóm síry, skupinu C(R²¹)(-)- alebo -N(-)-,
 pričom tento heterocyklický kruh môže byť na skupinu A
 naviazaný cez voľnú väzbu skupiny -C(R²¹)(-)- alebo -N(-)-
 vo význame symbolu Q³ alebo cez ľubovoľný iný kruhový
 atóm uhlíka, a pričom v prípade, že je tento heterocyklický
 kruh naviazaný na kruhový systém obsiahnutý v skupine A,
 môže byť tento heterocyklický kruh na uvedený kruhový
 systém v skupine A takisto anelovaný cez dva susediace atómy,
 R² predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami
 uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami
 uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami
 uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo
 cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka,
 R³ znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami
 uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami
 uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami
 uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti,
 cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, alkenylovú
 skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, alkinyllovú skupinu s 2 až 8 atómami
 uhlíka, alkenylkarbonylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka v alkenylovej časti,
 alkinylkarbonylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka v alkinyllovej časti,
 pyridylovú skupinu, skupinu R¹¹NH, R⁴CO, COOR⁴, CON(CH₃)R⁴,
 CONHR⁴, CSNHR⁴, COOR¹⁵, CON(CH₃)R¹⁵ alebo
 CONHR¹⁵,
 R⁴ predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 28 atómami
 uhlíka, ktorá môže byť prípadne raz alebo viackrát substituovaná rovnakými alebo rôznymi
 zvyškami vybranými zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, hydroxykarbonylovú
 skupinu, aminokarbonylovú skupinu, mono- a di(alkyl)aminokarbonylové skupiny s 1 až 18 atómami
 uhlíka v každej alkylovej časti, aminoalkylaminokarbonylové skupiny s 2 až 18 atómami
 uhlíka v alkylovej

časti, aminoalkylfenylalkylaminokarbonylové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkylkarbonylaminokarbonylové skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka v prvej alkylovej časti a vždy 1 až 3 atómy uhlíka v druhej a tretej alkylovej časti, alkylkarbonylaminokarbonylové skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka v prvej alkylovej časti a 2 až 18 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, arylalkoxykarbonylové skupiny so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, ktoré môžu byť v arylovej časti takisto substituované, aminoskupinu, merkaptoskupinu, alkokoxyskupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, alkokoxykarbonylové skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, prípadne substituované cykloalkylové skupiny s 3 až 8 atómami uhlíka, skupiny HOS(O)₂-alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka, skupiny R⁹NHS(O)₂-alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupiny (R⁸O)₂P(O)-alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, tetrazolylalkylové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, atómy halogénov, nitroskupinu, trifluórmetyllovú skupinu a zvyšky R⁵, R⁵ znamená prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, zvyšok mono- alebo bicyklického päť- až dvanásťčlenného heterocyklického kruhu, ktorý môže byť aromatický, čiastočne hydrogenovaný alebo celkom hydrogenovaný a môže obsahovať jeden, dva alebo tri rovnaké alebo rôzne heteroatómy vybrané zo skupiny zahŕňajúcej dusík, kyslík a síru, zvyšok R⁶ alebo zvyšok R⁶CO-, pričom arylový zvyšok a nezávisle od neho heterocyklický zvyšok môžu byť raz alebo viackrát substituované rovnakými alebo rôznymi zvyškami vybranými zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka, alkokoxyskupiny s 1 až 18 atómami uhlíka, atómy halogénov, nitroskupinu, aminoskupinu a trifluórmetyllovú skupinu,
 R⁶ predstavuje skupinu R⁷R⁸N, R⁷O alebo R⁷S, alebo postranný reťazec aminokyseliny, zvyšok prirodzenej alebo neprirodzenej aminokyseliny, iminokyseliny, azaaminokyseliny, ktorá je prípadne N-alkylovaná skupinou s 1 až 8 atómami uhlíka alebo N-arylalkylovaná skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, alebo dipeptidu, pričom uvedený zvyšok môže byť v arylovej časti taktiež substituovaný a/alebo môže byť v ňom peptidová väzba redukovaná na skupinu -NH-CH₂-, alebo ester, alebo amid uvedených zvyškov, pričom namiesto voľných funkčných skupín môžu byť prípadne prítomné atómy vodíka alebo hydroxymetyllové skupiny a/alebo pričom voľné funkčné skupiny môžu byť chránené chrániacimi skupinami obvyklými v chémii peptidov,
 R⁷ znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkokoxykarbonylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, arylkarbonylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti, arylalkylkarbonylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, alebo arylalkylalkoxykarbonylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 18 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, pričom alkylové skupiny môžu byť prípadne substituované aminoskupinou a/alebo pričom arylové zvyšky môžu byť raz alebo viackrát, najmä raz, substituované rovnakými alebo rôznymi zvyškami vybranými zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, alkokoxyskupiny s

1 až 8 atómami uhlíka, atómy halogénov, nitroskupinu, aminoskupinu a trifluórmetyllovú skupinu, alebo znamená zvyšok prirodzenej alebo neprirodzenej aminokyseliny, iminokyseliny, azaaminokyseliny, ktorá je prípadne N-alkylovaná skupinou s 1 až 8 atómami uhlíka alebo N-arylalkylovaná skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, alebo dipeptidu, pričom uvedený zvyšok môže byť v arylovej časti taktiež substituovaný a/alebo v ňom môže byť peptidová väzba redukovaná na skupinu $-NH-CH_2-$.

R^8 predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka alebo arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, ktorá môže byť v arylovej časti tiež substituovaná.

R^9 znamená atóm vodíka, aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylaminokarbonylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, prípadne substituovanú arylaminokarbonylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka.

R^{10} predstavuje hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, arylalkoxyskupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, ktorá môže byť v arylovej časti tiež substituovaná, prípadne substituovanú aryloxyskupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, aminoskupinu alebo mono-, alebo di(alkyl)-aminoskupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v každej alkylovej časti.

R^{11} znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, skupinu $R^{12}CO$, prípadne substituovanú skupinu $aryl-S(O)_2$ so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti, skupinu $alkyl-S(O)_2$ s 1 až 18 atómami uhlíka v alkylovej časti, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu $R^9NHS(O)_2$ alebo zvyšok R^{15} .

R^{12} predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, alkylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, arylalkoxyskupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, ktorá môže byť v arylovej časti tiež substituovaná, prípadne substituovanú aryloxy skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, aminoskupinu alebo mono- alebo di(alkyl)aminoskupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, zvyšok R^{15} alebo zvyšok $R^{15}-O-$.

R^{13} predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka.

R^{15} znamená skupinu R^{16} -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo skupinu R^{16} .

R^{16} predstavuje šesť- až dvadsaťštyričlenný bicyklický alebo tricyklický zvyšok, ktorý je nasýtený alebo čiastočne nenasýtený a môže takisto obsahovať jeden až štyri rovnaké alebo rôzne heteroatómy vybrané zo skupiny zahŕňajúcej dusík, kyslík a síru, a ktorý môže byť takisto substituovaný jedným alebo viacerými rovnakými alebo rôznymi substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka a oxoskupinu,

R^{21} znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú heteroarylovú skupinu alebo v heteroarylovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom alkylové zvyšky môžu byť raz alebo viackrát substituované fluórom a zvyšky R^{21} , pokiaľ sú prítomné viackrát, môžu byť rovnaké alebo rôzne.

R^{22} predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú heteroarylovú skupinu alebo v heteroarylovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom alkylové zvyšky môžu byť raz alebo viackrát substituované fluórom a zvyšky R^{22} , pokiaľ sú prítomné viackrát, môžu byť rovnaké alebo rôzne.

R^{28} znamená jeden zo zvyškov R^{21} , $R^{21}N(R^{21})$, $R^{21}C(O)-$, $R^{22}O-C(O)-$, $R^{21}N(R^{21})-C(O)-$ alebo $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$, R^{29} predstavuje jeden zo zvyškov R^{22} , $R^{21}N(R^{21})$, $R^{21}C(O)-$, $R^{22}O-C(O)-$, $R^{21}N(R^{21})-C(O)-$ alebo $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$.

symboly b , c , d a f nezávisle od seba majú vždy hodnotu 0 alebo 1, pričom všetky tieto symboly naraz nemôžu mať hodnotu 0, a

symboly e , g a h majú nezávisle od seba vždy hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6,

vo všetkých ich stereoisomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch, ako aj ich fyziologicky prijateľnej soli,

príčom však, pokiaľ súčasne W predstavuje skupinu 4-kyanfenyl- $C(R^{13})$, Y znamená karbonylovú skupinu, Z predstavuje skupinu NR^{0a} , B znamená nesubstituovanú metylénovú skupinu, R predstavuje skupinu R^a , symboly b , c a d majú hodnotu 1 a symboly e , f a g majú hodnotu 0, potom D neznámená skupinu $C(R^{2a})(R^{3a})$, pričom symboly R^{0a} , R^a a R^{2a} nezávisle od seba predstavujú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, a

R^{3a} znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka alebo 2-, 3- alebo 4-pyridylovú skupinu.

Zvlášť výhodnými skupinami všeobecného vzorca (I) sú také zlúčeniny, v ktorých súčasne

W predstavuje skupinu $R^1-A-CH=C$, v ktorej A znamená fenylénový zvyšok alebo metylénfenylénový zvyšok, alebo W

predstavuje skupinu $R^1-A-C(R^{13})$, v ktorej A znamená dvojväzbový zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho metylénovú, etylénovú, trimetylénovú, tetrametylénovú, pentametylénovú, cyklohexylénovú, fenylénovú, fenylénmetylóvu, metylénfenylóvu alebo metylénfenylmetylóvu skupinu,

B znamená dvojväzbový zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho metylénovú, etylénovú, trimetylénovú, tetrametylénovú, vinylénovú a fenylénovú skupinu alebo znamená substituovanú metylénovú alebo etylénovú skupinu,

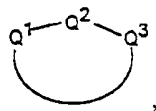
E znamená skupinu $R^{10}CO$,

R predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo benzylovú skupinu,

R^0 znamená alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylóvu skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka alebo v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti,

R^1 predstavuje skupinu

$-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(O)-R^{21}$, $-O-C(O)-OR^{22}$, $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-R^{21}$, $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-C(S)-R^{21}$ alebo $-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, alebo kyanoskupinu, alebo zvyšok prípadne substituovaného päť- až štrnásťčlenného mono- alebo polycyklického alebo nenасыteného heterocyklického kruhu všeobecného vzorca



kde

Q^1 znamená skupinu $-C(R^{21})_2$, $=C(R^{21})-$ alebo $-N(R^{28})$, atóm kyslíka alebo atóm síry,

Q^2 predstavuje skupinu $-S(O)-$ alebo $-S(O)_2-$ a

Q^3 znamená skupinu $-C(R^{21})_2$, $=C(R^{21})-$ alebo $-N(R^{28})$, atóm kyslíka, atóm síry, skupinu $C(R^{21})(-)$ alebo $-N(-)$, pričom tento heterocyklický kruh môže byť na skupinu A naviazaný cez voľnú väzbu skupiny $-C(R^{21})(-)$ alebo $-N(-)$ vo význame symbolu Q^3 alebo cez ľubovoľný iný kruhový atóm uhlíka, a pričom v prípade, že je tento heterocyklický kruh naviazaný na kruhový systém obsiahnutý v skupine A, môže byť tento heterocyklický kruh na uvedený kruhový systém v skupine A takisto anelovaný cez dva susediace atómy,

R^2 predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka,

R^3 znamená alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylóvu skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, alkinylóvu skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, pyridylóvu skupinu, skupinu $R^{11}NH$, R^4CO , $COOR^4$, $CSNHR^4$, $COOR^{15}$ alebo $CONHR^{15}$, a

symboly e, g a h nezávisle od seba majú vždy hodnotu 0, 1, 2 alebo 3,

vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch, ako aj ich fyziologicky prijateľné soli.

Zvlášť výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých

W predstavuje skupinu $R^1-A-C(R^{13})$, a

R^{13} znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka,

vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch, ako aj ich fyziologicky prijateľné soli.

Jednu skupinu najmä výhodných zlúčenín všeobecného vzorca (I) tvoria tie zlúčeniny, v ktorých R^3 predstavuje prípadne substituovanú arylóvu skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, skupinu $COOR^4$, skupinu $R^{11}NH$ alebo skupinu $CONHR^4$, pričom zvyšok $-NHR^4$ znamená zvyšok α -aminokyseliny, jej o-aminoalkylamidu s 2 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, jej alkylesteru s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, jej arylalkylesteru so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo jej derivátu, v ktorom je karboxylová skupina prevedená na skupinu Het-CO, vo všetkých jej stereoizomérnych formách a jej zmesiach vo všetkých pomeroch, ako aj ich fyziologicky prijateľné soli. Zvyšok α -aminokyseliny vo význame symbolu $-NHR^4$ sa formálne získa odstránením jedného atómu vodíka z aminoskupiny aminokyseliny. Špeciálne výhodné je v tejto skupine zlúčenín, pokiaľ R^3 predstavuje skupinu $CONHR^4$, kde zoskupenie $-NHR^4$ znamená zvyšok α -aminokyseliny valínu, lyzínu, fenylglycínu, fenylalanínu alebo tryptofánu, alebo jej alkylesteru s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, jej arylalkylesteru so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo jej Het-CO-derivátu.

Ešte výhodnejšími zlúčeninami všeobecného vzorca (I) patria do tejto skupiny zlúčeniny sú tie zlúčeniny, v ktorých súčasne

W predstavuje skupinu $R^1-A-C(R^{13})$,

Y znamená karbonylovú skupinu,

Z predstavuje skupinu $N(R^0)$,

A znamená etylénovú, trimetylénovú, tetrametylénovú, pentametylénovú, cyklohexylénovú, fenylénovú, fenylénmetylóvu, metylénfenylóvu alebo metylénfenylmetylóvu skupinu,

B znamená nesubstituovaný alebo substituovaný metylénový zvyšok,

D predstavuje skupinu $C(R^2)(R^3)$,

E znamená skupinu $R^{10}CO$,

R predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, najmä atóm vodíka, metylóvu alebo etylóvu skupinu,

R^0 znamená alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylóvu skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka alebo v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti,

R^1 predstavuje jeden zo zvyškov $-O-C(O)-R^{21}$, $-O-C(O)-OR^{22}$, $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$ a $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ alebo kyanoskupinu,

R^2 predstavuje atóm vodíka,

R^3 znamená skupinu $CONHR^4$,

R^4 predstavuje metylóvu skupinu, ktorá je substituovaná hydroxykarbonylovou skupinou a zvyškom vybraným zo

súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, fenylovú skupinu a benzylovú skupinu, alebo predstavuje metylovú skupinu, ktorá je substituovaná alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 8 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, výhodne alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti a zvyškom vybraným zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, fenylovú skupinu a benzylovú skupinu, alebo predstavuje metylovú skupinu, ktorá je substituovaná skupinou Het-CO a zvyškom vybraným zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, fenylovú skupinu a benzylovú skupinu,

R^{10} predstavuje hydroxyskupinu alebo alkoxyskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, výhodne alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

R^{13} predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka alebo benzylovú skupinu, najmä metylovú skupinu,

symboly b , c a d majú vždy hodnotu 1,

symboly e , f a g majú vždy hodnotu 0 a

h má hodnotu 1 alebo 2, výhodne 1,

vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch, ako aj ich fyziologicky prijateľnej soli.

Pokiaľ zoskupenie $-NHR^4$ predstavuje zvyšok alkylsteru α -aminokyseliny s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne pokiaľ R^4 obsahuje alkoxykarbonylový zvyšok, ide výhodne o metyl-, etyl-, izopropyl-, izobutyl alebo *tert*-butylester. Pokiaľ zoskupenie $-NHR^4$ predstavuje zvyšok arylalkylsteru α -aminokyseliny so 6 až 14 atómami uhlíka v aryllovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, ide výhodne o benzylester.

Ďalšiu skupinu veľmi výhodných zlúčenín všeobecného vzorca (I) tvoria tie zlúčeniny, v ktorých súčasne

W predstavuje skupinu $R^1-A-CH=C$, v ktorej A znamená fenylový zvyšok alebo metylénfenylový zvyšok, alebo W predstavuje skupinu $R^1-A-C(R^{13})$, v ktorej A znamená dvojvázbový zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho metylénovú, etylénovú, trimetylénovú, tetrametylénovú, pentametylénovú, cyklohexylénovú, fenylénovú, fenylénmetylóvu, metylénfenylovú alebo metylénfenylmetylovú skupinu,

B znamená dvojvázbový zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho metylénovú, etylénovú, trimetylénovú, tetrametylénovú, vinylénovú a fenylénovú skupinu alebo znamená substituovanú metylénovú alebo etylénovú skupinu,

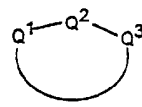
E znamená skupinu $R^{10}CO$,

R predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

R^0 znamená alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylóvu skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka alebo v aryllovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v aryllovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti,

R^1 predstavuje skupinu $-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(O)-R^{21}$, $-O-C(O)-OR^{22}$, $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-R^{21}$, $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-C(S)-R^{21}$ alebo $-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ alebo kyanoskupinu, alebo zvyšok prípadne substituovaného päť- až štrnásťčlenného mono- alebo

bo polycyklického nasýteného alebo nenasýteného heterocyklického kruhu všeobecného vzorca



kde

Q^1 znamená skupinu $-C(R^{21})_2-$, $=C(R^{21})-$ alebo $-N(R^{28})-$, atóm kyslíka alebo atóm síry,

Q^2 predstavuje skupinu $-S(O)-$ alebo $-S(O)_2-$ a

Q^3 znamená skupinu $-C(R^{21})_2-$, $=C(R^{21})-$ alebo $-N(R^{28})-$, atóm kyslíka, atóm síry, skupinu $C(R^{21})(-)-$ alebo $-N(-)-$,

pričom tento heterocyklický kruh môže byť na skupinu A naviazaný cez voľnú väzbu skupiny $-C(R^{21})(-)-$ alebo $-N(-)-$ vo význame symbolu Q^3 alebo cez ľubovoľný iný kruhový atóm uhlíka, a pričom v prípade, že je tento heterocyklický kruh naviazaný na kruhový systém obsiahnutý v skupine A, môže byť tento heterocyklický kruh na uvedený kruhový systém v skupine A takisto anelovaný cez dva susediace atómy,

R^2 predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka,

R^3 znamená skupinu $CONHR^{15}$ alebo $CONHR^4$, pričom R^4 tu predstavuje nesubstituovanú alebo jedným, alebo viacerými arylóvymi zvyškami vždy so 6 až 14 atómami uhlíka substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka,

R^{15} znamená skupinu R^{16} -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo skupinu R^{16} , pričom R^{16} predstavuje sedem- až dvanásťčlenný bicyklický alebo tricyklický zvyšok s mostíkom, ktorý je nasýtený alebo čiastočne nenasýtený a môže takisto obsahovať jeden až štyri rovnaké alebo rôzne heteroatómy vybrané zo skupiny zahŕňajúcej dusík, kyslík a síru, a ktorý môže byť takisto substituovaný jedným alebo viacerými rovnakými alebo rôznymi substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka a oxoskupinu, a R^{15} najmä znamená adamantylovú alebo adamantylmetylovú zvyšok, symboly e , g a h nezávisle od seba majú vždy hodnotu 0, 1, 2 alebo 3, a

symboly b , c a d majú vždy hodnotu 1,

vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch, ako aj ich fyziologicky prijateľné soli.

Ešte výhodnejšími zlúčeninami všeobecného vzorca (I) patriacimi do tejto skupiny zlúčenín sú tie zlúčeniny, v ktorých súčasne

W predstavuje skupinu $R^1-A-C(R^{13})$,

Y znamená karbonylovú skupinu,

Z predstavuje skupinu $N(R^0)$,

A znamená etylénovú, trimetylénovú, tetrametylénovú, pentametylénovú, cyklohexylénovú, fenylénovú, fenylénmetylóvu, metylénfenylovú alebo metylénfenylmetylovú skupinu,

B znamená nesubstituovanú alebo substituovanú metylénový zvyšok,

D predstavuje skupinu $C(R^2)(R^3)$,

E znamená skupinu $R^{10}CO$,

R predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, najmä atóm vodíka, metylovú alebo etylovú skupinu,

R^0 znamená alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylóvu skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka alebo v aryllovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú

skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti,

R^1 predstavuje jeden zo zvyškov $-O-C(O)-R^{21}$, $-O-C(O)-OR^{22}$, $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$ a $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ alebo kyanoskupinu,

R^2 predstavuje atóm vodíka,

R^3 znamená skupinu $CONHR^{15}$ alebo $CONHR^4$, pričom R^4 tu predstavuje nesubstituovanú alebo jedným, alebo viacerými arylovými zvyškami vždy so 6 až 10 atómami uhlíka substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

R^{10} predstavuje hydroxyskupinu alebo alkoxyskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, výhodne alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

R^{13} predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka alebo benzylovú skupinu, najmä metylovú skupinu,

R^{15} znamená adamantylovú alebo adamantylmetylovú zvyšok,

symboly $\underline{b}$, $\underline{c}$ a $\underline{d}$ majú vždy hodnotu 1,

symboly $\underline{e}$, $\underline{f}$ a $\underline{g}$ majú vždy hodnotu 0 a

$\underline{h}$ má hodnotu 1 alebo 2, výhodne 1,

vo všetkých ich stereoisomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch, ako aj ich fyziologicky prijateľné soli.

Ďalšiu skupinu najmä výhodných zlúčenín všeobecného vzorca (I) tvoria tie zlúčeniny, v ktorých súčasne

W predstavuje skupinu $R^1-A-C(R^{13})$,

Y znamená karbonylovú skupinu,

Z predstavuje skupinu $N(R^0)$,

A znamená etylénovú, trimetylénovú, tetrametylénovú, pentametylénovú, cyklohexylénovú, fenylénovú, fenylén-metylovú, metylénfenylovú alebo metylénfenylmetylovú skupinu,

B znamená nesubstituovanú alebo substituovanú metylénovú alebo etylénovú zvyšok,

D predstavuje skupinu $C(R^2)(R^3)$,

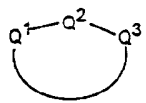
E znamená skupinu $R^{10}CO$,

R predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, najmä atóm vodíka, metylovú alebo etylovú skupinu,

R^0 znamená alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka alebo v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti,

R^1 predstavuje skupinu $-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(O)-R^{21}$, $-O-C(O)-OR^{22}$, $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-R^{21}$, $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-C(S)-R^{21}$ alebo

$-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ alebo kyanoskupinu, alebo zvyšok prípadne substituovaného päť- až štnásťčlenného mono- alebo polycyklického nasýteného alebo nenásýteného heterocyklického kruhu všeobecného vzorca



kde

Q^1 znamená skupinu $-C(R^{21})_2-$, $=C(R^{21})-$ alebo $-N(R^{28})-$, atóm kyslíka alebo atóm síry,

Q^2 predstavuje skupinu $-S(O)-$ alebo $-S(O)_2-$ a

Q^3 znamená skupinu $-C(R^{21})_2-$, $=C(R^{21})-$ alebo $-N(R^{28})-$, atóm kyslíka, atóm síry, skupinu $C(R^{21})(-)$ alebo $-N(-)$,

pričom tento heterocyklický kruh môže byť na skupinu A naviazaný cez voľnú väzbu skupiny $-C(R^{21})(-)$ alebo $-N(-)$ vo význame symbolu Q^3 alebo cez ľubovoľný iný kruhový atóm uhlíka, a pričom v prípade, že je tento heterocyklický kruh naviazaný na kruhový systém obsiahnutý v skupine A, môže byť tento heterocyklický kruh na uvedený kruhový systém v skupine A takisto anelovaný cez dva susediace atómy,

R^2 predstavuje atóm vodíka,

R^3 znamená nesubstituovanú fenylovú alebo naftyllovú skupinu, fenylovú alebo naftyllovú skupinu, ktorá je substituovaná jedným, dvoma alebo tromi rovnakými alebo rôznymi zvyškami vybranými zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, hydroxyskupinu, atómy halogénov, trifluór-metylovú skupinu, nitroskupinu, metyléndioxyskupinu, etyléndioxyskupinu, hydroxykarbonylovú skupinu, alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, aminokarbonylovú skupinu, kyanoskupinu, fenylovú skupinu, fenoxyskupinu a benzyloxyskupinu, alebo znamená pyridylovú skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka, alkylylovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka alebo cykloalkylovú skupinu s 5 až 6 atómami uhlíka, a najmä R^3 znamená nesubstituovanú alebo substituovanú fenylovú alebo naftyllovú skupinu,

R^{10} predstavuje hydroxyskupinu alebo alkoxyskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, najmä alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, a výhodne R^{10} predstavuje zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, metoxyskupinu, etoxyskupinu, propoxyskupinu a izopropoxyskupinu,

R^{13} predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka alebo benzylovú skupinu, najmä metylovú skupinu,

symboly $\underline{b}$, $\underline{c}$ a $\underline{d}$ majú vždy hodnotu 1,

symboly $\underline{e}$, $\underline{f}$ a $\underline{g}$ majú vždy hodnotu 0 a

$\underline{h}$ má hodnotu 1 alebo 2, výhodne 1,

vo všetkých ich stereoisomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch, ako aj ich fyziologicky prijateľné soli.

