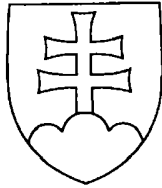


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(11), (21) Číslo dokumentu:

590-2003

- (22) Dátum podania prihlášky: **30. 10. 2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **00124817.8**
00/244 606
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **1. 11. 2000**
14. 11. 2000
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **EP, US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **5. 8. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **8/2003**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP01/12526**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO02/41910**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

A61K 38/00

- (71) Prihlasovateľ: **Merck Patent GmbH, Darmstadt, DE;**
(72) Pôvodca: **Bender Hans-Markus, Ostermünchen, DE;**
Haunschild Jutta, München, DE;
Wiesner Matthias, Mainz, DE;
Lang Ulrich, Heppenheim, DE;
Friedlander Martin, Del Mar, CA, US;
(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob ošetrovania očných chorôb a prostriedky na toto ošetrovanie**

- (57) Anotácia:
Použitie $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ inhibítora na prípravu liečiva pre profylaxiu a/alebo očných chorôb pochádzajúcich z angiogenézy v oku, pričom sa liek injektuje do sklérovej vrstvy oka cez lokáciu vonkajšieho povrchu skléra, ktorý prekrýva sietnicové tkanivo.

Spôsob ošetrovania očných chorôb a prostriedky pre toto
ošetrovanie

Oblasť techniky

Vynález sa obecné týka odboru lekárstva a zvlášť sa týka spôsobov a prostriedkov k liečeniu očných chorôb za použitia antagonistov integrínových receptorov $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$. Zvlášť sa vynález týka spôsobu a prostriedkov k liečeniu očných chorôb za použitia antagonistov integrínových receptorov $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$, pričom sa prostriedky podávajú injekciami do očnej skléry.

Doterajší stav techniky

Integríny sú trieda celulórných receptorov, o ktorých je známe, že vážia extracelulárne matricové proteíny a tým sprostredkovávajú vzájomné pôsobenie bunka-bunka a bunka-extracelulárna matrica, čo sa obecné označuje ako adhézne príhody. Integrínové receptory vytvárajú rodinu proteínov cez membrány so zdieľanými štruktúrnymi charakteristikami glykoproteínových heterodimérnych komplexov vytvorených α a β podjednotkami.

O jednej triede receptorov, o vitronektínovom receptore, pomenovanej podľa jeho prednostného viazania vitronektínu, je známe, že sa týka troch rôznych integrínov, označených $\alpha_v\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$ a $\alpha_v\beta_5$ (Horton, Int. J. Exp. Pathol. 71, str. 741 až 759, 1990). Integrín $\alpha_v\beta_1$ viaže fibronektín a vitronektín, $\alpha_v\beta_3$ viaže

veľa rozmanitých ligandov vrátane fibrínu, fibrinogénu, laminínu, trombospondínu, vitronektínu, von Nillebrandovho faktora, osteospontínu a kostného sialoproteínu. Integrín $\alpha_v\beta_5$ viaže vitronektín. Špecifické roly bunkovej adhézie, ktoré majú tieto integríny vo veľa bunkových interakciách vo tkanivách, sa stále skúmajú, je však zrejmé, že existujú rôzne integríny s rôznymi biologickými funkciami.

Jedným významným poznávacím miestom v ligande pre početné integríny je tripeptidová sekvencia arginín-glycín-kyselina asparágová (RGD). RGD je vo všetkých zhora uvedených ligandoch pre vitronektínové receptorové integríny. Poznávacie miesto RGD môže byť zviditeľnené polypeptidmi ("peptidmi"), ktoré obsahujú sekvenciu RGD a tiež RGD peptidy sú známymi inhibítormi integrínových funkcií.

Integrínové inhibítory, obsahujúce RGD sekvencie, sú popísané napríklad v európskom patentovom spise číslo EP 0 770622 A2. Popísané zlúčeniny inhibujú obzvlášť interakcie integrínových receptorov β_3 a/alebo β_{5s} ligandmi a sú zvlášť aktívne v prípade integrínov $\alpha_v\beta_3$ a $\alpha_{II}\beta_3$, avšak tiež voči receptorom $\alpha_v\beta_1$, $\alpha_v\beta_6$ a $\alpha_v\beta_8$. Toto pôsobenie možno doložiť napríklad spôsobom, ktorý opísal J.W. Smith a kol. (J. Biol. Chem. 265, str. 12267 až 12271, 1990). Okrem toho majú zlúčeniny protizápalový účinok.