Konečne ďalšiu skupinu najmä výhodných zlúčenín všeobecného vzorca (I) tvoria tie zlúčeniny, v ktorých súčasne

W predstavuje skupinu $R^1-A-C(R^{13})$,

Y znamená karbonylovú skupinu,

Z predstavuje skupinu $N(R^0)$,

A znamená etylénovú, trimetylénovú, tetrametylénovú, pentametylénovú, cyklohexylénovú, fenylénovú, fenylén-metylovú, metylénfenylovú alebo metylénfenylmetylovú skupinu,

B znamená nesubstituovanú alebo substituovanú metylénovú alebo etylénovú zvyšok,

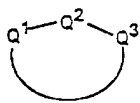
D predstavuje skupinu $C(R^2)(R^3)$,

E znamená skupinu $R^{10}CO$,

R predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, najmä atóm vodíka, metylovú alebo etylovú skupinu,

R^0 znamená alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka alebo v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú

skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti,
 R^1 predstavuje skupinu $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$,
 $-O-C(O)-R^{21}$, $-O-C(O)-OR^{22}$, $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$,
 $-O-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$,
 $-O-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-R^{21}$,
 $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$,
 $-N(R^{28})-S(O)_2-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-OR^{21}$,
 $-N(R^{28})-S(O)-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$,
 $-N(R^{28})-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-C(S)-R^{21}$ alebo
 $-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ alebo kyanoskupinu, alebo zvyšok prípadne substituovaného päť- až štrnásťčlenného mono- alebo polycyklického nasýteného alebo nenasýteného heterocyklického kruhu všeobecného vzorca



kde

Q^1 znamená skupinu $-C(R^{21})_2-$, $=C(R^{21})-$ alebo $-N(R^{28})-$, atóm kyslíka alebo atóm síry,

Q^2 predstavuje skupinu $-S(O)-$ alebo $-S(O)_2-$ a

Q^3 znamená skupinu $-C(R^{21})_2-$, $=C(R^{21})-$ alebo $-N(R^{28})-$, atóm kyslíka, atóm síry, skupinu $C(R^{21})(-)$ alebo $-N(-)$, pričom tento heterocyklický kruh môže byť na skupinu A naviazaný cez voľnú väzbu skupiny $-C(R^{21})(-)$ alebo $-N(-)$ vo význame symbolu Q^3 alebo cez ľubovoľný iný kruhový atóm uhlíka, a pričom v prípade, že je tento heterocyklický kruh naviazaný na kruhový systém obsiahnutý v skupine A, môže byť tento heterocyklický kruh na uvedený kruhový systém v skupine A takisto anelovaný cez dva susediace atómy,

R^2 predstavuje atóm vodíka,

R^3 znamená skupinu $R^{11}NH$,

R^{10} predstavuje hydroxyskupinu alebo alkoxykupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, najmä alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, a výhodne R^{10} predstavuje zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, metoxyskupinu, etoxyskupinu, propoxyskupinu a izopropoxyskupinu,

R^{13} predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka alebo benzylovú skupinu, najmä metylovú skupinu,

symboly b , c , d a e majú vždy hodnotu 1,

symboly f a g majú vždy hodnotu 0 a

h má hodnotu 0,

vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch, ako aj ich fyziologicky prijateľné soli.

V rámci tejto skupiny sú ešte výhodnejšie tie zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých

R^{11} znamená skupinu, R^{12a} , $R^{12a}-CO$, $R^{12a}-O-CO$, $R^{12b}-CO$, $R^{12b}-CS$ alebo $R^{12a}-S(O)_2$, najmä skupinu R^{12a} , $R^{12a}-CO$, $R^{12a}-O-CO$, $R^{12b}-CO$ alebo $R^{12a}-S(O)_2$,

R^{12a} predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, alkinylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú heteroarylovú skupinu, v heteroarylovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylo-

vú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo zvyšok R^{15} , a

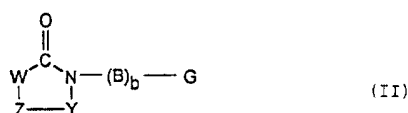
R^{12b} znamená skupinu $R^{12a}-NH$,

vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch, ako aj ich fyziologicky prijateľné soli.

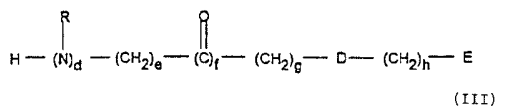
Špeciálne výhodnými zlúčeninami všeobecného vzorca (I) sú tie zlúčeniny, v ktorých substituovaný metylénový zvyšok alebo substituovaný etylénový zvyšok vo význame symbolu B nesie ako substituenty zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, alkenylové skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, alkinylové skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylové skupiny s 3 až 8 atómami uhlíka, najmä cykloalkylové skupiny s 5 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylalkylové skupiny s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, najmä cykloalkylalkylové skupiny s 5 až 6 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituované arylové skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituované arylalkylové skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituované heteroarylové skupiny a v heteroarylovej časti prípadne substituované heteroarylalkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch, ako aj ich fyziologicky prijateľné soli. Ešte výhodnejšie sú tie zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých B predstavuje nesubstituovaný metylénový zvyšok alebo metylénový zvyšok substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 8 atómami uhlíka, najmä alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch, ako aj ich fyziologicky prijateľné soli.

Všeobecne sú výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ktoré majú na centrách chiralít, napríklad na chirálnom atóme uhlíka v symbole D a na centre W v päťčlennom heterocykle vo všeobecnom vzorci (I), jednotnú konfiguráciu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) je možné pripraviť napríklad kondenzáciou zlúčeniny všeobecného vzorca (II)



so zlúčeninou všeobecného vzorca (III)

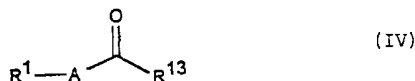


kde majú symboly W, Y, Z, B, D, E, R ako aj b , d , e , f , g a h uvedené významy a G predstavuje hydroxykarbonylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, aktivovaný derivát karboxylovej kyseliny, ako chlorid kyseliny alebo aktívny ester, alebo izokyanatoskupinu.

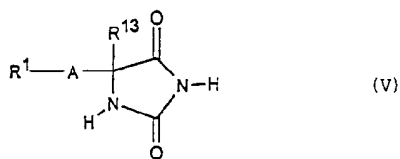
Ku kondenzácii zlúčenín všeobecného vzorca (II) sa zlúčeninami všeobecného vzorca (III) výhodne používajú osebe známe kondenzačné postupy chémie peptidov (pozri napríklad Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, zväzok 15/1 a 15/2. Georg Thieme Verlag, Stuttgart,

1974). Pritom je spravidla potrebné v priebehu kondenzácie chrániť prítomné aminoskupiny nezúčastňujúce sa reakcie pomocou odstrániteľných chrániacich skupín. To isté platí pre karboxylové skupiny, ktoré sa nezúčastňujú reakcie, ktoré sú výhodne chránené vo forme alkylesteru s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylvej časti, benzylesteru alebo *tert*-butylesteru. Chráneniu aminoskupín je možné sa vyhnúť, pokiaľ sú aminoskupiny, ktoré sa majú vytvoriť, ešte vo forme nitroskupín alebo kyanoskupín, a vytvoria sa najskôr po kondenzácii napríklad hydrogenáciou. Po kondenzácii sa prítomné chrániace skupiny vhodným spôsobom odstraňujú. Nitroskupiny (guanidínové chránenie), benzyloxykarboxylové skupiny a benzylesterové skupiny je možné napríklad odstrániť hydrogenáciou. Chrániace skupiny typu *tert*-butylové skupiny sa odštiepia pôsobením kyseliny, zatiaľ čo 9-fluorenylmetyloxykarboxylový zvyšok sa odstráni pôsobením sekundárnych aminorov.

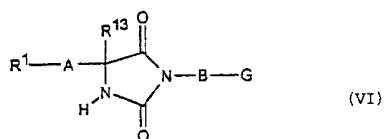
Zlúčeniny všeobecného vzorca (II), v ktorých W predstavuje skupinu $R^1-A-C(R^{13})$, Y znamená karboxylovú skupinu a Z predstavuje skupinu NR^0 , je možné pripraviť napríklad tak, že sa najskôr zlúčeniny všeobecného vzorca (IV)



Buchererovou reakciou premenia na zlúčeniny všeobecného vzorca (V)



v ktorom majú, taktiež ako vo všeobecnom vzorci (IV), symboly R^1 , R^{13} a A definované významy (H. T. Bucherer, V. A. Lieb, J. Prakt. Chem. 141 (1934), 5). Zlúčeniny všeobecného vzorca (VI)



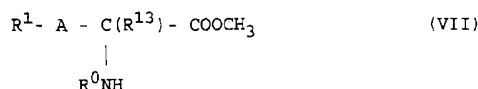
v ktorom majú symboly R^1 , R^{13} , A, B a G definované významy, je možné potom získať tak, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca (V) napríklad najskôr podrobia reakcii s alkylčinným činidlom, ktoré do molekuly zavedie zvyšok -B-G. Reakciou zlúčenín všeobecného vzorca (VI) s druhým reakčným činidlom všeobecného vzorca R^0-LG , kde R^0 má definovaný význam a LG znamená nukleofilne nahraditeľnú odstupujúcu skupinu, napríklad atóm halogénu, najmä chlóru alebo brómu, alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, prípadne substituovanú fenoxyskupinu alebo heterocyklickú odstupujúcu skupinu, ako napríklad imidazolylovú skupinu, sa získajú zodpovedajúce zlúčeniny všeobecného vzorca (II). Tieto reakcie je možné uskutočniť analogicky so známymi spôsobmi, ktoré sú pre odborníka bežné. Podľa konkrétneho prípadu tu môže byť vhodné, takisto ako vo všetkých stupňoch syntézy zlúčenín všeobecného vzorca (I), pomocou chrániacich skupín vhodných pre danú syntézu dočasne blokovať funkčné skupiny, ktoré by mohli viesť

k vedľajším reakciám alebo k nežiaducim reakciám, ako je odborníkovi známe.

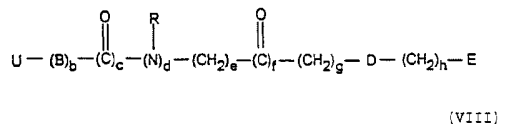
Pokiaľ W predstavuje skupinu $R^1-A-CH=C$, je možné tento štruktúrny prvok zaviesť napríklad tak, že sa analogicky ku známym spôsobom kondenzuje aldehyd s päťčlenným heterocyklom, ktorý obsahuje v polohe zodpovedajúcej skupine W metylénovú skupinu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých je päťčlenným heterocyklom dioxo- alebo tiooxosubstituovaný imidazolidínový kruh, v ktorom W predstavuje skupinu $R^1-A-C(R^{13})$, je možné získať taktiež nasledujúcim spôsobom:

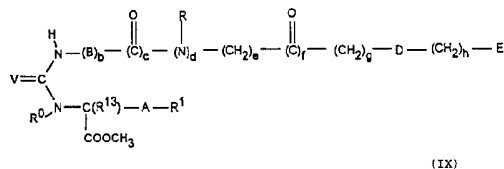
Reakciou α -aminokyselín alebo N-substituovaných α -aminokyselín alebo výhodne ich esteru, napríklad metyl-, etyl-, *tert*-butyl- alebo benzylesteru, napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca (VII)



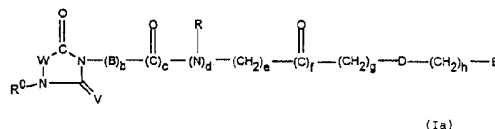
v ktorom majú symboly R^0 , R^1 , R^{13} a A definované významy, s izokyanátom alebo izotiokyanátom napríklad všeobecného vzorca (VIII)



v ktorom majú symboly B, D, E a R, ako aj b, c, d, e, f, g a h definované významy a U predstavuje izokyanatoskupinu alebo izotiokyanatoskupinu, sa získajú deriváty močoviny alebo tiomočoviny, napríklad všeobecného vzorca (IX)



v ktorom majú jednotlivé všeobecné symboly definované významy a V predstavuje atóm kyslíka alebo atóm síry, a tieto zlúčeniny sa zohriatím s kyselinou pri zmydlení esterovej funkcie cyklizujú na zlúčeniny všeobecného vzorca (Ia)

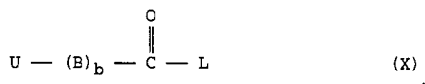


v ktorom V predstavuje atóm kyslíka alebo atóm síry, W znamená skupinu $R^1-A-C(R^{13})$ a zostávajúce všeobecné symboly majú definované významy. Cyklizáciu zlúčenín všeobecného vzorca (IX) na zlúčeniny všeobecného vzorca (Ia) je možné uskutočniť takisto reakciou so zásadami v inertných rozpúšťadlách, napríklad reakciou s natriumhydridom v aprotickom rozpúšťadle, ako je dimetylformamid.

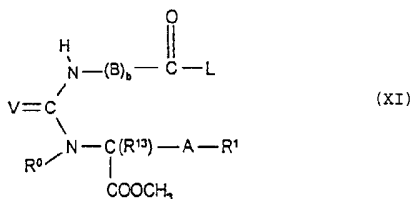
V priebehu cyklizácie je možné guanidinoskupiny blokovať pomocou chrániacich skupín, napríklad nitroskupiny. Aminoskupiny v postrannom reťazci môžu byť prítomné v

chránenej forme alebo ešte vo forme nitro- alebo kyanofunkcie, ktorá sa neskôr redukuje na aminoskupinu alebo ju je možné v prípade kyanoskupiny takisto premeniť na formamidinoskupinu.

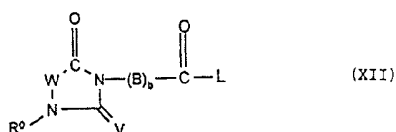
Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých je päťčlenným heterocyklom dioxo- alebo tiooxosubstituovaný imidazolidínový kruh, v ktorom W predstavuje skupinu $R^1-A-C(R^{13})$ a c má hodnotu 1, je možné získať taktiež tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (VII) podrobí reakcii s izokyanátom alebo izotiokyanátom všeobecného vzorca (X)



v ktorom majú symboly B, U a b významy definované v prípade všeobecného vzorca (VIII) a L predstavuje alkoxyskupinu, napríklad alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metoxyskupina, etoxyskupina alebo *tert*-butoxyskupina, aryloxyskupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, napríklad fenoxyskupinu, alebo arylalkoxyskupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, napríklad benzyloxyskupinu. Získa sa tak zlúčenina všeobecného vzorca (XI)

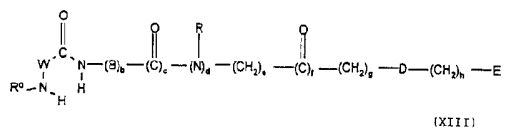


v ktorom majú symboly A, B, V, L, R^0 , R^1 , R^{13} a b významy definované skôr v prípade všeobecných vzorcov (IX) a (X), a táto zlúčenina sa potom cyklizuje pôsobením kyseliny alebo zásady, ako je opísané pre cyklizáciu zlúčenín všeobecného vzorca (IX), na zlúčeninu všeobecného vzorca (XII)



v ktorom majú symboly B, L, V, W, R^0 a b významy definované v prípade všeobecných vzorcov (Ia) a (X). Zo zlúčenín všeobecného vzorca (XII) sa potom hydrolyzou skupiny CO-L na karkoxylovú skupinu COOH a nasledujúcou reakciou so zlúčeninou všeobecného vzorca (III), ako je opísané skôr pre reakciu zlúčenín všeobecných vzorcov (II) a (III), získa zlúčenina všeobecného vzorca (Ia). Takisto v tomto prípade môžu byť v priebehu cyklizácie funkčné skupiny prítomné v chránenej forme alebo vo forme ich predstupňov, napríklad guanidinoskupiny môžu byť blokovanie pomocou nitroskupiny alebo aminoskupiny môžu byť prítomné v chránenej forme alebo ešte vo forme nitro- alebo kyanofunkcie, ktorá sa neskôr redukuje na aminoskupinu alebo ju je možné v prípade kyanoskupiny taktiež premeniť na formamidinoskupinu.

Ďalším spôsobom prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (Ia) je napríklad reakcia zlúčenín všeobecného vzorca (XIII)



v ktorom W predstavuje skupinu $R^1-A-C(R^{13})$ a zostávajúce všeobecné symboly majú definované významy, s fosfénom, tiofosfénom alebo ich zodpovedajúcimi ekvivalentmi (analogicky ako opísali S. Goldschmidt a M. Wick, Liebigs Ann. Chem. 575 (1952), 217 - 231 a C. Tropp, Chem. Ber. 61 (1928), 1431 - 1439).

Uskutočnenie amínovej funkcie na guanidínovú funkciu je možné uskutočniť pomocou nasledujúcich reakčných činidiel:

1. O-metylizomočoviny (S. Weiss a H. Krommer, Chemiker Zeitung 98 (1974), 617 - 618),
2. S-metylizotiomočoviny (R. F. Borne, M. L. Forrester a I. W. Waters, J. Med. Chem. 20 (1977), 771 - 776),
3. nitro-S-metylizotiomočoviny (L. S. Hafner a R. E. Evans, J. Org. Chem. 24 (1959) 57),
4. formamidinosulfónové kyseliny (K. Kim, Y.-T. Lin a H. S. Mosher, Tetrah. Lett. 29 (1988), 3183 - 3186),
5. 3,5-dimetyl-1-pyrazolylformamidínium-nitrátu (F. L. Scott, D. G. O'Donovan a J. Reilly, J. Amer. Chem. Soc. 75 (1953), 4053 - 4054),
6. N,N'-*di*terc-butyloxykarbonyl-S-metylizotiomočoviny (R. J. Bergeron a J. S. McManis, J. Org. Chem. 52 (1987), 1700 - 1703),
7. N-alkoxykarbonyl-, N,N'-dialkoxykarbonyl-, N-alkylkarbonyl- a N,N'-dialkylkarbonyl-S-metylizotiomočoviny (H. Woller, H. Kölling, E. Niemers, A. Widdig, P. Andrews, H.P. Schulz a H. Thomas, Arzneim. Forsch./Drug Res. 34 (1984), 531 - 542).

Pokiaľ ide o prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (I), je možné ďalej využiť údaje o vytváraní kostry molekuly, ktoré sú obsiahnuté vo WO-A-95/14008, v nemeckej patentovej prihláške 19515177.1 a vo WO-A-96/33976, ktorá jej zodpovedá, a v nemeckej patentovej prihláške 19635522.2 a v patentových prihláškach, ktoré jej zodpovedajú, napríklad v európskej patentovej prihláške 97103712.2 a americkej patentovej prihláške 08/821253.

Pri príprave zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 predstavuje skupinu $-S-R^{21}$, je možné vychádzať zo zodpovedajúcich zlúčenín všeobecného vzorca (IV), v ktorých R^1 predstavuje skupinu $-S-R^{21}$. Pokiaľ sa Buchererovej reakcii podrobujú zlúčeniny všeobecného vzorca (IV), v ktorých R^1 predstavuje chránenú merkaptoskupinu, získajú sa po odštiepení chrániace skupiny zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 znamená merkaptoskupinu. Tieto zlúčeniny je možné zasa zavedením zvyšku R^{21} premeniť na zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 predstavuje skupinu $-S-R^{21}$ (kde R^{21} má iné významy ako atóm vodíka), alebo ich je možné takisto použiť ako medziprodukty na prípravu iných zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorých je atómom vo zvyšku R^{21} naviazaným na skupinu A atóm síry.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 predstavuje skupinu $-S(O)_2-R^{21}$, je možné pripraviť napríklad tak, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 znamená skupinu $-S-R^{21}$, oxidujú pomocou postupov známych z literatúry (zrov. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, zväzok E12/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985, str. 1058 a nasl.) na sulfóny, teda na zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 predstavuje skupinu $-S(O)_2-R^{21}$. Zodpovedajúcim spôsobom je možné zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 znamená sku-

pinu $-S-R^{21}$, za vhodných, pre odborníka bežných reakčných podmienok, pomocou osebe známych postupov (zrov. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, zväzok E11/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985, str. 702 a nasl.) oxidovať na sulfoxidy, teda na zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 predstavuje skupinu $-S(O)-R^{21}$. Pokiaľ je to žiaduce, chránia sa pri oxidácii na sulfoxidy alebo na sulfóny na oxidáciu citlivé skupiny v molekule pred prebehnutím oxidácie pomocou vhodných chrániacich skupín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 predstavuje skupinu $-S(O)_2-R^{21}$ alebo $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, je možné pripraviť napríklad tak, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 znamená merkaptoskupinu, pomocou postupov na prípravu derivátov sulfónových kyselín známych z literatúry (porov. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, zväzok E12/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985, str. 1058 a nasl.) oxidujú na zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 predstavuje skupinu $-S(O)_2-OH$. Z týchto sulfónových kyselín je možné potom priamo alebo cez zodpovedajúce halogenidy sulfónových kyselín získať pomocou esterifikácie alebo vytvorenia amidovej väzby zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 znamená skupinu $-S(O)_2-OR^{21}$ alebo $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 predstavuje skupinu $-S(O)-OR^{21}$ alebo $-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, je možné pripraviť napríklad tak, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 znamená merkaptoskupinu, prevedú na zodpovedajúce sulfidy, teda na soli, v ktorých R^1 znamená skupinu $-S^-$ a proti iónom je napríklad ión alkalického kovu alebo ión kovu alkalického zeminy, a tieto soli sa potom oxidujú napríklad pomocou metachlórperoxybenzovej kyseliny na sulfínové kyseliny, teda na zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 predstavuje skupinu $-S(O)-OH$ (porov. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, zväzok E11/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985, str. 618 a nasl.). Z týchto sulfínových kyselín je možné potom pomocou osebe známych postupov pripraviť zodpovedajúce estery sulfínových kyselín a amidy sulfínových kyselín, teda zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 predstavuje skupinu $-S(O)-OR^{21}$ alebo $-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$.

Pokiaľ je to žiaduce, chránia sa takisto pri príprave derivátov sulfónových kyselín a derivátov sulfínových kyselín oxidáciou na oxidáciu citlivé skupiny v molekule pred prebehnutím oxidácie pomocou vhodných chrániacich skupín.

Okrem uvedených spôsobov je možné na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 znamená skupinu $-S(O)-R^{22}$, $-S(O)_2-R^{22}$, $-S(O)-OR^{21}$, $-S(O)_2-OR^{21}$, $-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$ alebo $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$ použiť všeobecne taktiež iné postupy na prípravu zlúčenín takých typov, známe z literatúry (porov. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, zväzok E11/1, 1985, str. 618 a nasl. alebo zväzok E11/2, 1985, str. 1055 a nasl.).

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 znamená ďalšie skupiny obsahujúce síru, napríklad skupiny $-N(R^{28})-C(S)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-SR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-R^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-OR^{21}$, $-O-S(O)-OR^{21}$, $-O-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-R^{22}$, $-O-S(O)-R^{22}$, $-C(S)-R^{21}$ alebo $-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, je možné pripraviť pomocou osebe známych postupov opísaných v literatúre (porov. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, zväzky E11/1 a E11/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985) z vhodných

prekurzorov, pričom prispôsobenie zvoleného spôsobu syntézy konkrétnej požadovanej cieľovej molekuly pre odborníka nepredstavuje žiadny problém. To isté platí tiež pre ďalšie spôsoby prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 znamená skupinu $-S-R^{21}$.

To, čo bolo uvedené bezprostredne skôr, platí takisto pre prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 predstavuje jeden zo zvyškov obsahujúcich fosfor uvedených v definícii R^1 , napríklad derivátov fosfónových kyselín alebo derivátov kyseliny fosforečnej. Tieto zlúčeniny je možné získať analogicky k postupom na prípravu takých zlúčenín známych z literatúry (porov. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, zväzky E1 a E2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1982) z vhodných prekurzorov.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 znamená skupinu $-N(R^{28})-C(O)-NH-R^{28}$, je možné pripraviť napríklad tak, že sa zodpovedajúce zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 predstavuje skupinu $-NH-R^{28}$, podrobia reakcii s izokyanátmi všeobecného vzorca $O=C=N-R^{28}$, pomocou postupov známych z literatúry (porov. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, zväzok VIII, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952, str. 132). Analogicky je možné pripraviť zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 znamená skupinu $-N(R^{28})-C(S)-NH-R^{28}$, pričom sa napríklad zodpovedajúce zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 predstavuje skupinu $-NHR^{28}$, podrobia reakcii s izotiokyanátmi všeobecného vzorca $S=C=N-R^{28}$. Všeobecne je možné na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 znamená skupinu $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$ alebo $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, použiť z literatúry známe spôsoby prípravy močovín, prípadne tiomočovín (porov. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, zväzok VIII, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952).

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 predstavuje skupinu $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$, je možné pripraviť napríklad tak, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 znamená skupinu $-NHR^{29}$, podrobia reakcii s esterom kyseliny chlórhlíkovej všeobecného vzorca $Cl-C(O)-OR^{22}$ pomocou postupov známych z literatúry (porov. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, zväzok VIII, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952, str. 138). Všeobecne je možné na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 predstavuje skupinu $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$, použiť takisto iné spôsoby známe z literatúry (porov. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, zväzok VIII, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952). Analogicky je možné pripraviť zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 znamená skupinu $-N(R^{28})-C(O)-SR^{22}$.

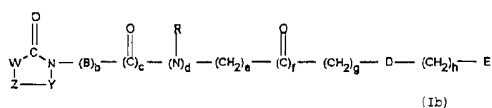
Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 znamená skupinu $-O-C(O)-NH-R^{28}$, je možné pripraviť napríklad tak, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 znamená hydroxyskupinu, pomocou postupov známych z literatúry (porov. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, zväzok VIII, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952, str. 141) podrobia reakcii s izokyanátmi všeobecného vzorca $O=C=N-R^{28}$. Analogicky je možné podrobiť reakcii izotiokyanátmi všeobecného vzorca $S=C=N-R^{28}$. Na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 predstavuje skupinu $-O-C(O)-N(R^2)-R^{28}$ alebo $-S-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, je možné všeobecne použiť spôsoby na prípravu takých deri-

vátov kyseliny uhličitej známe z literatúry, napríklad reakcie s halogenidmi karbamidovej kyseliny.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 predstavuje skupinu $-O-C(O)-R^{21}$, je možné pripraviť napríklad tak, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 znamená hydroxyskupinu, podrobia reakcii pomocou osebe známych postupov opísaných v literatúre (porov. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, zväzok VIII, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952, str. 508 a nasl.), napríklad reakciou s reaktívnymi derivátmi karboxylových kyselín. Zodpovedajúcim spôsobom je možné napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 znamená skupinu $-O-C(O)-OR^{22}$, získať zo zlúčenín všeobecného vzorca (I), v ktorých R^1 znamená hydroxyskupinu, pomocou reakcie s vhodnými derivátmi kyseliny uhličitej, ako sú napríklad estery kyseliny chlóruhlčitej.

Podľa uvedených uskutočnení je možné zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých majú zvyšky W, Z, Y, B, R, D, E a b, c, d, e, f, g a h definované významy, použiť tiež ako medziprodukty na prípravu iných zlúčenín, najmä ďalších účinných látok pre liečivá, ktoré je možné zo zlúčenín všeobecného vzorca (I) získať napríklad obmenou alebo zavedením zvyškov alebo funkčných skupín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých majú zvyšky W, Z, Y, B, R, D, E a b, c, d, e, f, g a h definované významy, sú antagonizujúce adhézneho receptora VLA-4 a/alebo inhibitory adhézie leukocytov. To platí v rovnakej miere takisto pre zlúčeniny opísané už vo WO-A-96/33976, ktoré sú z uvedenej definície zlúčenín, ktoré sú tu nárokovované same osebe, vybrané, pre ktoré však vo WO-A-96/33976 nie je opísané žiadne farmakologické pôsobenie alebo farmaceutické použitie. Nasledujúce uskutočnenie týkajúce sa farmakologického pôsobenia a použitia platí tiež pre posledne uvedené zlúčeniny. Príprava posledne uvedených zlúčenín je opísaná vo WO-A-96/33976, prípadne v nemeckej patentovej prihláške 19515177.1. Pokiaľ teda ide o použitie zlúčenín a pokiaľ ide o farmaceutické prostriedky, zahŕňa vynález zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých majú zvyšky W, Z, Y, B, R, D, E a b, c, d, e, f, g a h definované významy, taktiež však zlúčeniny opísané vo WO-A-96/33976, ktoré sú z uvedenej definície nárokovovaných zlúčenín vyňaté. Pokiaľ teda ide o opísané použitie a farmaceutické prípravky, sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca (Ib)



v ktorom

W predstavuje skupinu $R^1-A-C(R^{13})$ alebo $R^1-A-CH=C$,
Y znamená karbonylovú, tiokarbonylovú alebo metylénovú skupinu,

Z predstavuje skupinu $N(R^0)$, atóm kyslíka, atóm síry alebo metylénovú skupinu,

A znamená dvojitý zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho alkylenové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylénové skupiny s 3 až 12 atómami uhlíka, alkylenocykloalkylénové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylenovej časti a 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylénovej časti, fenylénovú skupinu, fenylénalkylénové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylenovej časti, alkylenfenylénové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylenovej časti, alkylenfenylalkylénové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylenovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylenovej časti a fenylénalkylénové skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka v alkenylenovej časti,

alebo dvojitý zvyšok päť- alebo šesťčlenného nasýteného alebo nenasýteného kruhu, ktorý môže obsahovať 1 alebo 2 atómy dusíka a môže byť raz alebo dvakrát substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo dvojistou väzbou naviazaným kyslíkom alebo sírou, alebo predstavuje priamu väzbu,

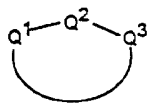
B znamená dvojitý zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho alkylenové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylenové skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, fenylénovú skupinu, fenylénalkylénové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylenovej časti a alkylenfenylénové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylenovej časti, pričom dvojitý zvyšok alkylenový zvyšok s 1 až 6 atómami uhlíka môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný zvyškom vybraným zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, alkenylové skupiny s 2 až 8 atómami uhlíka, alkylové skupiny s 2 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylénové skupiny s 3 až 10 atómami uhlíka, cykloalkylalkylénové skupiny s 3 až 10 atómami uhlíka v cykloalkylénovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylenovej časti, prípadne substituované arylénové skupiny so 6 až 14 atómami uhlíka v arylénovej časti prípadne substituované arylalkylénové skupiny so 6 až 14 atómami uhlíka v arylénovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylenovej časti, prípadne substituované heteroarylenové skupiny a v heteroarylenovej časti prípadne substituované heteroarylalkylénové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylenovej časti, D predstavuje skupinu $C(R^2)(R^3)$, $N(R^3)$ alebo $CH=C(R^3)$, E znamená tetrazolylovú skupinu, skupinu $(R^8O)_2P(O)$, $HOS(O)_2$, $R^9NHS(O)_2$ alebo $R^{10}CO$,

R predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylénovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkylénovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylénovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylenovej časti, prípadne substituovanú arylénovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylénovej časti prípadne substituovanú arylalkylénovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylénovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylenovej časti, prípadne substituovanú heteroarylenovú skupinu alebo v heteroarylenovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylénovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylenovej časti, pričom alkylové zvyšky môžu byť raz alebo viackrát substituované fluórom, R^0 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylénovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkylénovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylénovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylenovej časti, bicykloalkylénovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka v bicykloalkylénovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylenovej časti, tricykloalkylénovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka v tricykloalkylénovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylenovej časti, prípadne substituovanú arylénovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylénovej časti prípadne substituovanú arylalkylénovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylénovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylenovej časti, prípadne substituovanú heteroarylenovú skupinu v heteroarylenovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylénovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylenovej časti, skupinu CHO , alkytkarbonylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylenovej časti, cykloalkylkarbonylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylénovej časti, cykloalkylalkylkarbonylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylénovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylenovej časti, bicykloalkylkarbonylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka v bicykloalkylénovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylenovej časti, tricykloalkylkarbonylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka v tricykloalkylénovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylenovej časti, prípadne substituovanú arylénovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylénovej časti prípadne substituovanú arylalkylénovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylénovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylenovej časti, prípadne substituovanú heteroarylenovú skupinu v heteroarylenovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylénovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylenovej časti, skupinu CHO , alkytkarbonylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylenovej časti, cykloalkylkarbonylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylénovej časti, cykloalkylalkylkarbonylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylénovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylenovej časti, bicykloalkylkarbonylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka v bicykloalkylénovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylenovej časti, tricykloalkylkarbonylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka v tricykloalkylénovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylenovej časti,

so 6 až 12 atómami uhlíka v tricykloalkylovej časti, tricykloalkylalkylkarbonylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka v tricykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú arylkarbonylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylkarbonylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú heteroarylkarbonylovú skupinu, v heteroarylovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylkarbonylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu alkyl-S(O)_n s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu cykloalkyl-S(O)_n s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, skupinu cykloalkylalkyl-S(O)_n s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu bicykloalkyl-S(O)_n so 6 až 12 atómami uhlíka v bicykloalkylovej časti, skupinu bicykloalkylalkyl-S(O)_n so 6 až 12 atómami uhlíka v bicykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu tricykloalkyl-S(O)_n so 6 až 12 atómami uhlíka v tricykloalkylovej časti, skupinu tricykloalkylalkyl-S(O)_n so 6 až 12 atómami uhlíka v tricykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú skupinu aryl-S(O)_n so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti, v arylovej časti prípadne substituovanú skupinu arylalkyl-S(O)_n so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú skupinu heteroaryl-S(O)_n alebo v heteroarylovej časti prípadne substituovanú skupinu heteroarylalkyl-S(O)_n s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom

n má hodnotu 1 alebo 2,

R¹ predstavuje skupinu -S-R²¹, -S-S-R²¹, -S(O)-R²², -S(O)₂-R²², -S-OR²¹, -S(O)-OR²¹, -S(O)₂-OR²¹, -S-N(R²¹)-R²⁸, -S(O)-N(R²¹)-R²⁸, -S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸, -S-C(O)-R²¹, -S-C(O)-OR²², -S-C(S)-SR²², -S-C(O)-N(R²¹)-R²⁸, -S-C(S)-N(R²¹)-R²⁸, -O-C(O)-R²¹, -O-C(S)-R²¹, -O-C(O)-OR²², -O-C(O)-N(R²¹)-R²⁸, -O-C(S)-N(R²¹)-R²⁸, -O-S(O)₂-R²¹, -O-S(O)-OR²¹, -O-S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸, -O-S(O)-N(R²¹)-R²⁸, -O-S(O)₂-R²², -O-S(O)-R²², -O-P(O)(OR²¹)₂, -O-P(O)(OR²¹)-N(R²¹)-R²⁸, -O-P(O)(N(R²¹)-R²⁸)₂, -N(R²⁰)-C(O)-OR²², -N(R²⁰)-C(O)-SR²², -N(R²⁰)-C(S)-OR²², -N(R²⁰)-C(S)-SR²², -N(R²⁰)-C(S)-R²¹, -N(R²⁰)-C(O)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁰)-C(S)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁰)-S(O)₂-R²², -N(R²⁰)-S(O)-R²², -N(R²⁰)-S(O)₂-OR²¹, -N(R²⁰)-S(O)-OR²¹, -N(R²⁰)-S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁰)-S(O)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁰)-P(O)(OR²¹)₂, -N(R²⁰)-P(O)(OR²¹)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁰)-P(O)(R²²)-OR²¹, -N(R²⁰)-P(O)(R²²)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁰)-P(O)(R²²)₂, -P(O)(OR²¹)₂, -P(O)(OR²¹)-N(R²¹)-R²⁸, -P(O)(N(R²¹)-R²⁸)₂, -P(O)(R²²)-OR²¹, -P(O)(R²²)-N(R²¹)-R²⁸, -P(O)(R²²)₂, -C(S)-R²¹, -C(S)-SR²¹, -C(S)-N(R²¹)-R²⁸, kyanoskupinu, atóm halogénu, nitroskupinu alebo metyléndioxyskupinu alebo zvyšok prípadne substituovaného päť- až štrnásťčlenného mono- alebo polycyklického nasýteného alebo nenásýteného heterocyklického kruhu všeobecného vzorca



kde

Q¹ znamená skupinu -C(R²¹)₂-, =C(R²¹)- alebo -N(R²⁸)-, atóm kyslíka alebo atóm síry,

Q² predstavuje skupinu -S(O)- alebo -S(O)₂- a

Q³ znamená skupinu -C(R²¹)₂-, =C(R²¹)- alebo -N(R²⁸)-, atóm kyslíka, atóm síry, skupinu C(R²¹)(-)- alebo -N(-)-, pričom tento heterocyklický kruh môže byť na skupinu A naviazaný cez voľnú väzbu skupiny -C(R²¹)(-)- alebo -N(-)- vo význame symbolu Q³ alebo cez ľubovoľný iný kruhový atóm uhlíka, a pričom v prípade, že je tento heterocyklický kruh naviazaný na kruhový systém obsiahnutý v skupine A, môže byť tento heterocyklický kruh na uvedený kruhový systém v skupine A takisto anelovaný cez dva susediace atómy,

R² predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka,

R³ znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, alkinylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, alkenylkarbonylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka v alkenylovej časti, alkynylkarbonylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka v alkinylovej časti, pyridylovú skupinu, skupinu R¹¹NH, R⁴CO, COOR⁴, CON(CH₃)R⁴, CONHR⁴, CSNHR⁴, COOR¹⁵, CON(CH₃)R¹⁵ alebo CONHR¹⁵,

R⁴ predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 28 atómami uhlíka, ktorá môže byť prípadne raz alebo viackrát substituovaná rovnakými alebo rôznymi zvyškami vybranými zo súboru zahrňajúceho hydroxyskupinu, hydroxykarbonylovú skupinu, aminokarbonylovú skupinu, mono- a di(alkyl)aminokarbonylové skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, aminoalkylaminokarbonylové skupiny s 2 až 18 atómami uhlíka v alkylovej časti, aminoalkylfenylalkylaminokarbonylové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkylkarbonylaminoalkylfenylalkylaminokarbonylové skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka v prvej alkylovej časti a vždy 1 až 3 atómy uhlíka v druhej a tretej alkylovej časti, alkylkarbonylaminoalkylaminokarbonylovej skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka v prvej alkylovej časti a 2 až 18 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, arylalkoxykarbonylovej skupiny so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, ktoré môžu byť v arylovej časti takisto substituované, aminoskupinu, merkaptoskupinu, alkoxykupiny s 1 až 18 atómami uhlíka, alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, skupiny Het-CO, prípadne substituované cykloalkylové skupiny s 3 až 8 atómami uhlíka, skupiny HOS(O)₂-alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka, skupiny R⁹NHS(O)₂-alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupiny (R⁸O)₂P(O)-alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, tetrazolylalkylové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, atómy halogénov, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu a zvyšky R⁵,

R⁵ znamená prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, zvyšok mono- alebo bicyklického päť- až dvanásťčlenného heterocyklického kruhu, ktorý môže byť aromatický, čiastočne hydrogenovaný alebo celkom hydrogenovaný a môže obsahovať jeden, dva alebo tri rovnaké alebo rôzne heteroatómy vybrané zo skupiny zahrňajúcej dusík, kyslík a síru,

zvyšok R^6 alebo zvyšok R^6CO- , pričom arylový zvyšok a nezávisle od neho heterocyklický zvyšok môžu byť raz alebo viackrát substituované rovnakými alebo rôznymi zvyškami vybranými zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka, atómy halogénov, nitroskupinu, aminoskupinu a trifluórmetylovú skupinu,

R^6 predstavuje skupinu R^7R^8N , R^7O alebo R^7S , alebo postranný reťazec aminokyseliny, zvyšok prirodzenej alebo neprirodzenej aminokyseliny, iminokyseliny, azaaminokyseliny, ktorá je prípadne N-alkylovaná skupinou s 1 až 8 atómami uhlíka alebo N-arylalkylovaná skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, alebo dipeptidu, pričom uvedený zvyšok môže byť v arylovej časti taktiež substituovaný a/alebo môže byť v ňom peptidová väzba redukovaná na skupinu $-NH-CH_2-$, alebo ester, alebo amid uvedených zvyškov, pričom namiesto voľných funkčných skupín môžu byť prípadne prítomné atómy vodíka alebo hydroxymetylové skupiny a/alebo pričom voľné funkčné skupiny môžu byť chránené chrániacimi skupinami obvyklými v chémii peptidov,

R^7 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkykarbonylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, arylkarbonylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti, arylalkylkarbonylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, alebo arylalkyloxykarbonylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 18 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, pričom alkylové skupiny môžu byť prípadne substituované aminoskupinou a/alebo pričom arylové zvyšky môžu byť raz alebo viackrát, najmä raz, substituované rovnakými alebo rôznymi zvyškami vybranými zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, atómy halogénov, nitroskupinu, aminoskupinu a trifluórmetylovú skupinu, alebo znamená zvyšok prirodzenej alebo neprirodzenej aminokyseliny, iminokyseliny, azaaminokyseliny, ktorá je prípadne N-alkylovaná skupinou s 1 až 8 atómami uhlíka alebo N-arylalkylovaná skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, alebo dipeptidu, pričom uvedený zvyšok môže byť v arylovej časti taktiež substituovaný a/alebo v ňom môže byť peptidová väzba redukovaná na skupinu $-NH-CH_2-$,

R^8 predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka alebo arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, ktorá môže byť v arylovej časti tiež substituovaná,

R^9 znamená atóm vodíka, aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylaminokarbonylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, prípadne substituovanú arylaminokarbonylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka,

R^{10} predstavuje hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, arylalkoxy skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, ktorá môže byť v arylovej časti tiež substituovaná,

prípadne substituovanú aryloxy skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, aminoskupinu alebo mono- alebo di(alkyl)-amino skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, R^{11} znamená atóm vodíka, skupinu R^{12a} , $R^{12a}CO$, HCO , $R^{12a}O-CO$, $R^{12b}CO$, $R^{12b}CS$, $R^{12a}S(O)_2$ alebo $R^{12b}S(O)_2$, R^{12a} predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, alkinylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú heteroarylovú skupinu, v heteroarylovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo zvyšok R^{15} ,

R^{12b} znamená aminoskupinu, di(alkyl)amino skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo skupinu $R^{12a}-NH$,

R^{13} predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka alebo cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti,

R^{15} znamená skupinu R^{16} -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo skupinu R^{16} ,

R^{16} predstavuje šesť- až dvadsaťštyričlenný bicyklický alebo tricyklický zvyšok, ktorý je nasýtený alebo čiastočne nenásýtený a môže takisto obsahovať jeden, dva, tri alebo štyri rovnaké alebo rôzne heteroatómy vybrané zo skupiny zahŕňajúcej dusík, kyslík a síru, a ktorý môže byť takisto substituovaný jedným alebo viacerými rovnakými alebo rôznymi substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka a oxoskupinu,

R^{21} znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú heteroarylovú skupinu alebo v heteroarylovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom alkylové zvyšky môžu byť raz alebo viackrát substituované fluórom a zvyšky R^{21} , pokiaľ sú prítomné viackrát, môžu byť rovnaké alebo rôzne,

R^{22} predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú heteroarylovú skupinu alebo v heteroarylovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom alkylové zvyšky môžu byť raz alebo

viacrát substituované fluórom a zvyšky R^{22} , pokiaľ sú prítomné viackrát, môžu byť rovnaké alebo rôzne, R^{28} znamená jeden zo zvyškov R^{21} -, $R^{21}N(R^{21})$ -, $R^{21}C(O)$ -, $R^{22}O-C(O)$ -, $R^{21}N(R^{21})-C(O)$ - alebo $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$ -, R^{29} predstavuje jeden zo zvyškov R^{22} -, $R^{21}N(R^{21})$ -, $R^{21}C(O)$ -, $R^{22}O-C(O)$ -, $R^{21}N(R^{21})-C(O)$ - alebo $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$ -,

Het znamená cez atóm dusíka naviazaný zvyšok päť- až desaťčlenného monocyklického alebo polycyklického heterocyklu, ktorý môže byť aromatický alebo čiastočne nenasýtený alebo nasýtený, môže obsahovať jeden, dva, tri alebo štyri rovnaké alebo rôzne ďalšie kruhové heteroatómy vybrané zo skupiny zahŕňajúcej kyslík, dusík a síru, a ktorý môže byť na atómov uhlíka a na ďalších kruhových atómov dusíka prípadne substituovaný, pričom na ďalších kruhových atómov dusíka môžu byť ako substituenty prítomné rovnaké alebo rôzne zvyšky R^b , R^bCO alebo R^bO-CO , kde

R^b predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka alebo v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, symboly b , c , d a f nezávisle od seba majú vždy hodnotu 0 alebo 1, pričom všetky tieto symboly naraz nemôžu mať hodnotu 0 a

symboly e , g a h majú nezávisle od seba vždy hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6,

vo všetkých svojich stereoizomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch, ako aj ich fyziologicky prijateľné soli.