Na báze integrínových inhibítorov obsahujúcich sekvencie RGD sa stal dostupný rad antagonistov bez sekvencie RGD. Inhibítory integrínu bez sekvencie RGD sú popísané v patentových spisoch, napríklad WO 96/00730 A1, WO 96/18602 A1, WO 97/37655 A1, WO 97/06791 A1, WO 97/45137 A1, WO 97/23451A1, WO 97/23480 A1, WO 97/44333 A1, WO 98/00395 A1, WO 98/14192 A1, WO 98/ 30542 A1, WO 99/11626 A1, WO 99/15178 A1, WO 99/15508 A1, WO 99/26945 A1, WO 99/44994 A1, WO 99/45927 A1,

WO 99/50249 A2, WO 00/03973 A1, WO 00/09143 A1, WO 00/09503 A1, WO 00/33838 A1.

Nemecký patentový spis číslo DE 1970540 A1 popisuje bicyklické aromatické aminokyseliny pôsobiace ako inhibítory integrínov receptorov α_v , obzvlášť $\alpha_v\beta_3$ a $\alpha_v\beta_5$. Tieto zlúčeniny sú veľmi obzvlášť aktívne ako adhézni receptoroví antagonisti pre receptor vitronektínu $\alpha_v\beta_3$. Tento účinok môže byť doložený napríklad spôsobom, ktorý popísal J.W. Smith a kol. (J. Biol. Chem. 265, str. 11008 až 11013 a 12267 až 12271, 1990).

Svetový patentový spis číslo WO 00/26212 A1 popisuje deriváty chromenónu a chromanónu pôsobiace ako inhibítory integrínu α_v , obzvlášť $\alpha_v\beta_3$ a $\alpha_v\beta_5$. Tieto zlúčeniny sú veľmi obzvlášť aktívne ako adhézni receptoroví antagonisti pre receptor vitronektínu $\alpha_v\beta_3$.

Inhibítory integrínu sa považujú za farmaceuticky účinné v humánnej a vo veterinárnej medicíne, zvlášť pre profylaxiu a ošetrovanie rôznych porúch. Obzvlášť sa navrhuje ich použitie k liečeniu a profylaxii obehových chorôb, trombózy, srdcového infarktu, artériosklerózy, zápalov, apoplexie, angíny pectoris, nádorových ochorení, osteolytických chorôb, zvlášť osteoporózy, angiogenézy a porúch pochádzajúcich z angiogenézy, napríklad diabetickej retinopatie oka, degenerácie svalov, myopie, očnej histoplazmózy, reumatickej artritídy, osteoartritídy, rubeotického glaukómu, a tiež ulceratívnej kolitídy, Crohnovej choroby, rozptýlenej sklerózy, lupienky a restenózy po angioplastike.

Očné choroby, pochádzajúce z angiogenézy, sú hlavnou príčinou straty zraku v Amerike. Zatiaľ čo v prípade populácie vo veku nad 65 let je strata zraku prevážne ovplyvnená s vekom súvislou degeneráciou makuly (AMD), v prípade populácie vo

veku pod 65 let, je prevážne ovplyvňovaná diabetickou retinopatiou.

V novinách Wall Street Journal z 6. marca 2000 je podaný prehľad o výskyte a bežnom liečení AMD. Podľa toho AMD bežne ovplyvňuje približne 12 miliónov Američanov. AMD progresívne ničí žltú škvrnu, ktorá je zodpovedná za centrálné videnie a farebné videnie. V niektorých prípadoch sa môže rýchlo objaviť poškodenie centrálného videnia na zakalené a neostre počas týždňov alebo mesiacov. Existujú dve formy choroby nazývanej "atropická" a "exudatívna". Hoci exudatívna AMD postihuje iba 10 % celkovej populácie s AMD, pripadá na ňu 90 % všetkých oslepnutí súvislých s AMD.

Až do nedávna bol jediný spôsob liečenia exudatívnej AMD založený na zameranie výkonného laserového lúča na poškodené krvné cievy k ich zohriatiu a koagulácii. Avšak iba približne 15 % pacientov s exudatívnym AMD bolo vhodných pre laserovú chirurgiu. Iné spôsoby liečenia sú dosiaľ vo fáze pokusov. V jednom prípade, nazývanom fotodynamická terapia, je kombinovaný nízkovýkonný laser s injekciou farbiva absorbujúceho svetlo. Iná liečba je viacej chirurgická a nazýva sa "limited retinal translocation". Pri tejto liečbe sa netesné cievy zničia vysokovýkonným laserom po oddelení a pootočení sietnice od vonkajšej steny oka.

Americký patentový spis číslo US 5 766591 popisuje použitie RGD obsahujúceho antagonistov $\alpha_v\beta_3$ pre liečenie pacientov, u ktorých sa vyskytuje neovaskularizácia vo tkanive sietnice.