Všetky uvedené vysvetlenia týkajúce sa zlúčenín všeobecného vzorca (I), napríklad pokiaľ ide o alkylové zvyšky, arylové zvyšky atď., platia zodpovedajúcim spôsobom pre zlúčenie všeobecného vzorca (Ib). Takisto sú tu zahrnuté všetky stereoizoméry. Tiež všetky uvedené výhodné významy a výhodné zlúčenie tu výslovne platia zodpovedajúcim spôsobom pre zlúčenie všeobecného vzorca (Ib). Pokiaľ ide o použitie a farmaceutické prípravky, sú teda zase výhodnými zlúčeninami všeobecného vzorca (Ib) napríklad tie zlúčenie, v ktorých

W predstavuje skupinu $R^1-A-C(R^{13})$ alebo $R^1-A-CH=C$,

Y znamená karbonylovú, tiokarbonylovú alebo metylénovú skupinu,

Z predstavuje skupinu $N(R^0)$, atóm kyslíka, atóm síry alebo metylénovú skupinu,

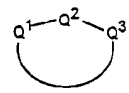
A znamená dvojitý zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho alkylenové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylenové skupiny s 3 až 12 atómami uhlíka, alkylenocykloalkylové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylenovej časti a 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, fenylénovú skupinu, fenylénalkylové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkylenfenylalkylové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylenovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a fenylénalkenylové skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka v alkenylovej časti, alebo dvojitý zvyšok päť- alebo šesťčlenného nasýteného alebo nenasýteného kruhu, ktorý môže obsahovať 1 alebo 2 atómy dusíka a môže byť raz alebo dvakrát substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo dvojistou väzbou naviazaným kyslíkom alebo sírou, alebo predstavuje priamu väzbu,

B znamená dvojitý zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho alkylenové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylenové skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, fenylénovú skupinu, fenylénalkylové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti a alkylenfenylkové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylenovej časti,

D predstavuje skupinu $C(R^2)(R^3)$, $N(R^3)$ alebo $CH=C(R^3)$, E znamená tetrazolylovú skupinu, skupinu $(R^8O)_2P(O)$, $HOS(O)_2$, $R^9NHS(O)_2$ alebo $R^{10}CO$,

symboly R a R^0 nezávisle od seba predstavujú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú heteroarylovú skupinu alebo v heteroarylovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom alkylové zvyšky môžu byť raz alebo viackrát substituované fluórom,

R^1 predstavuje skupinu $-S-R^{21}$, $-S-S-R^{21}$, $-S(O)-R^{22}$, $-S(O)_2-R^{22}$, $-S-OR^{21}$, $-S(O)-OR^{21}$, $-S(O)_2-OR^{21}$, $-S-N(R^{21})-R^{28}$, $-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-S-C(O)-R^{21}$, $-S-C(O)-OR^{22}$, $-S-C(S)-SR^{22}$, $-S-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-S-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(O)-R^{21}$, $-O-C(S)-R^{21}$, $-O-C(O)-OR^{22}$, $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-OR^{21}$, $-O-S(O)-OR^{21}$, $-O-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-R^{22}$, $-O-S(O)-R^{22}$, $-O-P(O)(OR^{21})_2$, $-O-P(O)(OR^{21})-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-P(O)(N(R^{21})-R^{28})_2$, $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(O)-SR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-SR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-R^{21}$, $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-P(O)(OR^{21})_2$, $-N(R^{28})-P(O)(OR^{21})-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-P(O)(N(R^{21})-R^{28})_2$, $-N(R^{28})-P(O)(R^{22})-OR^{21}$, $-N(R^{28})-P(O)(R^{22})-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-P(O)(R^{22})_2$, $-P(O)(OR^{21})_2$, $-P(O)(OR^{21})-N(R^{21})-R^{28}$, $-P(O)(N(R^{21})-R^{28})_2$, $-P(O)(R^{22})-OR^{21}$, $-P(O)(R^{22})-N(R^{21})-R^{28}$, $-P(O)(R^{22})_2$, $-C(S)-R^{21}$, $-C(S)-SR^{21}$, $-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, kyanoskupinu, atóm halogénu, nitroskupinu alebo metyléndioxyskupinu, alebo zvyšok prípadne substituovaného päť- až štrnásťčlenného mono- alebo polycyklického nasýteného alebo nenasýteného heterocyklického kruhu všeobecného vzorca



kde

Q^1 znamená skupinu $-C(R^{21})_2$ -, $=C(R^{21})$ - alebo $-N(R^{28})$ -, atóm kyslíka alebo atóm síry,

Q^2 predstavuje skupinu $-S(O)_2$ - alebo $-S(O)_2$ - a

Q^3 znamená skupinu $-C(R^{21})_2$ -, $=C(R^{21})$ - alebo $-N(R^{28})$ -, atóm kyslíka, atóm síry, skupinu $C(R^{21})(-)$ - alebo $-N(-)$ -, pričom tento heterocyklický kruh môže byť na skupinu A naviazaný cez voľnú väzbu skupiny $-C(R^{21})(-)$ - alebo $-N(-)$ - vo význame symbolu Q^3 alebo cez ľubovoľný iný kruhový atóm uhlíka, a pričom v prípade, že je tento heterocyklický kruh naviazaný na kruhový systém obsiahnutý v skupine A, môže byť tento heterocyklický kruh na uvedený kruhový systém v skupine A takisto anelovaný cez dva susediace atómy,

R^2 predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka,

R^3 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, alkenylkarbonylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka v alkenylovej časti, alkenylkarbonylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka v alkenylovej časti, pyridylovú skupinu, skupinu $R^{11}NH$, R^4CO , $COOR^4$, $CON(CH_3)R^4$, $CONHR^4$, $CSNHR^4$, $COOR^{15}$, $CON(CH_3)R^{15}$ alebo $CONHR^{15}$,

R^4 predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 28 atómami uhlíka, ktorá môže byť prípadne raz alebo viackrát substituovaná rovnakými alebo rôznymi zvyškami vybranými zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, hydroxykarbonylovú skupinu, aminokarbonylovú skupinu, mono- a di(alkyl)aminokarbonylové skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, aminoalkylaminokarbonylové skupiny s 2 až 18 atómami uhlíka v alkylovej časti, aminoalkylfenylalkylaminokarbonylové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkylkarbonylaminoalkylfenylalkylaminokarbonylové skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka v prvej alkylovej časti a vždy 1 až 3 atómy uhlíka v druhej a tretej alkylovej časti, alkylkarbonylaminoalkylaminokarbonylové skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka v prvej alkylovej časti a 2 až 18 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, arylalkoxykarbonylové skupiny so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, ktoré môžu byť v arylovej časti takisto substituované, aminoskupinu, merkaptoskupinu, alkoxyskupiny s 1 až 18 atómami uhlíka, alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, prípadne substituované cykloalkylové skupiny s 3 až 8 atómami uhlíka, skupiny $HOS(O)_2$ -alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka, skupiny $R^9NHS(O)_2$ -alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupiny $(R^8O)_2P(O)$ -alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, tetrazolylalkylové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, atómy halogénov, nitroskupinu, trifluórmetyllovú skupinu a zvyšky R^5 ,

R^5 znamená prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, zvyšok mono- alebo bicyklického päť- až dvanásťčlenného heterocyklického kruhu, ktorý môže byť aromatický, čiastočne hydrogenovaný alebo celkom hydrogenovaný a môže obsahovať jeden, dva alebo tri rovnaké alebo rôzne heteroatómy vybrané zo skupiny zahŕňajúcej dusík, kyslík a síru, zvyšok R^6 alebo zvyšok R^6CO -, pričom arylový zvyšok a nezávisle od neho heterocyklický zvyšok môžu byť raz alebo viackrát substituované rovnakými alebo rôznymi zvyškami vybranými zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka, alkoxyskupiny s 1 až 18 atómami uhlíka, atómy halogénov, nitroskupinu, aminoskupinu a trifluórmetyllovú skupinu,

R^6 predstavuje skupinu R^7R^8N , R^7O alebo R^7S alebo postranný reťazec aminokyseliny, zvyšok prirodzenej alebo neprirodzenej aminokyseliny, iminokyseliny, azaaminokyseliny, ktorá je prípadne N-alkylovaná skupinou s 1 až 8

atómami uhlíka alebo N-arylalkylovaná skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, alebo dipeptidu, pričom uvedený zvyšok môže byť v arylovej časti taktiež substituovaný a/alebo môže byť v ňom peptidová väzba redukovaná na skupinu $-NH-CH_2-$, alebo ester, alebo amid uvedených zvyškov, pričom namiesto voľných funkčných skupín môžu byť prípadne prítomné atómy vodíka alebo hydroxymetylové skupiny a/alebo pričom voľné funkčné skupiny môžu byť chránené chrániacimi skupinami obvyklými v chémii peptidov,

R^7 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, arylkarbonylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti, arylalkylkarbonylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, alebo arylalkylalkoxykarbonylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 18 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, pričom alkylové skupiny môžu byť prípadne substituované aminoskupinou a/alebo pričom arylové zvyšky môžu byť raz alebo viackrát, najmä raz, substituované rovnakými alebo rôznymi zvyškami vybranými zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, alkoxyskupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, atómy halogénov, nitroskupinu, aminoskupinu a trifluórmetyllovú skupinu, alebo znamená zvyšok prirodzenej alebo neprirodzenej aminokyseliny, iminokyseliny, azaaminokyseliny, ktorá je prípadne N-alkylovaná skupinou s 1 až 8 atómami uhlíka alebo N-arylalkylovaná skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, alebo dipeptidu, pričom uvedený zvyšok môže byť v arylovej časti taktiež substituovaný a/alebo v ňom môže byť peptidová väzba redukovaná na skupinu $-NH-CH_2-$,

R^8 predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka alebo arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, ktorá môže byť v arylovej časti tiež substituovaná,

R^9 znamená atóm vodíka, aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylaminokarbonylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, prípadne substituovanú arylaminokarbonylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka,

R^{10} predstavuje hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, arylalkoxykupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, ktorá môže byť v arylovej časti tiež substituovaná, prípadne substituovanú aryloxyskupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, aminoskupinu alebo mono- alebo di(alkyl)-aminoskupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, R^{11} znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, skupinu $R^{12}CO$, prípadne substituovanú skupinu aryl-S(O)₂ so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti, skupinu alkyl-S(O)₂ s 1 až 18 atómami uhlíka v alkylovej časti, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu $R^9NHS(O)_2$ alebo zvyšok R^{15} .

R^{12} predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, alkylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, aryalkoxy skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, ktorá môže byť v arylovej časti tiež substituovaná, prípadne substituovanú aryloxy skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, aminoskupinu alebo mono- alebo di(alkyl)aminoskupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, zvyšok R^{15} alebo zvyšok $R^{15}-O-$,
 R^{13} predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka,
 R^{15} znamená skupinu R^{16} -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo skupinu R^{16} ,
 R^{16} predstavuje šesť- až dvadsaťštyričlenný bicyklický alebo tricyklický zvyšok, ktorý je nasýtený alebo čiastočne nenasýtený a môže takisto obsahovať jeden až štyri rovnaké alebo rôzne heteroatómy vybrané zo skupiny zahŕňajúcej dusík, kyslík a síru, a ktorý môže byť takisto substituovaný jedným alebo viacerými rovnakými alebo rôznymi substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka a oxoskupinu,
 R^{21} znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú heteroarylovú skupinu alebo v heteroarylovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom alkylové zvyšky môžu byť raz alebo viackrát substituované fluórom a zvyšky R^{21} , pokiaľ sú prítomné viackrát, môžu byť rovnaké alebo rôzne,
 R^{22} predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú heteroarylovú skupinu alebo v heteroarylovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom alkylové zvyšky môžu byť raz alebo viackrát substituované fluórom a zvyšky R^{22} , pokiaľ sú prítomné viackrát, môžu byť rovnaké alebo rôzne,
 R^{28} znamená jeden zo zvyškov R^{21} , $R^{21}N(R^{21})$, $R^{21}C(O)-$, $R^{22}O-C(O)-$, $R^{21}N(R^{21})-C(O)-$ alebo $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$,
 R^{29} predstavuje jeden zo zvyškov R^{22} , $R^{21}N(R^{21})$, $R^{21}C(O)-$, $R^{22}O-C(O)-$, $R^{21}N(R^{21})-C(O)-$ alebo $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$,
 symboly **b**, **c**, **d** a **f** nezávisle od seba majú vždy hodnotu 0 alebo 1, pričom všetky tieto symboly naraz nemôžu mať hodnotu 0, a
 symboly **e**, **g** a **h** majú nezávisle od seba vždy hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6,

vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch, ako aj ich fyziologicky prijateľné soli.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (Ib), ako sú definované skôr, majú schopnosť inhibovať adhézy receptor VLA-4 a inhibovať interakčné procesy bunka-bunka a bunka-matrix, pri ktorom majú úlohu vzájomné pôsobenia medzi VLA-4 a jeho ligandmi. Účinnosť zlúčenín všeobecného vzorca (I) je možné preukázať napríklad v teste, pri ktorom sa meria väzba buniek, ktoré majú receptor VLA-4, napríklad leukocytov, na ligandy tohto receptora, napríklad VCAM-1, ktorý je možné na tento účel výhodne pripraviť takisto pomocou génového inžinierstva. Podrobnosti takého testu sú opísané neskôr. Zlúčeniny všeobecného vzorca (Ib) môžu inhibovať hlavne adhéziu a migráciu leukocytov, snáď prichytenie leukocytov na endoteliálne bunky, ktoré je - ako je vysvetlené - riadené pomocou adhézneho mechanizmu VCAM-1/VLA-4.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (Ib) a ich fyziologicky prijateľné soli sú teda vhodné na liečenie a profilaxiu ochorení, ktoré sú založené na vzájomnom pôsobení medzi receptorom VLA-4 a jeho ligandmi, alebo ktoré je možné ovplyvniť inhibíciou tohto vzájomného pôsobenia, a hlavne sú vhodné na liečenie a profilaxiu ochorení, ktoré sú aspoň čiastočne spôsobené nežiaducim rozsahom adhézie leukocytov a/alebo migrácie leukocytov alebo spojené s nežiaducim rozsahom adhézie leukocytov a/alebo migrácie leukocytov, a na ich zabránenie, zmiernenie alebo liečenie má byť znížená adhézia a/alebo migrácia leukocytov. Je ich teda možné použiť ako látky zabraňujúce zápalom pri zápalových stavoch z najrôznejších príčin. Zlúčeniny všeobecného vzorca (Ib) podľa vynálezu nachádzajú použitie napríklad na liečenie alebo profilaxiu reumatickej artritídy, zápalového ochorenia čriev (ulceratívnej kolitídy), systémového lupus erythematosus alebo na liečenie alebo profilaxiu zápalových ochorení centrálného nervového systému, ako napríklad roztrúsenej sklerózy, na liečenie, alebo profilaxiu astmy alebo alergií, napríklad alergií oneskoreného typu (alergií typu IV), ďalej na liečenie alebo profilaxiu kardiovaskulárnych ochorení, arteriosklerózy, stenózy, na liečenie alebo profilaxiu diabetes, na zabránenie poškodenia transplantovaných orgánov, na bránenie rastu nádorov alebo metastázovanie nádorov pri rôznych malígnych nádoroch, na terapiu malárie, ako aj ďalších ochorení, pre ktoré zabránenie, zmiernenie alebo liečenie sa považuje za vhodné blokovanie integrínu VLA-4 a/alebo ovplyvnenie aktivity leukocytov. Zlúčeniny všeobecného vzorca (Ib) a ich soli je možné ďalej použiť na diagnostické účely, napríklad pri diagnózach in vitro, a ako pomocné činidlá pri biochemických výskumoch, keď je žiaduce blokovanie VLA-4 alebo ovplyvnenie interakcií bunka-bunka alebo bunka-matrix.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (Ib) a ich fyziologicky prijateľné soli je možné podľa vynálezu použiť ako terapeutické alebo profylaktické liečivo pre zvieratá, výhodne pre cicavcov a najmä ľudí. Tieto zlúčeniny sa môžu podávať samotné, vo vzájomných zmesiach alebo vo forme farmaceutických prípravkov, vhodných na enterálnu alebo parenterálnu aplikáciu, ktoré okrem obvyklých farmaceuticky neškodných nosných látok a/alebo pomocných látok obsahujú ako účinnú zložku účinné množstvo aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca (Ib) a/alebo jej fyziologicky prijateľnej soli. Tieto farmaceutické prípravky obsahujú normálne okolo 0,5 až 90 hmotnostných % terapeuticky účinných zlúčenín všeobecného vzorca (Ib) a/alebo ich fyziologicky prijateľných soli.

Predmetom vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca (Ib) a/alebo ich fyziologicky prijateľné soli na použitie ako liečiva, použitie zlúčenín všeobecného vzorca (Ib) a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí na prípravu liečiv na inhibíciu adhézie a/alebo migrácie leukocytov alebo na inhibíciu receptora VLA-4, teda liečiv na liečenie alebo profylaxiu ochorení, pri ktorých má adhézia leukocytov a/alebo migrácia leukocytov nežiaduci rozsah, alebo ochorení pri ktorých majú úlohu adhezívne procesy závislé od VLA-4, najmä na prípravu liečiv na inhibíciu zápalov, ako aj použitie zlúčenín všeobecného vzorca (Ib) a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí pri liečení a profylaxii týchto ochorení. Ďalej sú predmetom vynálezu farmaceutické prípravky, ktoré okrem obvyklých farmaceuticky neškodných nosných látok a/alebo pomocných látok obsahujú účinnú dávku aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca (Ib) a/alebo jej fyziologicky prijateľné soli.

Tieto liečivá je možné podávať orálne, napríklad vo forme piluliek, tabliet, potáhaných tabliet, dražé, granúlátov, tvrdých a mäkkých želatínových kapsúl, roztokov, sirupov, emulzií alebo suspenzií. Je možné ich však podávať tiež rektálne, napríklad vo forme čapíkov, alebo parenterálne, napríklad vo forme injekčných alebo infúzných roztokov, mikrokapsúl alebo tyčínok, alebo perkutánne, napríklad vo forme masť alebo tinktúr, alebo iným spôsobom, napríklad vo forme nosného spreja alebo aerosólových zmesí.

Príprava farmaceutických prípravkov používaných podľa vynálezu sa uskutočňuje osebe známym spôsobom, pričom sa okrem zlúčeniny alebo zlúčenín všeobecného vzorca (Ib) a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí používajú farmaceuticky inertné anorganické alebo organické nosné látky. Na prípravu piluliek, tabliet, dražé a tvrdých želatínových kapsúl je možné použiť napríklad laktózu, kukuričný škrob alebo jeho deriváty, mastenec, kyselinu stearovú alebo jej soli atď. Nosnými látkami pre mäkké želatínové kapsuly a čapíky sú napríklad tuky, vosky, polotuhé a kvapalné polyoly, prírodné alebo stužené oleje atď.. Ako nosné látky na prípravu roztokov, napríklad injekčných roztokov, alebo emulzií, alebo sirupov sú vhodné napríklad voda, alkoholy, glycerín, polyoly, sacharóza, invertný cukor, glukóza, rastlinné oleje atď. Ako nosné látky pre mikrokapsuly, implantáty alebo tyčinky sú vhodné napríklad zmesové polymerizáty z kyseliny glykolyovej a kyseliny mliečnej.

Faraceutické prípravky môžu okrem účinných a nosných látok obsahovať ešte pomocné látky, ako napríklad plnidlá, nadúvadlá, spojivá, klzné prostriedky, zmáčadlá, stabilizátory, emulgátory, konzervačné činidlá, sladidlá, farbivá, chuťové alebo aromatické prísady, zahusťovadlá, riedidlá, pufračné látky, ďalej rozpúšťadlá alebo solubilizujúce prísady, alebo činidlá na dosiahnutie postupného uvoľňovania účinnej látky, ako aj soli na zmenu osmotického tlaku, činidlá tvoriace povlaky alebo antioxidanty. Môžu takisto obsahovať dve alebo viac zlúčenín všeobecného vzorca (Ib) a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí. Ďalej môžu tieto prípravky okrem aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca (Ib) a/alebo jej fyziologicky prijateľnej soli obsahovať ešte jednu alebo viac iných terapeuticky alebo profylakticky účinných látok, napríklad látok pôsobiacich inhibične na zápal.

Dávka sa môže pohybovať v širokom rozsahu a je ju treba v každom jednotlivom prípade prispôbiť konkrétnym okolnostiam. Všeobecne sa pri orálnom podaní na dosiahnutie účinných výsledkov podáva denná dávka okolo 0,01 až 100 mg/kg, výhodne 0,1 až 10 mg/kg, najmä 0,3 až 2 mg/kg telesnej hmotnosti. Pri intravenózne aplikácii

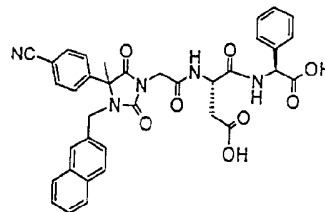
predstavuje denná dávka všeobecne okolo 0,01 až 50 mg/kg, výhodne 0,01 až 10 mg/kg telesnej hmotnosti. Dennú dávku je možné, najmä pri aplikácii väčších množstiev, rozdeliť do niekoľkých, napríklad dvoch, troch alebo štyroch, čiastkových dávok. Prípadne môže byť potreba odchýliť sa od uvedených denných dávok hore alebo dole, vždy podľa individuálneho stavu. Farmaceutické prípravky obvykle obsahujú 0,2 až 500 mg, výhodne 1 až 100 mg účinnej látky všeobecného vzorca (Ib) a/alebo jej fyziologicky prijateľnej soli v jednej dávke.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Produkty sa identifikujú pomocou hmotnostných spektier a/alebo NMR-spektier. Zlúčeniny, ktoré sa chromatograficky čistia s použitím elučného činidla, ktoré obsahuje napríklad kyselinu octovú alebo kyselinu trifluóroctovú, a potom sa sušia vymrazením, obsahujú vždy po vykonaní vysušenia vymrazením čiastočne ešte kyselinu pochádzajúcu z elučného činidla, a získajú sa teda čiastočne alebo celkom vo forme soli, napríklad vo forme soli s kyselinou octovou alebo soli s kyselinou trifluóroctovou.