Zvlášť sa navrhuje použitie takých antagonistov k liečeniu pacientov s diabetickou retinopatiou, s degeneráciou makuly a s neovaskulárnym glaukómom. Neuvádzajú sa však žiadne príklady

v súvislosti s takou indikáciou. Cesta podávania je spomínaná iba obecné informačne. Zvlášť sa spomína intravenózne, intraperitoneálne, intramuskulárne, intrakavitálne a transdermálne podanie. Vo všetkých prípadoch sa dáva prednosť $\alpha_v\beta_3$ antagonistom vykazujúcim selektivitu pre $\alpha_v\beta_3$ oproti iným integrínom, ako je $\alpha_v\beta_5$.

Svetový patentový spis číslo WO 97/06791 A1 uvádza, že antagonistov $\alpha_v\beta_5$ sa môže používať tiež k inhibícii angiogenézy. Podobne ako sa uvádza pre $\alpha_v\beta_3$ antagonistov v americkom patentovom spise číslo US 5 766591, $\alpha_v\beta_5$ antagonistov navrhujú k liečeniu pacienta s diabetickou retinopatiou, s degeneráciou makuly a s neovaskulárnym glaukómom. Pokiaľ ide o spôsob podania, spomína sa zvlášť podanie intravenózne, intraokulárne, intrasynoviálne, intramuskulárne, transdermálne a orálne.

Svetový patentový spis WO 00/07565 A1 popisuje spôsob aplikácie farmaceuticky účinných látok do oka intrasklerovou injekciou do skléry. Celé znenie svetového patentového spisu WO 00/ 07565 A1 sa týka tejto problematiky. V tomto patentovom spise číslo WO 00/07565 A1 sa uvádza ako účinná látka rad aktívnych látok, vrátane integrínových blokátorov. Avšak pojem integrínový blokátor neuvádza nič o type receptora a odkazuje na všetky látky pôsobiace ako inhibítory na ktorýkoľvek z veľkého radu heterodimérnych receptorov tvorených podjednotkami α a β . Okrem toho nie sú uvedené žiadne príklady blokátorov integrínových blokátorov.

Zistilo sa, že inhibítory $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ integrínových receptorov majú obzvlášť výhodné farmakologické a fyzikálne-chemické vlastnosti kombinované s dobrou znášateľnosťou, takže ich môže byť použité k profylaxii a liečeniu očných chorôb

pochádzajúcich z angiogenézy v oku injektovaním inhibítora do očnej sklérovej vrstvy.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je použitie $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ inhibítora k príprave liečiva pre profylaxiu a/alebo k liečeniu očných chorôb pochádzajúcich z angiogenézy v oku, pričom sa liek injektuje do sklérovej vrstvy oka cez lokáciu vonkajšieho povrchu skléry, ktorý prekryva sietnicové tkanivo.

Terapeuticky účinné množstvo je množstvo inhibítora, ktoré je dostatočné k produkovaniu merateľnej inhibície angiogenézy v očným tkanivách pri injektovaní do sklérovej vrstvy. Obecne je terapeuticky účinným množstvom $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ inhibítora približne 0,5 μg až približne 5 mg.

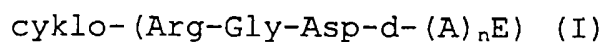
Spôsob podľa vynálezu je zvlášť vhodný pre profylaxiu a/alebo ošetrovanie diabetickej retinopatie, degenerácie makuly, myopie a histoplazmózy.

Podľa výhodného uskutočnenia vynálezu polypeptidy obsahujúce aminokyselinovú sekvenciu RGD sa používajú ako $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ inhibítory pri profylaxii a/alebo pri ošetrovaní očných chorôb. Ako zhora uvedené, RGD je polypeptidová sekvencia Arg-Gly-Asp (arginín-glycín-kyselina asparágová) vyskytujúca sa v prírodných ligandoch integrínov, ako sú fibronektín alebo vitronektín. Rozpustné RGD, obsahujúce lineárne alebo cyklické peptidy sú schopné inhibovať vzájomné pôsobenie týchto integrínov s ich odpovedajúcimi prírodnými ligandmi.