Príklad 1

((R,S)-4-(4-Kyánfenyl)-4-metyl-3-((2-naftyl)metyl)-2,5-dioximidazolidin-1-yl)acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycín



1a) (R,S)-4-(4-Kyánfenyl)-4-metyl-2,5-dioximidazolidín
20 g (138 mmól) p-acetylbenzonitrilu, 115,6 g (1,21 mol) uhličitanu amónneho a 11,6 g (178 mmól) kyanidu draselného sa rozpustí v 600 ml zmesi obsahujúcej 50 % etanolu a 50 % vody. Zmes sa mieša počas 5 hodín pri teplote 55 °C a nechá sa stáť cez noc pri laboratórnej teplote. pH roztoku sa upraví pomocou 6N kyseliny chlorovodíkovej na hodnotu 6,3 a potom sa zmes mieša počas dvoch hodín pri laboratórnej teplote. Zrazenina sa odsaje, premyje sa vodou a vysuší sa vo vysokom vákuu nad oxidom fosforečným. Výťažok predstavuje 22,33 g (75 %). Hmotnostná spektrometria (ionizácia rýchlymi neutrálnymi časticami, FAB): 216,1 (M+H)⁺

1b) Metylester ((R,S)-4-(4-kyánfenyl)-4-metyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)octovej kyseliny

1,068 g (46,47 mmól) sodíka sa v atmosfére dusíka rozpustí v 110 ml absolútneho metanolu. K čistému roztoku sa pridá 10 g (46,47 mmól) (R,S)-4-(4-kyánfenyl)-4-metyl-2,5-dioximidazolidínu a zmes sa varí pod spätným chladičom počas 2 hodín. Pridá sa 7,75 g (46,68 mmól) jodidu draselného a v priebehu jednej hodiny sa prikvapká roztok 4,53 ml (51,3 mmól) metylesteru chlórctovej kyseliny v 5 ml metanolu. Zmes sa zohrieva počas 6 hodín do varu, nechá sa stáť cez noc pri laboratórnej teplote a zahusť sa. Olejovitý zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli s použitím zmesi metylénchloridu a etylacetátu v pomere 9 : 1 ako elučného činidla. Výťažok predstavuje 8,81 g (66 %). Hmotnostná spektrometria (FAB): 288 (M+H)⁺

1c) Metylester ((R,S)-4-(4-kyánfenyl)-4-metyl-3-((2-naftyl)metyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)octovej kyseliny

5 g (17,4 mmól) metylesteru ((R,S)-4-(4-kyánfenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)octovej kyseliny sa v atmosfére argónu rozpustí v 20 ml bezvodého N,N-dimetylformamidu. V protiprúde argónu sa pridá 920 mg disperzie natriumhydridu v minerálnom oleji (19,14 mmól). Reakčná zmes sa mieša počas 15 minút pri laboratórnej teplote. Potom sa pridá roztok 3,85 g (19,14 mmól) 2-brómmetylnaftalénu v 10 ml bezvodého N,N-dimetylformamidu. Zmes sa mieša počas 4 hodín pri laboratórnej teplote a potom sa nechá stáť cez noc pri laboratórnej teplote. Roztok sa zahustí. Zvyšok sa chromatograficky vyčistí na silikagéli s použitím zmesi metylénchloridu a etylacetátu v pomere 9,75 : 0,25 ako elučného činidla. Frakcie obsahujúce čistý produkt sa zahustia. Výťažok predstavuje 5,15 g (69 %) oleja. Hmotnostná spektrometria (FAB): 428,3 (M+H)⁺

1d) ((R,S)-4-(4-Kyánfenyl)-4-metyl-3-((2-naftyl)metyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)octová kyselina

1,1 g (2,57 mmól) metylesteru ((R,S)-4-(4-kyánfenyl)-4-metyl-3-((2-naftyl)metyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)octovej kyseliny sa rozpustí v zmesi 20 ml 6N kyseliny chlorovodíkovej a 10 ml dioxánu. Tento roztok sa mieša počas 3 hodín pri teplote 70 °C a potom sa zahustí. Výťažok predstavuje 1,2 g surového produktu. Hmotnostná spektrometria (FAB): 414,2 (M+H)⁺

1e) Diterc-butylester ((R,S)-4-(4-kyánfenyl)-4-metyl-3-((2-naftyl)metyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycín

K roztoku 1,2 g ((R,S)-4-(4-kyánfenyl)-4-metyl-3-((2-naftyl)metyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)octovej kyseliny (surového produktu z predchádzajúceho stupňa), 0,97 g (2,34 mmól) H-Asp(OBu)-Phg-OBu-hydrochloridu a 320 mg (2,34 mmól) 1-hydroxybenzotriazolu v 25 ml N,N-dimetylformamidu sa pri teplote 0 °C pridá 515 mg (2,34 mmól) N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu. Zmes sa mieša počas jednej hodiny pri teplote 0 °C a počas 3 hodín pri laboratórnej teplote. Potom sa zmes nechá stáť cez noc pri laboratórnej teplote, odsaje sa zrazenina a filtrát sa zahustí. Zvyšok sa chromatograficky vyčistí na silikagéli s použitím najskôr zmesi metylénchloridu, metanolu a ľadovej kyseliny octovej v pomere 9,5 : 0,5 : 0,05 a potom zmesi metylénchloridu a etylacetátu v pomere 8 : 2 ako elučného činidla. Výťažok predstavuje 620 mg (34,4 %) oleja. Hmotnostná spektrometria (FAB): 774,3 (M+H)⁺

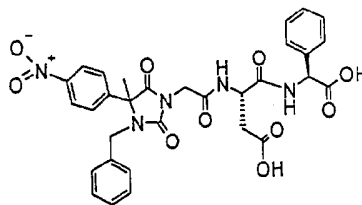
1f) ((R,S)-4-(4-Kyánfenyl)-4-metyl-3-((2-naftyl)metyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycín

250 mg diterc-butylesteru ((R,S)-4-(4-kyánfenyl)-4-metyl-3-((2-naftyl)metyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycínu sa rozpustí v zmesi 2,25 ml kyseliny trifluóroctovej a 0,25 ml vody. Zmes sa nechá stáť počas 1 hodiny pri laboratórnej teplote a potom sa zahustí vo vákuu vytvorenou vodnou výševou. Zvyšok sa chromatograficky vyčistí na stĺpci Sephadex LH20 s použitím zmesi ľadovej kyseliny octovej, n-butanolu a vody ako elučného činidla. Frakcia s čistým produktom sa zahustí. Zvyšok sa rozpustí vo vode, vysuší sa vymrazením a znova sa vyčistí pomocou chromatografie na silikagéli s použitím zmesi metylénchloridu, metanolu, ľadovej kyseliny octovej a vody v pomere 9 : 1 : 0,01 : 0,1 ako elučného činidla. Výťažok predstavuje 78 mg (36,8 %).

Hmotnostná spektrometria (FAB): 662,2 (M+H)⁺

Príklad 2

((R,S)-3-Benzyl-4-metyl-4-(4-nitrofenyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycín



2a) (R,S)-4-Metyl-4-(4-nitrofenyl)-2,5-dioxoimidazolidin

Zmes 20 g (121 mmól) 4-nitroacetofenónu, 101,65 g (1,06 mol) uhličitanu amónneho a 10,2 g (156 mmól) kyanidu draselného v 400 ml zmesi etanolu a vody v pomere 1 : 1 sa zohrieva počas 5 hodín na teplote 50 °C. Potom sa pH roztoku upraví pomocou 6N kyseliny chlorovodíkovej na hodnotu 6,3 a zmes sa mieša počas dvoch hodín pri laboratórnej teplote. Zrazenina sa odsaje, premyje sa vodou a vysuší sa vo vysokom vákuu nad oxidom fosforečným. Výťažok predstavuje 27,37 g (96 %) bezfarebnej pevnej látky.

2b) ((R,S)-3-Benzyl-4-metyl-4-(4-nitrofenyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)octová kyselina

Zlúčenina sa pripraví analogicky ako v príklade 1 reakciou (R,S)-4-metyl-4-(4-nitrofenyl)-2,5-dioxoimidazolidínu s metylesterom kyseliny brómoctovej a potom s benzylbromidom (namiesto 2-brómmetylnaftalénu) a rozštiepením metylesteru 6N kyselinou chlorovodíkovou.

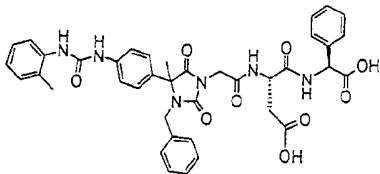
2c) ((R,S)-3-Benzyl-4-metyl-4-(4-nitrofenyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycín

K roztoku 383 mg (1 mmól) ((R,S)-3-benzyl-4-metyl-4-(4-nitrofenyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)octovej kyseliny 414 mg (1 mmól) H-Asp(O^tBu)-Phg-(O^tBu)-hydrochloridu a 135 mg (1 mmól) 1-hydroxybenzotriazolu v 5 ml absolútneho N,N-dimetylformamidu sa pri teplote 0 °C pridá 220 mg (1,1 mmól) N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu. Zmes sa mieša počas 60 minút pri teplote 0 °C, nechá sa stáť počas 60 minút pri laboratórnej teplote, potom sa odsaje zrazenina, filtrát sa zahustí a zvyšok sa vyberie etylacetátom. Etylacetátový roztok sa sfiltruje a potom sa postupne premyje nasýtným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, roztokom zmesi hydrogensíranu draselného a síranu draselného, nasýtným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a vodou. Po rozdelení fáz sa organická fáza vysuší nad síranom sodným. Vysušacie činidlo sa odfiltruje, rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a zvyšok sa chromatograficky spracuje na silikagéli s použitím zmesi dichlórmetánu a etylacetátu v pomere 9 : 1 ako elučného činidla. Po zahusnení frakcií obsahujúcich produkt sa ku zvyšku pridá 10 ml 90 % kyseliny trifluóroctovej. Po 1 hodine pri laboratórnej teplote sa kyselina trifluóroctová odstráni vo vákuu a zvyšok sa chromatograficky spracuje na silikagéli s použitím zmesi dichlórmetánu, metanolu, kyseliny octovej a vody v pomere 9 : 1 : 0,1 : 0,1 ako elučného činidla a potom na stĺpci Sephadex LH20 s použitím zmesi vody, butanolu a kyseliny octovej v pomere 43 : 4,3 : 3,5 ako elučného činidla. Frakcie obsahujúce produkt sa vysušia vymrazením, čím sa získa 23 mg (4 %) zlúčeniny uvedenej v názve.

Hmotnostná spektrometria (elektrosprejová ionizácia, ES(+)): 632 (M+H)⁺

Príklad 3

((R,S)-3-Benzyl-4-metyl-4-(4-(3-(2-metylfenyl)ureido)fenyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycín



3a) Metylester ((R,S)-3-benzyl-4-metyl-4-(4-nitrofenyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)octovej kyseliny

Táto zlúčenina sa pripraví analogicky ako v príklade 1 z ((R,S)-4-metyl-4-(4-nitrofenyl)-2,5-dioxoimidazolidinu, syntetizovaného zo 4-nitroacetofenónu ako je opísané v príklade 2.

3b) Metylester ((R,S)-4-(4-aminofenyl)-3-benzyl-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)octovej kyseliny

K roztoku 8,92 g (22,45 mmól) metylesteru ((R,S)-3-benzyl-4-metyl-4-(4-nitrofenyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)octovej kyseliny v 280 ml absolútneho metanolu sa pridá 17 g (90 mmól) chloridu cínu a 3 kvapky kyseliny octovej a zmes sa zahrieva na teplotu 50 °C. Potom, ako sa pomocou vysokotlakovej kvapalinovej chromatografie (HPLC) zistí, že už nie je prítomný žiadny edukt, reakčná zmes sa zahustí vo vákuu a zvyšok sa sfiltruje cez silikagél s použitím metanolu ako elučného činidla. Po zahutnení sa získa 6,39 g (78 %) zlúčeniny uvedenej v názve.

3c) Metylester ((R,S)-3-benzyl-4-metyl-4-(4-(3-(2-metylfenyl)ureido)fenyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)octovej kyseliny

K roztoku 2,5 g (6,8 mmól) metylesteru ((R,S)-4-(4-aminofenyl)-3-benzyl-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)octovej kyseliny v 20 ml tetrahydrofuránu sa pridá 0,91 g (6,8 mmól) orto-tolylizokyanátu v 2 ml tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa zahrieva do varu pod spätným chladičom počas 5 hodín, potom sa nechá stáť cez noc pri laboratórnej teplote, pridá sa ďalších 0,18 g (1,36 mmól) orto-tolylizokyanátu a zmes sa zahrieva do varu pod spätným chladičom počas 3 hodín. Potom sa reakčná zmes zahustí a zvyšok sa vyčistí pomocou strednotlakovej kvapalinovej chromatografie (MPLC) na silikagéli s použitím zmesi heptánu a etylacetátu v pomere 1 : 1 ako elučného činidla. Frakcia obsahujúca produkt sa zahustí, čím sa získa 1,35 g (40 %) zlúčeniny uvedenej v názve.

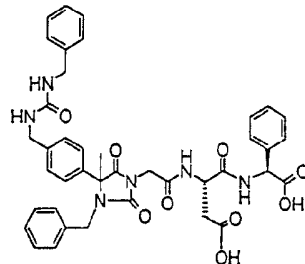
3d) ((R,S)-3-Benzyl-4-metyl-4-(4-(3-(2-metylfenyl)ureido)fenyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycín

Syntéza sa uskutoční analogicky ako v príklade 2 reakciou ((R,S)-3-benzyl-4-metyl-4-(4-(3-(2-metylfenyl)ureido)fenyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)octovej kyseliny (pripravenej rozštiepením metylesteru ((R,S)-3-benzyl-4-metyl-4-(4-(3-(2-metylfenyl)ureido)fenyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)octovej kyseliny pomocou 6N kyseliny chlorovodíkovej analogicky ako v príklade 1) a H-Asp(O^tBu)-Phg(O^tBu)-hydrochloridu. Po rozštiepení *tert*-butylesteru 90 % kyselinou trifluóroctovou sa surový produkt vyčistí pomocou preparatívnej HPLC s obrátenými fázami na C₁₈-silikagéli.

Hmotnostná spektrometria (ES(+)): 735 (M+H)⁺

Príklad 4

((R,S)-3-Benzyl-4-(4-(3-benzylureidometyl)fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycín



4a) Metylester ((R,S)-3-benzyl-4-(4-kyánfenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)octovej kyseliny

28,7 g (100 mmól) metylesteru ((R,S)-4-(4-kyánfenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)octovej kyseliny sa v atmosfére argónu rozpustí v 160 ml bezvodého N,N-dimetylformamidu. Pri teplote 0 °C sa pri miešaní po častiach pridá 5,28 g (110 mmól) natriumhydridu. Potom sa zmes mieša počas 30 minút pri teplote 0 °C a následne sa pomaly prikvapká 13 ml benzylbromidu. Zmes sa mieša počas 5 hodín pri laboratórnej teplote a nechá sa stáť cez noc pri laboratórnej teplote. Takmer čistý roztok sa odsaje a zahustí vo vysokom vákuu. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte, premyje sa vodou a vodná fáza sa premyje etylacetátom. Zmiešané organické fázy sa premyjú vodou, vysušia sa bezvodým síranom horečnatým a zahustia. Surový produkt sa chromatograficky vyčistí na silikagéli s veľkosťou častíc 70 - 200 μm s použitím zmesi n-heptánu a etylacetátu v pomere 1 : 1 ako elučného činidla. Získa sa 35,7 g (94,6 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme oleja.

4b) Metylester ((R,S)-4-(4-aminometyl)fenyl)-3-benzyl-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)octovej kyseliny

15,2 g (40 mmól) metylesteru ((R,S)-3-benzyl-4-(4-kyánfenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)octovej kyseliny (zo stupňa 4a) sa rozpustí v 160 ml zmesi etanolu a 50 % kyseliny octovej v pomere 8 : 2, pridajú sa 3 g paládia na uhlí a zmes sa hydrogenuje počas 7 hodín v autokláve pri tlaku vodíka 300 kPa. Katalyzátor sa odsaje a filtrát sa zahustí. Zvyšok sa rozpustí v dichlórmetáne a chromatograficky sa spracuje na silikagéli s veľkosťou častíc 70 až 200 μm s použitím dichlórmetánu a potom zmesi dichlórmetánu a metanolu v pomere 8 : 2 ako elučného činidla. Získa sa 15,3 g (100 %) zlúčeniny uvedenej v názve.

4c) Metylester ((R,S)-3-benzyl-4-(4-(3-benzylureidometyl)fenyl)-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)octovej kyseliny

3,80 g (10 mmól) metylesteru ((R,S)-4-(4(aminometyl)fenyl)-3-benzyl-4-metyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)octovej kyseliny (zlúčenina 4b) sa v atmosfére argónu rozpustí v 20 ml bezvodého dichlórmetánu. Pridá sa 1,85 ml (2 g; 15 mmól) benzylizokyanátu a 2 kvapky trietylaminu. Zmes sa mieša pri laboratórnej teplote počas 2 hodín a potom sa roztok mierne zahustí. Zmes sa zriedi etylacetátom a premyje sa dvakrát 5 % kyselinou citrónovou, dvakrát nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a raz vodným roztokom chloridu sodného. Zmes sa vysuší nad bezvodým síranom sodným a zahustí. Získa sa 5,09 g (98,9 %) zlúčeniny uvedenej v názve vo forme oleja.

4d) ((R,S)-3-Benzyl-4-(4-(3-benzylureidometyl)fenyl)-4-metyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)octová kyselina

1 g (1,94 mmól) metylesteru ((R,S)-3-benzyl-4-(4-(3-benzylureidometyl)fenyl)-4-metyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)octovej kyseliny (zlúčeniny 4c) sa zohrieva s 20 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej do varu pod spätným chladičom počas 5 hodín. Potom sa zmes zahustí, zvyšok sa rozotrie s vodou, ochladí sa a odsaje. Získa sa 700 mg (72 %) zlúčeniny uvedenej v názve.

4e) *Diterc*-butylester ((R,S)-3-benzyl-4-(4-(3-benzylureidometyl)fenyl)-4-metyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycín

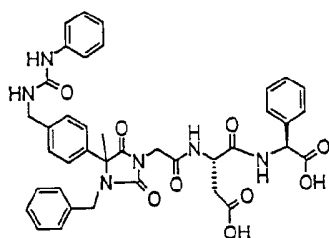
500 mg (1 mmól) ((R,S)-3-benzyl-4-(4-(3-benzylureidometyl)fenyl)-4-metyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)octovej kyseliny (zlúčeniny 4d), 414,9 mg (1 mmól) H-Asp(O^tBu)-Phg-(O^tBu)-hydrochloridu a 135 mg (1 mmól) 1-hydroxybenzotriazolu sa rozpustí v 10 ml absolútneho N,N-dimetylformamidu. Pri teplote 0 °C sa pridá 0,13 ml (1 mmól) N-etylmorfolínu a 220 mg (1,1 mmól) N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu. Zmes sa mieša počas 1 hodiny pri teplote 0 °C a počas 3 hodín pri laboratórnej teplote. Potom sa zmes nechá stáť cez noc pri laboratórnej teplote, zrazenina na báze močoviny sa odsaje a filtrát sa zahustí vo vysokom vákuu. Zvyšok sa vyberie etylacetátom, premyje sa nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, roztokom zmesi hydrogensíranu draselného a síranu draselného a vodným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa vysuší bezvodým síranom sodným, zahustí sa a olejovitý zvyšok sa vysuší vo vysokom vákuu. Získa sa 800 mg (92,9 %) zlúčeniny uvedenej v názve.

4f) ((R,S)-3-Benzyl-4-(4-(3-benzylureidometyl)fenyl)-4-metyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycín

800 mg (0,93 mmól) *diterc*-butylesteru ((R,S)-3-benzyl-4-(4-(3-benzylureidometyl)fenyl)-4-metyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycínu (zlúčeniny 4e) sa rozpustí v 8 ml 90 % kyseliny trifluóroctovej a zmes sa nechá stáť počas 1 hodiny pri laboratórnej teplote. Potom sa zmes zahustí a zvyšok sa rozotrie s dietyléterom. Surový produkt sa chromatograficky vyčistí na silikagéli s použitím zmesi dichlórmetánu, metanolu, kyseliny octovej a vody v pomere 9 : 1 : 0,1 : 0,1 ako elučného činidla. Získa sa 527 mg (76 %) zlúčeniny uvedenej v názve. Hmotnostná spektrometria (ES(+)): 749,3 (M+H)⁺

Príklad 5

((R,S)-3-Benzyl-4-metyl-4-(4-(3-fenylureidometyl)fenyl)-2,5-dioximidazolidin-1-yl)acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycín

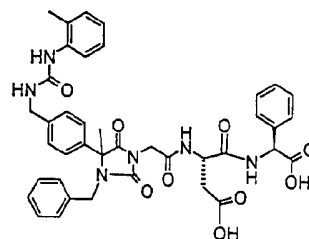


Syntéza sa uskutoční analogicky ako v príklade 4. Po rozštiepení *terc*-butylesteru pomocou 90 % kyseliny trifluóroctovej sa surový produkt chromatograficky vyčistí na silikagéli s použitím zmesi dichlórmetánu, metanolu, kyseliny octovej a vody v pomere 9 : 1 : 0,1 : 0,1 ako elučného činidla.

Hmotnostná spektrometria (ES(+)): 735,2 (M+H)⁺

Príklad 6

((R,S)-3-Benzyl-4-metyl-4-(4-(3-(2-metylphenylureidometyl)fenyl)-2,5-dioximidazolidin-1-yl)acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycín

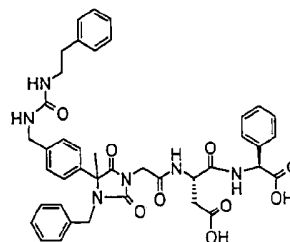


Syntéza sa uskutoční analogicky ako v príklade 4. Po rozštiepení *terc*-butylesteru pomocou 90 % kyseliny trifluóroctovej sa surový produkt chromatograficky vyčistí na silikagéli s použitím zmesi dichlórmetánu, metanolu, kyseliny octovej a vody v pomere 9 : 1 : 0,1 : 0,1 ako elučného činidla.

Hmotnostná spektrometria (ES(+)): 749,3 (M+H)⁺

Príklad 7

((R,S)-3-Benzyl-4-metyl-4-(4-(3-(2-fenyletyl)ureidometyl)fenyl)-2,5-dioximidazolidin-1-yl)acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycín



Syntéza sa uskutoční analogicky ako v príklade 4. Po rozštiepení *terc*-butylesteru pomocou 90 % kyseliny trifluóroctovej sa surový produkt chromatograficky vyčistí na silikagéli s použitím zmesi dichlórmetánu, metanolu, kyseliny octovej a vody v pomere 9 : 1 : 0,1 : 0,1 ako elučného činidla.

Hmotnostná spektrometria (ES(+)): 763,3 (M+H)⁺

Skúmanie biologickej aktivity

Ako testovacia metóda na stanovenie účinnosti zlúčenín všeobecného vzorca (Ib) na interakciu medzi VCAM-1 a VLA-4 sa použije test, ktorý je pre túto interakciu špecifický. Bunkoví väzboví partneri, teda integríny VLA-4, sa používajú v ich prirodzenej forme ako povrchové molekuly na ľudských bunkách U937 (Americká zbierka typových kultúr, ATCC CRL 1593), ktoré patria do skupiny leukocytov. Ako špecifickí väzboví partneri sa používajú rekombinantné rozpustné fúzne proteíny pripravené pomocou génového inžinierstva, zložené z extracytoplazmatickej domény ľudského VCAM-1 a konštantnej oblasti ľudského imunoglobulínu podskupiny IgG1.

Testovacia metóda:

Test na meranie adhézie buniek U937 (Americká zbierka typových kultúr, ATCC CRL 1593) na ľudský VCAM-1(1-3)-IgG (hVCAM-1(1-3)-IgG)

1. Príprava ľudského VCAM-1(1-3)-IgG a ľudského CD4-IgG

Na expresiu extracelulárnej domény ľudského VCAM-1 sa použije genetický konštrukt, spojený s génovou sekvenciou ťažkého reťazca ľudského imunoglobulínu IgG1 (oblasti Hinge, CH2 a CH3), ktorú dodal Dr. Brian Seed, Massachusetts General Hospital, Boston, USA. Rozpustný fúzny proteín hVCAM-1(1-3)-IgG obsahuje tri N-koncové extracelulárne imunoglobulínové podobné domény ľudského VCAM-1 (Damle a Aruffo, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1991, 88, 6403). CD4-IgG (Zettlmeissl a kol., DNA and Cell Biology 1990, 9, 347) slúžia ako fúzny proteín na negatívne kontroly. Tieto rekombinantné proteíny sa exprimujú ako rozpustné proteíny v COS-bunkách (Americká zbierka typových kultúr, ATCC CRL 1651) po DNA-transfekcii sprostredkovanou DEAE/dextránom pomocou štandardných postupov (Ausubel a kol., Current protocols in molecular biology, John Wiley and Sons, Inc., 1994).

2. Test na meranie adhézie buniek U937 na hVCAM-1(1-3)-IgG

2.1 Mikrotitračné dosky s 96 jamkami (Nunc Maxisorb) sa inkubujú počas 1 hodiny pri laboratórnej teplote so 100 µl/jamku roztoku kožných protilátok proti ľudskému IgG (10 µg/ml v 50mM Tris, pH 9,5). Po odstránení roztoku protilátok sa dosky raz umyjú PBS (fosfátom pufovaným roztokom chloridu sodného).

2.2 Dosky sa inkubujú počas 0,5 hodiny pri laboratórnej teplote so 150 µl/jamku blokovacieho pufru (1 % BSA (albumín hovädzieho séra) v PBS). Po odstránení blokovacieho pufru sa dosky raz umyjú PBS.

2.3 Dosky sa inkubujú počas 1,5 hodiny pri laboratórnej teplote so 100 µl/jamku média z bunkovej kultúry transfektovaných COS-buniek. COS-bunky boli transfektované plazmidom, ktorý kóduje tri N-koncové imunoglobulínové podobné domény VCAM-1, napojené na Fc-časť ľudského IgG₁ (hVCAM-1(1-3)-IgG). Obsah hVCAM-1(1-3)-IgG predstavuje asi 0,5 až 1 µg/ml. Po odstránení kultivačného média sa dosky raz umyjú PBS.

2.4 Dosky sa inkubujú počas 20 minút pri laboratórnej teplote so 100 µl/jamku Fc-receptorového blokovacieho pufru (1 mg/ml γ-globulínu, 100 mM chloridu sodného, 100 µM chloridu horečnatého, 100 µM chloridu manganatého, 100 µM chloridu vápenatého, 1 mg/ml BSA v 50mM HEPES (4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazínétánsulfónovej kyseliny), pH 7,5). Po odstránení Fc-receptorového blokovacieho pufru sa dosky raz umyjú PBS.

2.5 Do jamiek sa vnesie µl pufru pre väzbový test (100 mM chloridu sodného, 100 µM chloridu horečnatého, 100 µM chloridu manganatého, 100 µM chloridu vápenatého, 1 mg/ml BSA v 50mM HEPES, pH 7,5), pridajú sa látky, ktoré sa majú testovať, v 10 µl pufru pre väzbový test, a uskutočňuje sa inkubácia počas 20 minút. Ako kontroly slúžia protilátky proti VCAM-1 (BBT, č. BBA6) a proti VLA-4 (Immunotech, č. 0764).

2.6 Bunky U937 sa inkubujú počas 20 minút vo Fc-receptorovom blokovacom pufru a potom sa pripipetujú v koncentrácii 1×10^6 /ml a v množstve 100 µl do každej jamky. Konečný objem predstavuje 125 µl/jamku.

2.7 Dosky sa pod uhlom 45° pomaly ponoria do stop-pufru (100 mM chloridu sodného, 100 µM chloridu horečnatého, 100 mM chloridu manganatého, 100 µM chloridu vápenatého v 25mM Tris, pH 7,5) a pretrepú sa. Tento postup sa opakuje.

2.8 Potom sa dosky inkubujú počas 15 minút s farbivom roztokom (16,7 µg/ml farbiva Hoechst 33258, 4 % formaldehydu, 0,5 % Triton-X-100 v PBS) v množstve 50 µl/jamku.

2.9 Dosky sa pretrepú a pomaly sa ponoria pod uhlom 45 do stop-pufru (100 mM chloridu sodného, 100 µM chloridu horečnatého, 100 µM chloridu manganatého, 100 µM chloridu vápenatého v 25mM Tris, pH 7,5). Tento postup sa opakuje. Potom sa v kvapaline vykoná meranie cytofluorimetrom (Millipore; citlivosť: 5, filter: iniciačná vlnová dĺžka: 360 nm, emitovaná vlnová dĺžka: 460 nm).

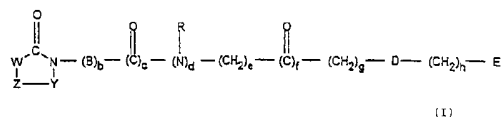
Intenzita svetla emitovaného zafarbenými bunkami U937 je meradlom počtu buniek U937 buniek adheziou na hVCAM-1(1-3)-IgG, ktoré zostali na doske, a teda meradlom schopnosti pridanej testovanej látky inhibovať túto adhéziu. Z inhibície adhézie pri rôznych koncentráciách testovanej látky sa vypočíta koncentrácia IC₅₀, ktorá vedie k inhibícii adhézie o 50 %.

Získajú sa nasledujúce výsledky:

zlúčenina z príkladu	IC ₅₀ (µM) v teste bunkovej adhézie U937/VCAM-1
1	30
2	27,7
3	2,8
4	14
5	9
6	6,5
7	20

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Heterocyklické zlúčeniny všeobecného vzorca (I)



v ktorom

W predstavuje skupinu R¹-A-C(R¹³) alebo R¹-A-CH=C,
Y znamená karbonylovú, tiokarbonylovú alebo metylénovú skupinu,

Z predstavuje skupinu N(R⁰), atóm kyslíka, atóm síry alebo metylénovú skupinu,

A znamená dvojväzbový zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho alkylénové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylénové skupiny s 3 až 12 atómami uhlíka, alkylencykloalkylénové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylénovej časti a 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylénovej časti, fenylenovú skupinu, fenylenalkylénové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylénovej časti, alkylénfenylénové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylénovej časti, alkylénfenylalkylénové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylénovej časti

a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a fenylénalkenyl-ové skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka v alkenylovej časti, alebo dvojvázbový zvyšok päť- alebo šesťčlenného nasýteného alebo nenasýteného kruhu, ktorý môže obsahovať 1 alebo 2 atómy dusíka a môže byť raz alebo dvakrát substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo dvojitou väzbou naviazaným kyslíkom alebo sírou, alebo predstavuje priamu väzbu,

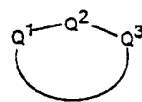
B znamená dvojvázbový zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho alkylenové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylenové skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, fenylénovú skupinu, fenylénalkyl-ové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti a alkylenfenyl-ové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom dvojvázbový alkylenový zvyšok s 1 až 6 atómami uhlíka môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný zvyškom vybraným zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, alkenylové skupiny s 2 až 8 atómami uhlíka, alkylové skupiny s 2 až 8 atómami uhlíka, cykloalkyl-ové skupiny s 3 až 10 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituované arylové skupiny so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti prípadne substituované arylalkyl-ové skupiny so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituované heteroarylové skupiny a v heteroarylovej časti prípadne substituované heteroarylalkyl-ové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,

D predstavuje skupinu $C(R^2)(R^3)$, $N(R^3)$ alebo $CH=C(R^3)$, E znamená tetrazolylovú skupinu, skupinu $(R^8O)_2P(O)$, $HOS(O)_2$, $R^9NHS(O)_2$ alebo $R^{10}CO$,

R predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkyl-ovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkyl-ovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkyl-ovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú heteroarylovú skupinu alebo v heteroarylovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkyl-ovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom alkylové zvyšky môžu byť raz alebo viackrát substituované fluórom, R^0 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkyl-ovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkyl-ovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, bicykloalkyl-ovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka, bicykloalkylalkyl-ovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka v bicykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, tricykloalkyl-ovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka, tricykloalkylalkyl-ovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka v tricykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkyl-ovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú heteroarylovú skupinu v heteroarylovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkyl-ovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu CHO , alkyalkyl-alkyl-ovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylalkyl-ovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, cykloalkylalkylalkyl-ovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, bicykloalkylalkyl-ovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka v bicykloalkylovej časti, bicykloalkylalkylalkyl-ovú skupinu so 6 až 12 a-

tómami uhlíka v bicykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, tricykloalkylalkyl-ovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka v tricykloalkylovej časti, tricykloalkylalkylalkyl-ovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka v tricykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú arylalkyl-ovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylalkyl-ovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú heteroarylalkyl-ovú skupinu, v heteroarylovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylalkyl-ovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu alkyalkyl- $S(O)_n$ s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu cykloalkyl- $S(O)_n$ s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, skupinu cykloalkylalkyl- $S(O)_n$ s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu bicykloalkyl- $S(O)_n$ so 6 až 12 atómami uhlíka v bicykloalkylovej časti, skupinu bicykloalkylalkyl- $S(O)_n$ so 6 až 12 atómami uhlíka v bicykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu tricykloalkyl- $S(O)_n$ so 6 až 12 atómami uhlíka v tricykloalkylovej časti, skupinu tricykloalkylalkyl- $S(O)_n$ so 6 až 12 atómami uhlíka v tricykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú skupinu aryl- $S(O)_n$ so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti, v arylovej časti prípadne substituovanú skupinu arylalkyl- $S(O)_n$ so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú skupinu heteroaryl- $S(O)_n$ alebo v heteroarylovej časti prípadne substituovanú skupinu heteroarylalkyl- $S(O)_n$ s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom n má hodnotu 1 alebo 2,

R^1 predstavuje skupinu $-S-R^{21}$, $-S-S-R^{21}$, $-S(O)-R^{22}$, $-S(O)_2-R^{22}$, $-S-OR^{21}$, $-S(O)-OR^{21}$, $-S(O)_2-OR^{21}$, $-S-N(R^{21})-R^{28}$, $-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-S-C(O)-R^{21}$, $-S-C(O)-OR^{22}$, $-S-C(S)-SR^{22}$, $-S-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-S-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(O)-R^{21}$, $-O-C(S)-R^{21}$, $-O-C(O)-OR^{22}$, $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)-OR^{21}$, $-O-S(O)-OR^{21}$, $-O-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-R^{22}$, $-O-S(O)-R^{22}$, $-O-P(O)(OR^{21})_2$, $-O-P(O)(OR^{21})-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-P(O)(N(R^{21})-R^{28})_2$, $-N(R^{28})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(O)-SR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-SR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-R^{21}$, $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-P(O)(OR^{21})_2$, $-N(R^{28})-P(O)(OR^{21})-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-P(O)(N(R^{21})-R^{28})_2$, $-N(R^{28})-P(O)(R^{22})-OR^{21}$, $-N(R^{28})-P(O)(R^{22})-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-P(O)(R^{22})_2$, $-P(O)(OR^{21})_2$, $-P(O)(OR^{21})-N(R^{21})-R^{28}$, $-P(O)(N(R^{21})-R^{28})_2$, $-P(O)(R^{22})-OR^{21}$, $-P(O)(R^{22})-N(R^{21})-R^{28}$, $-P(O)(R^{22})_2$, $-C(S)-R^{21}$, $-C(S)-SR^{21}$, $-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, kyanoskupinu, atóm halogénu, nitroskupinu alebo metyléndioxyskupinu, alebo zvyšok prípadne substituovaného päť- až štrnásťčlenného mono- alebo polycyklického nasýteného alebo nenasýteného heterocyklického kruhu všeobecného vzorca



kde

Q^1 znamená skupinu $-C(R^{21})_2-$, $=C(R^{21})-$ alebo $-N(R^{28})-$, atóm kyslíka alebo atóm síry,

Q^2 predstavuje skupinu $-S(O)-$ alebo $-S(O)_2-$ a Q^3 znamená skupinu $-C(R^{21})_2-$, $=C(R^{21})-$ alebo $-N(R^{28})-$, atóm kyslíka, atóm síry, skupinu $C(R^{21})(-)$ alebo $-N(-)$, pričom tento heterocyklický kruh môže byť na skupinu A naviazaný cez voľnú väzbu skupiny $-C(R^{21})(-)$ alebo $-N(-)$ vo význame symbolu Q^3 alebo cez ľubovoľný iný kruhový atóm uhlíka, a pričom v prípade, že je tento heterocyklický kruh naviazaný na kruhový systém obsiahnutý v skupine A, môže byť tento heterocyklický kruh na uvedený kruhový systém v skupine A takisto anelovaný cez dva susediace atómy,

R^2 predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka,

R^3 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, alkinylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, alkenylkarbonylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka v alkenylovej časti, alkynylkarbonylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka v alkinylovej časti, pyridylovú skupinu, skupinu R^1NH , R^4CO , $COOR^4$, $CON(CH_3)R^4$, $CONHR^4$, $CSNHR^4$, $COOR^5$, $CON(CH_3)R^5$ alebo $CONHR^5$,

R^4 predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 28 atómami uhlíka, ktorá môže byť prípadne raz alebo viackrát substituovaná rovnakými alebo rôznymi zvyškami vybranými zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, hydroxykarbonylovú skupinu, aminokarbonylovú skupinu, mono- a di(alkyl)aminokarbonylové skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, aminoalkylaminokarbonylové skupiny s 2 až 18 atómami uhlíka v alkylovej časti, aminoalkylfenylalkylaminokarbonylové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkylkarbonylaminoalkylfenylalkylaminokarbonylové skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka v prvej alkylovej časti a vždy 1 až 3 atómy uhlíka v druhej a tretej alkylovej časti, alkylkarbonylaminoalkylaminokarbonylové skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka v prvej alkylovej časti a 2 až 18 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, arylalkoxykarbonylové skupiny so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, ktoré môžu byť v arylovej časti takisto substituované, aminoskupinu, merkaptoskupinu, alkoxyskupiny s 1 až 18 atómami uhlíka, alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, skupiny $Het-CO$, prípadne substituované cykloalkylové skupiny s 3 až 8 atómami uhlíka, skupiny $HOS(O)_2-alkyl$ s 1 až 3 atómami uhlíka, skupiny $R^9NHS(O)_2-alkyl$ s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupiny $(R^8O)_2P(O)-alkyl$ s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, tetrazolyalkylové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, atómy halogénov, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu a zvyšky R^5 ,

R^5 znamená prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, zvyšok mono- alebo bicyklického päť- až dvanásťčlenného heterocyklického kruhu, ktorý môže byť aromatický, čiastočne hydrogenovaný alebo celkom hydrogenovaný a môže obsahovať jeden, dva alebo tri rovnaké alebo rôzne hetero-

atómy vybrané zo skupiny zahŕňajúcej dusík, kyslík a síru, zvyšok R^6 alebo zvyšok R^6CO- , pričom arylový zvyšok a nezávisle od neho heterocyklický zvyšok môžu byť raz alebo viackrát substituované rovnakými alebo rôznymi zvyškami vybranými zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka, alkoxyskupiny s 1 až 18 atómami uhlíka, atómy halogénov, nitroskupinu, aminoskupinu a trifluórmetylovú skupinu,

R^6 predstavuje skupinu R^7R^8N , R^7O alebo R^7S , alebo postranný reťazec aminokyseliny, zvyšok prirodzenej alebo neprirodzenej aminokyseliny, iminokyseliny, azaaminokyseliny, ktorá je prípadne N-alkylovaná skupinou s 1 až 8 atómami uhlíka alebo N-arylalkylovaná skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, alebo dipeptidu, pričom uvedený zvyšok môže byť v arylovej časti taktiež substituovaný a/alebo môže byť v ňom peptidová väzba redukovaná na skupinu $-NH-CH_2-$, alebo ester, alebo amid uvedených zvyškov, pričom namiesto voľných funkčných skupín môžu byť prípadne prítomné atómy vodíka alebo hydroxymetylové skupiny a/alebo pričom voľné funkčné skupiny môžu byť chránené chrániacimi skupinami obvyklými v chémii peptidov,

R^7 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, arylkarbonylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti, arylalkylkarbonylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, alebo arylalkyloxykarbonylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 18 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, pričom alkylové skupiny môžu byť prípadne substituované aminoskupinou a/alebo pričom arylové zvyšky môžu byť raz alebo viackrát, najmä raz, substituované rovnakými alebo rôznymi zvyškami vybranými zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, alkoxyskupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, atómy halogénov, nitroskupinu, aminoskupinu a trifluórmetylovú skupinu, alebo znamená zvyšok prirodzenej alebo neprirodzenej aminokyseliny, iminokyseliny, azaaminokyseliny, ktorá je prípadne N-alkylovaná skupinou s 1 až 8 atómami uhlíka alebo N-arylalkylovaná skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, alebo dipeptidu, pričom uvedený zvyšok môže byť v arylovej časti taktiež substituovaný a/alebo v ňom môže byť peptidová väzba redukovaná na skupinu $-NH-CH_2-$,

R^8 predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka alebo arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, ktorá môže byť v arylovej časti tiež substituovaná,

R^9 znamená atóm vodíka, aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylaminokarbonylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, prípadne substituovanú arylaminokarbonylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka,

R^{10} predstavuje hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, arylalkoxykupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkoxylo-

lénovej časti a 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, fenylénovú skupinu, fenylénalkylové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkylénfenylové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylénovej časti, alkylénfenylalkylové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylénovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a fenylénalkenylové skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka v alkenylovej časti, alebo dvojvázbový zvyšok päť- alebo šesťčlenného nasýteného alebo nenasýteného kruhu, ktorý môže obsahovať 1 alebo 2 atómy dusíka a môže byť raz alebo dvakrát substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo dvojistou väzbou naviazaným kyslíkom alebo sírou, alebo predstavuje priamu väzbu,

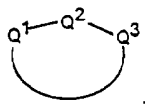
B znamená dvojvázbový zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho alkylénové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylénové skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, fenylénovú skupinu, fenylénalkylové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti a alkylénfenylové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylénovej časti,

D predstavuje skupinu $C(R^2)(R^3)$, $N(R^3)$ alebo $CH=C(R^3)$, E znamená tetrazolylovú skupinu, skupinu $(R^8O)_2P(O)$, $HOS(O)_2$, $R^9NHS(O)_2$ alebo $R^{10}CO$,

symboly R a R^0 nezávisle od seba predstavujú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú aryllovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v aryllovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v aryllovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú heteroarylovú skupinu alebo v heteroarylovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom alkylové zvyšky môžu byť raz alebo viackrát substituované fluórom,

R^1 predstavuje skupinu $-S-R^{21}$, $-S-S-R^{21}$, $-S(O)-R^{22}$, $-S(O)_2-R^{22}$, $-S-OR^{21}$, $-S(O)-OR^{21}$, $-S(O)_2-OR^{21}$, $-S-N(R^{21})-R^{28}$, $-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-S-C(O)-R^{21}$, $-S-C(O)-OR^{22}$, $-S-C(S)-R^{22}$, $-S-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-S-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(O)-R^{21}$, $-O-C(S)-R^{21}$, $-O-C(O)-OR^{22}$, $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-OR^{21}$, $-O-S(O)-OR^{21}$, $-O-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-R^{22}$, $-O-S(O)-R^{22}$, $-O-P(O)(OR^{21})_2$, $-O-P(O)(OR^{21})-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-P(O)(N(R^{21})-R^{28})_2$, $-N(R^{28})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(O)-SR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-SR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-R^{21}$, $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-P(O)(OR^{21})_2$, $-N(R^{28})-P(O)(OR^{21})-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-P(O)(N(R^{21})-R^{28})_2$, $-N(R^{28})-P(O)(R^{22})-OR^{21}$, $-N(R^{28})-P(O)(R^{22})-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-P(O)(R^{22})_2$, $-P(O)(OR^{21})_2$, $-P(O)(OR^{21})-N(R^{21})-R^{28}$, $-P(O)(N(R^{21})-R^{28})_2$, $-P(O)(R^{22})-OR^{21}$, $-P(O)(R^{22})-N(R^{21})-R^{28}$, $-P(O)(R^{22})_2$, $-C(S)-R^{21}$, $-C(S)-SR^{21}$, $-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$,

kyanoskupinu, atóm halogénu, nitroskupinu alebo metyléndioxyskupinu, alebo zvyšok prípadne substituovaného päť- až štrnásťčlenného mono- alebo polycyklického nasýteného alebo nenasýteného heterocyklického kruhu všeobecného vzorca



kde

Q^1 znamená skupinu $-C(R^{21})_2-$, $=C(R^{21})-$ alebo $-N(R^{28})-$, atóm kyslíka alebo atóm síry,

Q^2 predstavuje skupinu $-S(O)-$ alebo $-S(O)_2-$ a

Q^3 znamená skupinu $-C(R^{21})_2-$, $=C(R^{21})-$ alebo $-N(R^{28})-$, atóm kyslíka, atóm síry, skupinu $C(R^{21})(-)$ alebo $-N(-)$, pričom tento heterocyklický kruh môže byť na skupinu A naviazaný cez voľnú väzbu skupiny $-C(R^{21})(-)$ alebo $-N(-)$ vo význame symbolu Q^3 alebo cez ľubovoľný iný kruhový atóm uhlíka, a pričom v prípade, že je tento heterocyklický kruh naviazaný na kruhový systém obsiahnutý v skupine A, môže byť tento heterocyklický kruh na uvedený kruhový systém v skupine A takisto anelovaný cez dva susediace atómy,

R^2 predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú aryllovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v aryllovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v aryllovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka,

R^3 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú aryllovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v aryllovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v aryllovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, alkinyllovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, alkenylkarbonylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka v alkenylovej časti, alkinylkarbonylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka v alkinylovej časti, pyridylovú skupinu, skupinu $R^{11}NH$, R^4CO , $COOR^4$, $CON(CH_3)R^4$, $CONHR^4$, $CSNHR^4$, $COOR^{15}$, $CON(CH_3)R^{15}$ alebo $CONHR^{15}$,

R^4 predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 28 atómami uhlíka, ktorá môže byť prípadne raz alebo viackrát substituovaná rovnakými alebo rôznymi zvyškami vybranými zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, hydroxykarbonylovú skupinu, aminokarbonylovú skupinu, mono- a di(alkyl)aminokarbonylové skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, aminoalkylaminokarbonylové skupiny s 2 až 18 atómami uhlíka v alkylovej časti, aminoalkylfenylalkylaminokarbonylové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkylkarbonylaminoalkylfenylalkylaminokarbonylové skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka v prvej alkylovej časti a vždy 1 až 3 atómy uhlíka v druhej a tretej alkylovej časti, alkylkarbonylaminoalkylaminokarbonylové skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka v prvej alkylovej časti a 2 až 18 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, arylalkoxykarbonylové skupiny so 6 až 14 atómami uhlíka v aryllovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, ktoré môžu byť v aryllovej časti takisto substituované, aminoskupinu, merkaptoskupinu, alkoxy skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka, alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, prípadne substituované cykloalkylové skupiny s 3 až 8 atómami uhlíka, skupiny $HOS(O)_2$ -alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka, skupiny $R^9NHS(O)_2$ -alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupiny $(R^8O)_2P(O)$ -alkyl s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, tetrazolylalkylové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, atómy halogénov, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu a zvyšky R^5 ,

R^5 znamená prípadne substituovanú aryllovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v aryllovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v aryllovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, zvyšok mono- alebo bicyklického päť- až dvanásťčlenného heterocyklického kruhu, ktorý môže byť aromatický, čiast-

točne hydrogenovaný alebo celkom hydrogenovaný a môže obsahovať jeden, dva alebo tri rovnaké alebo rôzne heteroatómy vybrané zo skupiny zahŕňajúcej dusík, kyslík a síru, zvyšok R^6 alebo zvyšok R^6CO- , pričom arylový zvyšok a nezávisle od neho heterocyklický zvyšok môžu byť raz alebo viackrát substituované rovnakými alebo rôznymi zvyškami vybranými zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka, atómy halogénov, nitroskupinu, aminoskupinu a trifluórmetylovú skupinu,

R^6 predstavuje skupinu R^7R^8N , R^7O alebo R^7S , alebo postranný reťazec aminokyseliny, zvyšok prirodzenej alebo neprirodzenej aminokyseliny, iminokyseliny, azaaminokyseliny, ktorá je prípadne N-alkylovaná skupinou s 1 až 8 atómami uhlíka alebo N-arylalkylovaná skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka v arylevej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, alebo dipeptidu, pričom uvedený zvyšok môže byť v arylevej časti taktiež substituovaný a/alebo môže byť v ňom peptidová väzba redukovaná na skupinu $-NH-CH_2-$, alebo ester, alebo amid uvedených zvyškov, pričom namiesto voľných funkčných skupín môžu byť prípadne prítomné atómy vodíka alebo hydroxymetylové skupiny a/alebo pričom voľné funkčné skupiny môžu byť chránené chrániacimi skupinami obvyklými v chémii peptidov,

R^7 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylevej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkykarbonylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, arylkarbonylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylevej časti, arylalkylkarbonylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylevej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, alebo arylalkyloxykarbonylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylevej časti a 1 až 18 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, pričom alkylové skupiny môžu byť prípadne substituované aminoskupinou a/alebo pričom arylové zvyšky môžu byť raz alebo viackrát, najmä raz, substituované rovnakými alebo rôznymi zvyškami vybranými zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, atómy halogénov, nitroskupinu, aminoskupinu a trifluórmetylovú skupinu, alebo znamená zvyšok prirodzenej alebo neprirodzenej aminokyseliny, iminokyseliny, azaaminokyseliny, ktorá je prípadne N-alkylovaná skupinou s 1 až 8 atómami uhlíka alebo N-arylalkylovaná skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka v arylevej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, alebo dipeptidu, pričom uvedený zvyšok môže byť v arylevej časti taktiež substituovaný a/alebo v ňom môže byť peptidová väzba redukovaná na skupinu $-NH-CH_2-$,

R^8 predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, prípadne substituovanú aryllovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka alebo arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylevej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, ktorá môže byť v arylevej časti tiež substituovaná,

R^9 znamená atóm vodíka, aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylaminokarbonylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, prípadne substituovanú arylaminokarbonylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylevej časti, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, prípadne substituovanú aryllovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka,

R^{10} predstavuje hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, arylalkoxy skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylevej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, ktorá môže byť v arylevej časti tiež substituovaná, prípadne substituovanú aryloxy skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, aminoskupinu alebo mono- alebo di(alkyl)-aminoskupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v každej alkylovej časti,

R^{11} znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, skupinu $R^{12}CO$, prípadne substituovanú skupinu aryl-S(O)₂ so 6 až 14 atómami uhlíka v arylevej časti, skupinu alkyl-S(O)₂ s 1 až 18 atómami uhlíka v alkylovej časti, v arylevej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylevej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu $R^9NHS(O)_2$ alebo zvyšok R^{15} ,

R^{12} predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, alkinyllovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú aryllovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, arylalkoxy skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylevej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, ktorá môže byť v arylevej časti tiež substituovaná, prípadne substituovanú aryloxy skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, aminoskupinu alebo mono- alebo di(alkyl)aminoskupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, zvyšok R^{15} alebo zvyšok $R^{15}-O-$,

R^{13} predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v arylevej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylevej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka,

R^{15} znamená skupinu R^{16} -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo skupinu R^{16} ,

R^{16} predstavuje šesť- až dvadsaťštyričlenný bicyklický alebo tricyklický zvyšok, ktorý je nasýtený alebo čiastočne nenasýtený a môže takisto obsahovať jeden až štyri rovnaké alebo rôzne heteroatómy vybrané zo skupiny zahŕňajúcej dusík, kyslík a síru, a ktorý môže byť takisto substituovaný jedným alebo viacerými rovnakými alebo rôznymi substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka a oxoskupinu,

R^{21} znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú aryllovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylevej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylevej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú heteroaryllovú skupinu alebo v heteroaryllovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom alkylové zvyšky môžu byť raz alebo viackrát substituované fluórom a zvyšky R^{21} , po kľá' sú prítomné viackrát, môžu byť rovnaké alebo rôzne,

R^{22} predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú aryllovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylevej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylevej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú heteroaryllovú sku-

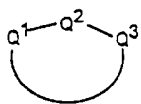
pinu alebo v heteroarylovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom alkylové zvyšky môžu byť raz alebo viackrát substituované fluórom a zvyšky R^{22} , pokiaľ sú prítomné viackrát, môžu byť rovnaké alebo rôzne, R^{28} znamená jeden zo zvyškov R^{21} -, $R^{21}N(R^{21})$ -, $R^{21}C(O)$ -, $R^{22}O-C(O)$ -, $R^{21}N(R^{21})-C(O)$ - alebo $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$ -, R^{29} predstavuje jeden zo zvyškov R^{22} -, $R^{21}N(R^{21})$ -, $R^{21}C(O)$ -, $R^{22}O-C(O)$ -, $R^{21}N(R^{21})-C(O)$ - alebo $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$ -,

symboly b, c, d a f nezávisle od seba majú vždy hodnotu 0 alebo 1, pričom všetky tieto symboly naraz nemôžu mať hodnotu 0 a

symboly e, g a h majú nezávisle od seba vždy hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6,

vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch, ako aj ich fyziologicky prijateľné soli.

3. Heterocyklické zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 a/alebo 2, v ktorých R^1 predstavuje skupinu $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(O)-R^{21}$, $-O-C(O)-OR^{22}$, $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-R^{21}$, $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-C(S)-R^{21}$ alebo $-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ alebo kyanoskupinu, alebo zvyšok prípadne substituovaného päť- až štrnásťčlenného mono- alebo polycyklického nasýteného alebo nenasyteného heterocyklického kruhu všeobecného vzorca



kde

Q^1 znamená skupinu $-C(R^{21})_2$ -, $=C(R^{21})$ - alebo $-N(R^{28})$ -, atóm kyslíka alebo atóm síry,

Q^2 predstavuje skupinu $-S(O)_2$ - alebo $-S(O)_2$ - a

Q^3 znamená skupinu $-C(R^{21})_2$ -, $=C(R^{21})$ - alebo $-N(R^{28})$ -, atóm kyslíka, atóm síry, skupinu $C(R^{21})(-)$ - alebo $-N(-)$ -, pričom tento heterocyklický kruh môže byť na skupinu A naviazaný cez voľnú väzbu skupiny $-C(R^{21})(-)$ - alebo $-N(-)$ - vo význame symbolu Q^3 alebo cez ľubovoľný iný kruhový atóm uhlíka, a pričom v prípade, že je tento heterocyklický kruh naviazaný na kruhový systém obsiahnutý v skupine A, môže byť tento heterocyklický kruh na uvedený kruhový systém v skupine A takisto anelovaný cez dva susediace atómy,

vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch, ako aj ich fyziologicky prijateľné soli.

4. Heterocyklické zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 3, v ktorých R^0 znamená alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v alkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú heteroarylovú skupinu alebo v heteroarylovej časti prípadne

substituovanú heteroarylalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, najmä nesubstituovanú alebo v arylovej časti raz alebo viackrát substituovanú bifenylnymetylovú, naftylmetylovú alebo benzylovú skupinu, vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch, ako aj ich fyziologicky prijateľné soli.

5. Heterocyklické zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1, 3 a 4, v ktorých súčasne

W predstavuje skupinu $R^1-A-CH=C$, v ktorej A znamená fenylénový zvyšok alebo metylénfenylénový zvyšok, alebo W predstavuje skupinu $R^1-A-C(R^{13})$, v ktorej A znamená dvojväzbový zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho metylénový, etylénový, trimetylénový, tetrametylénový, pentametylénový, cyklohexylénový, fenylénový, fenylénmetylový, metylénfenylénový alebo metylénfenylmetylovú skupinu,

B znamená dvojväzbový zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho metylénový, etylénový, trimetylénový, tetrametylénový, vinylénový a fenylénový skupinu alebo znamená substituovanú metylénovú alebo etylénovú skupinu,

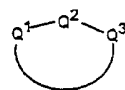
E znamená skupinu $R^{10}CO$,

R predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo benzylovú skupinu,

R^0 znamená alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka alebo v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti,

R^1 predstavuje skupinu

$-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(O)-R^{21}$, $-O-C(O)-OR^{22}$, $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-R^{21}$, $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-C(S)-R^{21}$ alebo $-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, alebo kyanoskupinu, alebo zvyšok prípadne substituovaného päť- až štrnásťčlenného mono- alebo polycyklického nasýteného alebo nenasyteného heterocyklického kruhu všeobecného vzorca



kde

Q^1 znamená skupinu $-C(R^{21})_2$ -, $=C(R^{21})$ - alebo $-N(R^{28})$ -, atóm kyslíka alebo atóm síry,

Q^2 predstavuje skupinu $-S(O)_2$ - alebo $-S(O)_2$ - a

Q^3 znamená skupinu $-C(R^{21})_2$ -, $=C(R^{21})$ - alebo $-N(R^{28})$ -, atóm kyslíka, atóm síry, skupinu $C(R^{21})(-)$ - alebo $-N(-)$ -, pričom tento heterocyklický kruh môže byť na skupinu A naviazaný cez voľnú väzbu skupiny $-C(R^{21})(-)$ - alebo $-N(-)$ - vo význame symbolu Q^3 alebo cez ľubovoľný iný kruhový atóm uhlíka, a pričom v prípade, že je tento heterocyklický kruh naviazaný na kruhový systém obsiahnutý v skupine A, môže byť tento heterocyklický kruh na uvedený kruhový systém v skupine A takisto anelovaný cez dva susediace atómy,

R^2 predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka,

R^3 znamená alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami

uhlíka, arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, alkinyllovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, pyridylovú skupinu, skupinu $R^{11}NH$, R^4CO , $COOR^4$, $CONHR^4$, $CSNHR^4$, $COOR^{15}$ alebo $CONHR^{15}$ a

symboly $\underline{e}$, $\underline{g}$ a $\underline{h}$ nezávisle od seba majú vždy hodnotu 0, 1, 2 alebo 3,

vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch, ako aj ich fyziologicky prijateľné soli.

6. Heterocyklické zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 5, v ktorých W predstavuje skupinu $R^1-A-C(R^{13})$, a

R^{13} znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka,

vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch, ako aj ich fyziologicky prijateľné soli.

7. Heterocyklické zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 a 3 až 6, v ktorých

R^3 predstavuje prípadne substituovanú aryllovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, skupinu $COOR^4$, skupinu $R^{11}NH$ alebo skupinu $CONHR^4$, pričom zvyšok $-NHR^4$ znamená zvyšok α -aminokyseliny, jej α -aminoalkylamidu s 2 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, jej alkylesteru s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, jej arylalkylesteru so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo jej derivátu, v ktorom je karboxylová skupina prevedená na skupinu Het-CO, najmä zvyšok α -aminokyseliny valínu, lyzínu, fenyglycínu, fenylyalanínu alebo tryptofanu, alebo jej alkylesteru s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, jej arylalkylesteru so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo jej Het-CO-derivátu,

vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch, ako aj ich fyziologicky prijateľné soli.

8. Heterocyklické zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 a 3 až 7, v ktorých súčasne

W predstavuje skupinu $R^1-A-C(R^{13})$,

Y znamená karbonylovú skupinu,

Z predstavuje skupinu $N(R^6)$,

A znamená etylénovú, trimetylénovú, tetrametylénovú, pentametylénovú, cyklohexylénovú, fenylénovú, fenylénmetylénovú, metylénfenyllovú alebo metylénfenylmetylénovú skupinu,

B znamená nesubstituovaný alebo substituovaný metylénový zvyšok,

D predstavuje skupinu $C(R^2)(R^3)$,

E znamená skupinu $R^{10}CO$,

R predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, najmä atóm vodíka, metyllovú alebo etyllovú skupinu,

R^0 znamená alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú aryllovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka alebo v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti,

R^1 predstavuje jeden zo zvyškov $-O-C(O)-R^{21}$, $-O-C(O)-OR^{22}$, $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$ a $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ alebo kyanoskupinu,

R^2 predstavuje atóm vodíka,

R^3 znamená skupinu $CONHR^4$,

R^4 predstavuje metyllovú skupinu, ktorá je substituovaná hydroxykarbonylovou skupinou a zvyškom vybraným zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, fenylovú skupinu a benzylovú skupinu, alebo predstavuje metyllovú skupinu, ktorá je substituovaná alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, výhodne alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti a zvyškom vybraným zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, fenylovú skupinu a benzylovú skupinu, alebo predstavuje metyllovú skupinu, ktorá je substituovaná skupinou Het-CO a zvyškom vybraným zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, fenylovú skupinu a benzylovú skupinu,

R^{10} predstavuje hydroxyskupinu alebo alkoxyskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, výhodne alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

R^{13} predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka alebo benzylovú skupinu, najmä metyllovú skupinu,

symboly $\underline{b}$, $\underline{c}$ a $\underline{d}$ majú vždy hodnotu 1,

symboly $\underline{e}$, $\underline{f}$ a $\underline{g}$ majú vždy hodnotu 0 a

$\underline{h}$ má hodnotu 1 alebo 2, výhodne 1,

vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch, ako aj ich fyziologicky prijateľné soli.

9. Heterocyklické zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1, 3, 4 a 5, v ktorých súčasne

W predstavuje skupinu $R^1-A-CH=C$, v ktorej A znamená fenylový zvyšok alebo metylénfenyllový zvyšok, alebo W predstavuje skupinu $R^1-A-C(R^{13})$, v ktorej A znamená dvojitý zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho metylénovú, etylénovú, trimetylénovú, tetrametylénovú, pentametylénovú, cyklohexylénovú, fenylénovú, fenylénmetylénovú, metylénfenyllovú alebo metylénfenylmetylénovú skupinu,

B znamená dvojitý zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho metylénovú, etylénovú, trimetylénovú, tetrametylénovú, vinylénovú a fenylénovú skupinu alebo znamená substituovanú metylénovú alebo etylénovú skupinu,

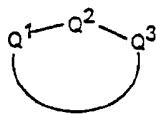
E znamená skupinu $R^{10}CO$,

R predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

R^0 znamená alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú aryllovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka alebo v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti,

R^1 predstavuje skupinu $-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(O)-R^{21}$, $-O-C(O)-OR^{22}$, $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-R^{21}$, $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-C(S)-R^{21}$ alebo $-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ alebo kyanoskupinu, alebo zvyšok prípadne substituovaného päť- až štrnásťčlenného mono- alebo

bo polycyklického nasýteného alebo nenasýteného heterocyklického kruhu všeobecného vzorca



kde

Q^1 znamená skupinu $-C(R^{21})_2-$, $=C(R^{21})-$ alebo $-N(R^{28})-$, atóm kyslíka alebo atóm síry,

Q^2 predstavuje skupinu $-S(O)-$ alebo $-S(O)_2-$ a

Q^3 znamená skupinu $-C(R^{21})_2-$, $=C(R^{21})-$ alebo $-N(R^{28})-$,

atóm kyslíka, atóm síry, skupinu $C(R^{21})(-)$ alebo $-N(-)$, pričom tento heterocyklický kruh môže byť na skupinu A naviazaný cez voľnú väzbu skupiny $-C(R^{21})(-)$ alebo $-N(-)$ vo význame symbolu Q^3 alebo cez ľubovoľný iný kruhový atóm uhlíka, a pričom v prípade, že je tento heterocyklický kruh naviazaný na kruhový systém obsiahnutý v skupine A, môže byť tento heterocyklický kruh na uvedený kruhový systém v skupine A takisto anelovaný cez dva susediace atómy,

R^2 predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka,

R^3 znamená skupinu $CONHR^{15}$ alebo $CONHR^4$, pričom R^4 tu predstavuje nesubstituovanú alebo jedným alebo viacerými arylovými zvyškami vždy so 6 až 14 atómami uhlíka substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka,

R^{15} znamená skupinu R^{16} -alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo skupinu R^{16} , pričom R^{16} predstavuje sedem- až dvanásťčlenný bicyklický alebo tricyklický zvyšok s mostíkom, ktorý je nasýtený alebo čiastočne nenasýtený a môže takisto obsahovať jeden až štyri rovnaké alebo rôzne heteroatómy vybrané zo skupiny zahŕňajúcej dusík, kyslík a síru, a ktorý môže byť takisto substituovaný jedným alebo viacerými rovnakými alebo rôznymi substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka a oxoskupinu, a R^{15} najmä znamená adamantylový alebo adamantylmetylový zvyšok,

symboly e, g a h nezávisle od seba majú vždy hodnotu 0, 1, 2 alebo 3 a

symboly b, c a d majú vždy hodnotu 1,

vo všetkých ich stereoisomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch, ako aj ich fyziologicky prijateľné soli.

10. Heterocyklické zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1, 3, 4, 5, 6 a 9, v ktorých súčasne

W predstavuje skupinu $R^1-A-C(R^{13})$,

Y znamená karbonylovú skupinu,

Z predstavuje skupinu $N(R^0)$,

A znamená etylénovú, trimetylénovú, tetrametylénovú, pentametylénovú, cyklohexylénovú, fenylénovú, fenylénmetylovú, metylénfenyllovú alebo metylénfenylmetylovú skupinu,

B znamená nesubstituovaný alebo substituovaný metylénový zvyšok,

D predstavuje skupinu $C(R^2)(R^3)$,

E znamená skupinu $R^{10}CO$,

R predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, najmä atóm vodíka, metyllovú alebo etylovú skupinu,

R^0 znamená alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka alebo v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú

skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti,

R^1 predstavuje jeden zo zvyškov $-O-C(O)-R^{21}$, $-O-C(O)-OR^{22}$, $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$ a $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ alebo kyanoskupinu,

R^2 predstavuje atóm vodíka,

R^3 znamená skupinu $CONHR^{15}$ alebo $CONHR^4$, pričom R^4

tu predstavuje nesubstituovanú alebo jedným, alebo viacerými arylovými zvyškami vždy so 6 až 10 atómami uhlíka substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

R^{10} predstavuje hydroxyskupinu alebo alkoxyskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, výhodne alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

R^{13} predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka alebo benzylovú skupinu, najmä metylovú skupinu,

R^{15} znamená adamantylový alebo adamantylmetylový zvyšok,

symboly b, c a d majú vždy hodnotu 1,

symboly e, f a g majú vždy hodnotu 0 a

h má hodnotu 1 alebo 2, výhodne 1,

vo všetkých ich stereoisomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch, ako aj ich fyziologicky prijateľné soli.

11. Heterocyklické zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 a 3 až 6, v ktorých súčasne

W predstavuje skupinu $R^1-A-C(R^{13})$,

Y znamená karbonylovú skupinu,

Z predstavuje skupinu $N(R^0)$,

A znamená etylénovú, trimetylénovú, tetrametylénovú, pentametylénovú, cyklohexylénovú, fenylénovú, fenylénmetylovú, metylénfenyllovú alebo metylénfenylmetylovú skupinu,

B znamená nesubstituovaný alebo substituovaný metylénový alebo etylénový zvyšok,

D predstavuje skupinu $C(R^2)(R^3)$,

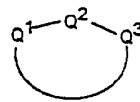
E znamená skupinu $R^{10}CO$,

R predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, najmä atóm vodíka, metyllovú alebo etylovú skupinu,

R^0 znamená alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka alebo v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti,

R^1 predstavuje skupinu $-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(O)-R^{21}$, $-O-C(O)-OR^{22}$, $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-R^{21}$, $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-C(S)-R^{21}$ alebo $-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$

alebo kyanoskupinu, alebo zvyšok prípadne substituovaného päť- až štrnásťčlenného mono- alebo polycyklického nasýteného alebo nenasýteného heterocyklického kruhu všeobecného vzorca



kde

Q^1 znamená skupinu $-C(R^{21})_2$, $=C(R^{21})$ - alebo $-N(R^{28})$ -, atóm kyslíka alebo atóm síry,
 Q^2 predstavuje skupinu $-S(O)_2$ - alebo $-S(O)_2$ - a
 Q^3 znamená skupinu $-C(R^{21})_2$, $=C(R^{21})$ - alebo $-N(R^{28})$ -, atóm kyslíka, atóm síry, skupinu $C(R^{21})(-)$ - alebo $-N(-)$ -, pričom tento heterocyklický kruh môže byť na skupinu A naviazaný cez voľnú väzbu skupiny $-C(R^{21})(-)$ - alebo $-N(-)$ - vo význame symbolu Q^3 alebo cez ľubovoľný iný kruhový atóm uhlíka, a pričom v prípade, že je tento heterocyklický kruh naviazaný na kruhový systém obsiahnutý v skupine A, môže byť tento heterocyklický kruh na uvedený kruhový systém v skupine A takisto anelovaný cez dva susediace atómy,

R^2 predstavuje atóm vodíka,

R^3 znamená nesubstituovanú fenylovú alebo naftylovú skupinu, fenylovú alebo naftylovú skupinu, ktorá je substituovaná jedným, dvoma alebo tromi rovnakými alebo rôznymi zvyškami vybranými zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, hydroxy skupinu, atómy halogénov, trifluórmetylóvu skupinu, nitroskupinu, metyléndioxyskupinu, etyléndioxyskupinu, hydroxykarbonylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, aminokarbonylovú skupinu, kyanoskupinu, fenylovú skupinu, fenoxyskupinu a benzyloxyskupinu, alebo znamená pyridylóvu skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka, alkinylóvu skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka alebo cykloalkylovú skupinu s 5 až 6 atómami uhlíka, a najmä R^3 znamená nesubstituovanú alebo substituovanú fenylovú alebo naftylovú skupinu,

R^{10} predstavuje hydroxyskupinu alebo alkoxy skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, najmä alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, a výhodne R^{10} predstavuje zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, metoxyskupinu, etoxyskupinu, propoxyskupinu a izopropoxyskupinu,

R^{13} predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka alebo benzylovú skupinu, najmä metylóvu skupinu, symboly b, c a d majú vždy hodnotu 1, symboly e, f a g majú vždy hodnotu 0 a h má hodnotu 1 alebo 2, výhodne 1, vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch, ako aj ich fyziologicky prijateľné soli.

12. Heterocyklické zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 a 3 až 6, v ktorých súčasne

W predstavuje skupinu $R^1-A-C(R^{13})$,

Y znamená karbonylovú skupinu,

Z predstavuje skupinu $N(R^0)$,

A znamená etylénovú, trimetylénovú, tetrametylénovú, pentametylénovú, cyklohexylénovú, fenylénovú, fenylénmetylóvu, metylénfenylóvu alebo metylénfenylmetylóvu skupinu,

B znamená nesubstituovanú alebo substituovanú metylénový alebo etylénový zvyšok,

D predstavuje skupinu $C(R^2)(R^3)$,

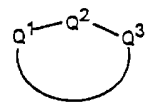
E znamená skupinu $R^{10}CO$,

R predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, najmä atóm vodíka, metylóvu alebo etylóvu skupinu,

R^0 znamená alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylóvu skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka alebo v aryllovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú

skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v aryllovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti,

R^1 predstavuje skupinu $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(O)-R^{21}$, $-O-C(O)-OR^{22}$, $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-R^{21}$, $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-C(S)-R^{21}$ alebo $-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ alebo kyanoskupinu, alebo zvyšok prípadne substituovaného päť- až štrnásťčlenného mono- alebo polycyklického nasýteného alebo nenásýteného heterocyklického kruhu všeobecného vzorca



kde

Q^1 znamená skupinu $-C(R^{21})_2$, $=C(R^{21})$ - alebo $-N(R^{28})$ -, atóm kyslíka alebo atóm síry,

Q^2 predstavuje skupinu $-S(O)_2$ - alebo $-S(O)_2$ - a

Q^3 znamená skupinu $-C(R^{21})_2$, $=C(R^{21})$ - alebo $-N(R^{28})$ -, atóm kyslíka, atóm síry, skupinu $C(R^{21})(-)$ - alebo $-N(-)$ -, pričom tento heterocyklický kruh môže byť na skupinu A naviazaný cez voľnú väzbu skupiny $-C(R^{21})(-)$ - alebo $-N(-)$ - vo význame symbolu Q^3 alebo cez ľubovoľný iný kruhový atóm uhlíka, a pričom v prípade, že je tento heterocyklický kruh naviazaný na kruhový systém obsiahnutý v skupine A, môže byť tento heterocyklický kruh na uvedený kruhový systém v skupine A takisto anelovaný cez dva susediace atómy,

R^2 predstavuje atóm vodíka,

R^3 znamená skupinu $R^{11}NH$,

R^{10} predstavuje hydroxyskupinu alebo alkoxy skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, najmä alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, a výhodne R^{10} predstavuje zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, metoxyskupinu, etoxyskupinu, propoxyskupinu a izopropoxyskupinu,

R^{13} predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka alebo benzylovú skupinu, najmä metylóvu skupinu,

symboly b, c, d a e majú vždy hodnotu 1,

symboly f a g majú vždy hodnotu 0 a

h má hodnotu 0,

vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch, ako aj ich fyziologicky prijateľné soli.

13. Heterocyklické zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1, 3, 4, 5, 6 a 12, v ktorých

R^{11} znamená skupinu, R^{12a} , $R^{12a}-CO$, $R^{12a}-O-CO$, $R^{12b}-CO$, $R^{12b}-CS$ alebo $R^{12a}-S(O)_2$,

R^{12a} predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, alkinylóvu skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú arylóvu skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v aryllovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v aryllovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú heteroarylóvu skupinu, v heteroaryllovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylo-

vú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo zvyšok R^{15} , a

R^{12b} znamená skupinu $R^{12a}-NH$,

vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch, ako aj ich fyziologicky prijateľné soli.

14. Heterocyklické zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 a 2 až 13, v ktorých substituovaný metylénový zvyšok alebo substituovaný etylénový zvyšok vo význame symbolu B nesie ako substituenty zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, alkenylové skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, alkinyllové skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylové skupiny s 3 až 8 atómami uhlíka, najmä cykloalkylové skupiny s 5 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylalkylové skupiny s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, najmä cykloalkylalkylové skupiny s 5 až 6 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituované arylové skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituované arylalkylové skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituované heteroarylové skupiny a v heteroarylovej časti prípadne substituované heteroarylalkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti, vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch, ako aj ich fyziologicky prijateľné soli.

15. Heterocyklické zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 a 2 až 14, v ktorých

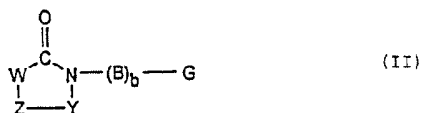
B predstavuje nesubstituovaný metylénový zvyšok alebo metylénový zvyšok substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 8 atómami uhlíka,

vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch, ako aj ich fyziologicky prijateľné soli.

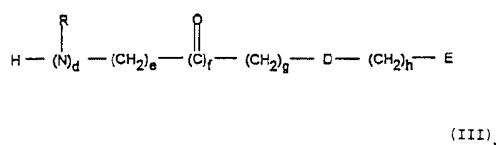
16. Heterocyklické zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 15, v ktorých R^1 predstavuje jeden zo zvyškov $-O-C(O)-R^{21}$, $-O-C(O)-OR^{22}$, $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$ a $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ alebo kyanoskupinu

vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch, ako aj ich fyziologicky prijateľné soli.

17. Spôsob prípravy heterocyklických zlúčenín všeobecného vzorca (I) podľa jedného alebo viacerých z nárokov 1 až 16, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa vykoná kondenzácia zlúčeniny všeobecného vzorca (II)



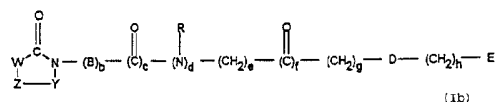
so zlúčeninou všeobecného vzorca (III)



kde majú symboly W, Y, Z, B, D, E, R ako aj $\underline{b}$, $\underline{d}$, $\underline{e}$, $\underline{f}$, $\underline{g}$ a $\underline{h}$ významy definované v nárokoch 1 až 16 a G predstavuje

hydroxykarbonylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, aktivovaný derivát karboxylovej kyseliny, ako chlorid kyseliny, aktívny ester alebo zmesový anhydrid, alebo izokyanatoskupinu.

18. Heterocyklické zlúčeniny všeobecného vzorca (Ib)



v ktorom

W predstavuje skupinu $R^1-A-C(R^{13})$ alebo $R^1-A-CH=C$, Y znamená karbonylovú, tiokarbonylovú alebo metylénovú skupinu,

Z predstavuje skupinu $N(R^0)$, atóm kyslíka, atóm síry alebo metylénovú skupinu,

A znamená dvojväzbový zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho alkylenové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylenové skupiny s 3 až 12 atómami uhlíka, alkylen-cykloalkylové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylenovej časti a 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, fenylenovú skupinu, fenylenalkylové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkylenfenylové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylenovej časti, alkylenfenylalkylové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylenovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a fenylenalkenyllové skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka v alkenylovej časti, alebo dvojväzbový zvyšok päť- alebo šesťčlenného nasýteného alebo nenasýteného kruhu, ktorý môže obsahovať 1 alebo 2 atómy dusíka a môže byť raz alebo dvakrát substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka alebo dvojitou väzbou naviazaným kyslíkom alebo sírou, alebo predstavuje priamu väzbu,

B znamená dvojväzbový zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho alkylenové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylenové skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, fenylenovú skupinu, fenylenalkylové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti a alkylenfenylové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylenovej časti, pričom dvojväzbový alkylenový zvyšok s 1 až 6 atómami uhlíka môže byť nesubstituovaný alebo substituovaný zvyškom vybraným zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, alkenylové skupiny s 2 až 8 atómami uhlíka, alkinyllové skupiny s 2 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylové skupiny s 3 až 10 atómami uhlíka, cykloalkylalkylové skupiny s 3 až 10 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituované arylové skupiny so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti prípadne substituované arylalkylové skupiny so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituované heteroarylové skupiny a v heteroarylovej časti prípadne substituované heteroarylalkylové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti,

D predstavuje skupinu $C(R^2)(R^3)$, $N(R^3)$ alebo $CH=C(R^3)$,

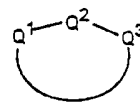
E znamená tetrazolylovú skupinu, skupinu $(R^8O)_2P(O)$, $HOS(O)_2$, $R^9NHS(O)_2$ alebo $R^{10}CO$,

R predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú heteroarylovú skupinu alebo v heteroarylovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylovú skupinu s 1

až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom alkylové zvyšky môžu byť raz alebo viackrát substituované fluórom, R^0 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, bicykloalkylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka, bicykloalkylalkylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka v bicykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, tricykloalkylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka, tricykloalkylalkylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka v tricykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú heteroarylovú skupinu v heteroarylovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu CHO, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylkarbonylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, cykloalkylalkylkarbonylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, bicykloalkylkarbonylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka v bicykloalkylovej časti, bicykloalkylalkylkarbonylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka v bicykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, tricykloalkylkarbonylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka v tricykloalkylovej časti, tricykloalkylalkylkarbonylovú skupinu so 6 až 12 atómami uhlíka v tricykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú arylalkylkarbonylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylkarbonylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú heteroarylkarbonylovú skupinu, v heteroarylovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylkarbonylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu alkyl- $S(O)_n$ s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu cykloalkyl- $S(O)_n$ s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, skupinu cykloalkylalkyl- $S(O)_n$ s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu bicykloalkyl- $S(O)_n$ so 6 až 12 atómami uhlíka v bicykloalkylovej časti, skupinu bicykloalkylalkyl- $S(O)_n$ so 6 až 12 atómami uhlíka v bicykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupinu tricykloalkyl- $S(O)_n$ so 6 až 12 atómami uhlíka v tricykloalkylovej časti, skupinu tricykloalkylalkyl- $S(O)_n$ so 6 až 12 atómami uhlíka v tricykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú skupinu aryl- $S(O)_n$ so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti, v arylovej časti prípadne substituovanú skupinu arylalkyl- $S(O)_n$ so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú skupinu heteroaryl- $S(O)_n$ alebo v heteroarylovej časti prípadne substituovanú skupinu heteroarylalkyl- $S(O)_n$ s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom n má hodnotu 1 alebo 2,

R^1 predstavuje skupinu $-S-R^{21}$, $-S-S-R^{21}$, $-S(O)-R^{22}$, $-S(O)_2-R^{22}$, $-S-OR^{21}$, $-S(O)-OR^{21}$, $-S(O)_2-OR^{21}$, $-S-N(R^{21})-R^{28}$, $-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-S-C(O)-R^{21}$, $-S-C(O)-OR^{22}$, $-S-C(S)-SR^{22}$, $-S-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-S-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(O)-R^{21}$, $-O-C(S)-R^{21}$, $-O-C(O)-OR^{22}$, $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-OR^{21}$, $-O-S(O)-OR^{21}$, $-O-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-R^{22}$, $-O-S(O)-R^{22}$, $-O-P(O)(OR^{21})_2$,

$-O-P(O)(OR^{21})-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-P(O)(N(R^{21})-R^{28})_2$, $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(O)-SR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-SR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-R^{21}$, $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-P(O)(OR^{21})_2$, $-N(R^{28})-P(O)(OR^{21})-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-P(O)(N(R^{21})-R^{28})_2$, $-N(R^{28})-P(O)(R^{22})-OR^{21}$, $-N(R^{28})-P(O)(R^{22})-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-P(O)(R^{22})_2$, $-P(O)(OR^{21})_2$, $-P(O)(OR^{21})-N(R^{21})-R^{28}$, $-P(O)(N(R^{21})-R^{28})_2$, $-P(O)(R^{22})-OR^{21}$, $-P(O)(R^{22})-N(R^{21})-R^{28}$, $-P(O)(R^{22})_2$, $-C(S)-R^{21}$, $-C(S)-SR^{21}$, $-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, kyanoskupinu, atóm halogénu, nitroskupinu alebo metyléndioxyskupinu, alebo zvyšok prípadne substituovaného päť- až štrnásťčlenného mono- alebo polycyklického nasýteného alebo nenásýteného heterocyklického kruhu všeobecného vzorca



kde

Q^1 znamená skupinu $-C(R^{21})_2-$, $=C(R^{21})-$ alebo $-N(R^{28})-$, atóm kyslíka alebo atóm síry,

Q^2 predstavuje skupinu $-S(O)-$ alebo $-S(O)_2-$ a

Q^3 znamená skupinu $-C(R^{21})_2-$, $=C(R^{21})-$ alebo $-N(R^{28})-$, atóm kyslíka, atóm síry, skupinu $C(R^{21})(-)$ alebo $-N(-)$, pričom tento heterocyklický kruh môže byť na skupinu A naviazaný cez voľnú väzbu skupiny $-C(R^{21})(-)$ alebo $-N(-)$ vo význame symbolu Q^3 alebo cez ľubovoľný iný kruhový atóm uhlíka, a pričom v prípade, že je tento heterocyklický kruh naviazaný na kruhový systém obsiahnutý v skupine A, môže byť tento heterocyklický kruh na uvedený kruhový systém v skupine A takisto anelovaný cez dva susediace atómy,

R^2 predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka,

R^3 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, alkenylkarbonylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka v alkenylovej časti, alkenylkarbonylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka v alkenylovej časti, pyridylovú skupinu, skupinu $R^{11}NH$, R^4CO , $COOR^4$, $CON(CH_3)R^4$, $CONHR^4$, $CSNHR^4$, $COOR^{15}$, $CON(CH_3)R^{15}$ alebo $CONHR^{15}$,

R^4 predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 28 atómami uhlíka, ktorá môže byť prípadne raz alebo viackrát substituovaná rovnakými alebo rôznymi zvyškami vybranými zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, hydroxykarbonylovú skupinu, aminokarbonylovú skupinu, mono- a di(alkyl)aminokarbonylové skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, aminoalkylaminokarbonylové skupiny s 2 až 18 atómami uhlíka v alkylovej časti, aminoalkylfenylalkylaminokarbonylové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkylkarbonylaminoalkylfenylalkylaminokarbonylové skupiny s 1 až

18 atómami uhlíka v prvej alkylovej časti a vždy 1 až 3 atómy uhlíka v druhej a tretej alkylovej časti, alkylkarbonyl-aminoalkylaminokarbonylové skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka v prvej alkylovej časti a 2 až 18 atómami uhlíka v druhej alkylovej časti, arylalkoxykarbonylové skupiny so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, ktoré môžu byť v arylovej časti takisto substituované, aminoskupinu, merkaptoskupinu, alkoxykupiny s 1 až 18 atómami uhlíka, alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, skupiny Het-CO, prípadne substituované cykloalkylové skupiny s 3 až 8 atómami uhlíka, skupiny $\text{HOS(O)}_2\text{-alkyl}$ s 1 až 3 atómami uhlíka, skupiny $\text{R}^9\text{NHS(O)}_2\text{-alkyl}$ s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, skupiny $(\text{R}^8\text{O})_2\text{P(O)-alkyl}$ s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, tetrazolylalkylové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka v alkylovej časti, atómy halogénov, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu a zvyšky R^5 ,

R^5 znamená prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, zvyšok mono- alebo bicyckického päť- až dvanásťčlenného heterocyckického kruhu, ktorý môže byť aromatický, čiastočne hydrogenovaný alebo celkom hydrogenovaný a môže obsahovať jeden, dva alebo tri rovnaké alebo rôzne heteroatómy vybrané zo skupiny zahŕňajúcej dusík, kyslík a síru, zvyšok R^6 alebo zvyšok $\text{R}^6\text{CO-}$, pričom arylový zvyšok a nezávisle od neho heterocyckický zvyšok môžu byť raz alebo viackrát substituované rovnakými alebo rôznymi zvyškami vybranými zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 18 atómami uhlíka, alkoxykupiny s 1 až 18 atómami uhlíka, atómy halogénov, nitroskupinu, aminoskupinu a trifluórmetylovú skupinu,

R^6 predstavuje skupinu $\text{R}^7\text{R}^8\text{N}$, R^7O alebo R^7S , alebo postranný reťazec aminokyseliny, zvyšok prirodzenej alebo neprirodzenej aminokyseliny, iminokyseliny, azaaminokyseliny, ktorá je prípadne N-alkylovaná skupinou s 1 až 8 atómami uhlíka alebo N-arylalkylovaná skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, alebo dipeptidu, pričom uvedený zvyšok môže byť v arylovej časti taktiež substituovaný a/alebo môže byť v ňom peptidová väzba redukovaná na skupinu $\text{-NH-CH}_2\text{-}$, alebo ester, alebo amid uvedených zvyškov, pričom namiesto voľných funkčných skupín môžu byť prípadne prítomné atómy vodíka alebo hydroxymetylové skupiny a/alebo pričom voľné funkčné skupiny môžu byť chránené chrániacimi skupinami obvyklými v chémii peptidov,

R^7 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, arylkarbonylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti, arylalkylkarbonylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, alebo arylalkylalkoxykarbonylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 18 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom alkylové skupiny môžu byť prípadne substituované aminoskupinou a/alebo pričom arylové zvyšky môžu byť raz alebo viackrát, najmä raz, substituované rovnakými alebo rôznymi zvyškami vybranými zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, alkoxykupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, atómy halogénov, nitroskupinu, aminoskupinu a trifluórmetylovú skupinu, alebo znamená

zvyšok prirodzenej alebo neprirodzenej aminokyseliny, iminokyseliny, azaaminokyseliny, ktorá je prípadne N-alkylovaná skupinou s 1 až 8 atómami uhlíka alebo N-arylalkylovaná skupinou so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, alebo dipeptidu, pričom uvedený zvyšok môže byť v arylovej časti taktiež substituovaný a/alebo v ňom môže byť peptidová väzba redukovaná na skupinu $\text{-NH-CH}_2\text{-}$,

R^8 predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka alebo arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, ktorá môže byť v arylovej časti tiež substituovaná,

R^9 znamená atóm vodíka, aminokarbonylovú skupinu, alkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylaminokarbonylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, prípadne substituovanú arylaminokarbonylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti, alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka,

R^{10} predstavuje hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, arylalkoxykupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, ktorá môže byť v arylovej časti tiež substituovaná, prípadne substituovanú aryloxykupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, aminoskupinu alebo mono- alebo di(alkyl)-amino skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, R^{11} znamená atóm vodíka, skupinu R^{12a} , $\text{R}^{12a}\text{-CO}$, H-CO , $\text{R}^{12a}\text{-O-CO}$, $\text{R}^{12b}\text{-CO}$, $\text{R}^{12b}\text{-CS}$, $\text{R}^{12a}\text{-S(O)}_2$ alebo $\text{R}^{12b}\text{-S(O)}_2$, R^{12a} predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, alkinylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú heteroarylovú skupinu, v heteroarylovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo zvyšok R^{15} ,

R^{12b} znamená aminoskupinu, di(alkyl)amino skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo skupinu $\text{R}^{12a}\text{-NH}$,

R^{13} predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka alebo cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti,

R^{15} znamená skupinu $\text{R}^{16}\text{-alkyl}$ s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo skupinu R^{16} ,

R^{16} predstavuje šesť- až dvadsaťštyričlenný bicyckický alebo tricyckický zvyšok, ktorý je nasýtený alebo čiastočne nenасыtený a môže takisto obsahovať jeden, dva, tri alebo štyri rovnaké alebo rôzne heteroatómy vybrané zo skupiny zahŕňajúcej dusík, kyslík a síru, a ktorý môže byť takisto substituovaný jedným alebo viacerými rovnakými alebo rôznymi substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka a oxoskupinu,

R^{21} znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú heteroarylovú skupinu alebo v heteroarylovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom alkylové zvyšky môžu byť raz alebo viackrát substituované fluórom a zvyšky R^{21} , pokiaľ sú prítomné viackrát, môžu byť rovnaké alebo rôzne, R^{22} predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú heteroarylovú skupinu alebo v heteroarylovej časti prípadne substituovanú heteroarylalkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, pričom alkylové zvyšky môžu byť raz alebo viackrát substituované fluórom a zvyšky R^{22} , pokiaľ sú prítomné viackrát, môžu byť rovnaké alebo rôzne, R^{28} znamená jeden zo zvyškov R^{21} -, $R^{21}N(R^{21})$ -, $R^{21}C(O)$ -, $R^{22}O-C(O)$ -, $R^{21}N(R^{21})-C(O)$ - alebo $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$ -, R^{29} predstavuje jeden zo zvyškov R^{22} -, $R^{21}N(R^{21})$ -, $R^{21}C(O)$ -, $R^{22}O-C(O)$ -, $R^{21}N(R^{21})-C(O)$ - alebo $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$ -.

Het znamená cez atóm dusíka naviazaný zvyšok päť- až desaťčlenného monocyklického alebo polycyklického heterocyklu, ktorý môže byť aromatický alebo čiastočne nenasýtený alebo nasýtený, môže obsahovať jeden, dva, tri alebo štyri rovnaké alebo rôzne ďalšie kruhové heteroatómy vybrané zo skupiny zahŕňajúcej kyslík, dusík a síru, a ktorý môže byť na atómoch uhlíka a na ďalších kruhových atómoch dusíka prípadne substituovaný, pričom na ďalších kruhových atómoch dusíka môžu byť ako substituenty prítomné rovnaké alebo rôzne zvyšky R^h , R^hCO alebo R^hO-CO , kde

R^h predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka alebo v arylovej časti prípadne substituovanú arylalkylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti, symboly b, c, d a f nezávisle od seba majú vždy hodnotu 0 alebo 1, pričom všetky tieto symboly naraz nemôžu mať hodnotu 0 a symboly e, g a h majú nezávisle od seba vždy hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6,

vo všetkých svojich stereoizomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch, ako aj ich fyziologicky prijateľné soli, na použitie ako liečivo.

19. Heterocyklické zlúčeniny všeobecného vzorca (Ib) podľa nároku 18 a/alebo ich fyziologicky prijateľné soli na použitie ako prostriedok na inhibíciu zápalov.

20. Použitie heterocyklických zlúčenín všeobecného vzorca (Ib) podľa nároku 18 a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí na prípravu liečiva na liečenie alebo profylaxiu ochorení, pri ktorých má adhézia leukocytov a/alebo migrácia leukocytov nežiaduci rozsah, alebo ochorení, pri ktorých majú úlohu adhézne procesy závislé na VLA-4.

21. Použitie heterocyklických zlúčenín všeobecného vzorca (Ib) podľa nároku 18 a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí na prípravu liečiva na liečenie alebo profylaxiu reumatickej artritídy, zápalového ochorenia čriev, systémového lupus erythematosus, zápalových ochorení centrálného nervového systému, astmy, alergií, kardiovaskulárnych ochorení, arteriosklerózy, restenózy alebo diabetes, na zabránenie poškodenia transplantovaných orgánov, na zabránenie rastu nádorov alebo metastázovania nádorov, na terapiu malárie alebo inhibíciu zápalov.

22. Heterocyklické zlúčeniny všeobecného vzorca (Ib) podľa nároku 18 a/alebo ich fyziologicky prijateľné soli na použitie na liečenie alebo profylaxiu ochorení, pri ktorých má adhézia leukocytov a/alebo migrácia leukocytov nežiaduci rozsah, alebo ochorení, pri ktorých majú úlohu adhézne procesy závislé od VLA-4.

23. Heterocyklické zlúčeniny všeobecného vzorca (Ib) podľa nároku 18 a/alebo ich fyziologicky prijateľné soli na použitie na liečenie alebo profylaxiu reumatickej artritídy, zápalového ochorenia čriev, systémového lupus erythematosus, zápalových ochorení centrálného nervového systému, astmy, alergií, kardiovaskulárnych ochorení, arteriosklerózy, restenózy alebo diabetes, na zabránenie poškodenia transplantovaných orgánov, na zabránenie rastu nádorov alebo metastázovania nádorov, na terapiu malárie alebo inhibíciu zápalov.

24. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že okrem farmaceuticky neškodných nosných látok a/alebo pomocných látok obsahuje jednu alebo viac heterocyklických zlúčenín všeobecného vzorca (Ib) podľa nároku 18 a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí.

Koniec dokumentu