Jednotlivé skratky aminokyselínových zvyškov majú nasledujúci význam:

Ala	A	alanín
Arg	R	arginín
Asp	D	asparágová kyselina
D-homo-Phe		D-homo-fenylalanín
D-Nal		D-3-(2-naftyl)alanín
D-Phe		D-fenylalanín
D-Phg		D-fenylglycín
D-Trp		D-tryptofán
D-Tyr		D-tyrozín
Gly	G	glycín
4-Hal-Phe		4-halogénfenylalanín
homoPhe		homo-fenylalanín
Ile	I	izoleucín
Leu	L	leucín
Nal		3-(2-naftyl)alanín
Nle		norleucín
Phe	F	fenylalanín
Phg		fenylglycín
Trp	W	tryptofán
Tyr	Y	tyrozín
Val	V	valín

Obzvlášť výhodnými ako $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ inhibítory, použiteľnými pre profylaxiu a/alebo ošetrovanie očných chorôb, sú zlúčeniny obecného vzorca I



kde znamená

D D-Phe, Phe, D-Trp, Trp, D-Tyr, Tyr, D-homoPhe, homoPhe, D-Nal, Nal, D-Phg, Phg alebo 4-Hal-Phe CD alebo L forma), kde znamená Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

E Val, Gly, Ala, Leu, Ile alebo Nle,

A alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka a

n 0 alebo 1

a ich fyziologicky prijateľné soli.

V obecnom vzorci I je alkylovou skupinou s výhodou skupina metylová, etylová, izo-propylová, n-butylová, sek-butylová alebo terc-butálová skupina.

Obzvlášť výhodné polypeptidy, používané pri spôsobe podľa vynálezu ako $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_3$ inhibítory, sa môžu vyjadriť podvzorcom Ia, ktorý inak odpovedá obecnému vzorcu I, pričom znamená v obecnom vzorci Ia:

D D-Phe a

E Gly, Ala, Val, Leu, Ile alebo Nle.

Okrem toho sa dáva obzvlášť prednosť použitiu fyziologicky prijateľných solí zlúčenín spadajúcich do podvzorca Ia.

Najvýhodnejšia, ako účinná látka podľa tohto uskutočnenia spôsobu podľa vynálezu, je

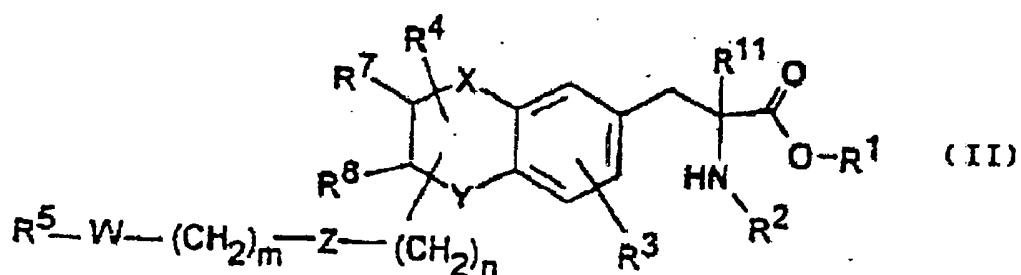
cyklo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-Yal) a

cyklo-(Arg-Gly-Asp-DPhe-NHeVal).

RGD obsahujúca peptidy obecného vzorca I, ako tiež peptidy zvlášť zhora uvedené, sú popísané v patentovom spise číslo EP O 770622 A2. Význam substituentov zlúčenín obecného vzorca I alebo podvzorca Ia je rovnaký ako význam uvedený pre substituentov podvzorca Ia, poprípade Ib, ako je uvedené v európskom patentovom spise číslo EP O 770662 A2 na strane 5, riadok 24 až 32 a na strane 5 na riadku 33 až 41.

Zistilo sa, že inhibítory $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ integrínových receptorov, ktorými nie sú polypeptidy a ktoré neobsahujú sekvenciu RGD, je možno tiež používať k profylaxii a k ošetrovaniu očných chorôb pochádzajúcich z angiogenézy v oku injektovaním inhibítora do sklérovej vrstvy oka.

Preto v jednom z ďalších výhodných uskutočnení vynálezu sú inhibítory $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$, používanými pri profylaxii alebo pri ošetrovaní očných chorôb, zlúčeniny obecného vzorca II



kde znamená

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

R^2 skupinu R^{10} , $CO-R^{10}$, $COOR^6$, $COOR^{10}$, SO_2R^6 alebo SO_2R^{10}

- R³ atóm vodíka, Hal, skupinu OA, NHR¹⁰, N(R¹⁰)₂, -NH-acyl, -O-acyl, CN, NO₂, OR¹⁰, SR¹⁰, R² alebo CONHR¹⁰,
- R⁴ atóm vodíka, =O, =S, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka alebo acylovú,
- R⁵ skupinu NH₂, H₂N-C(=NH) alebo H₂N-C(=NH)-NH, pričom primárne aminoskupiny majú popri prípade bežné skupiny chrániace aminoskupinu alebo sú popri prípade monosubstituované, disubstituované alebo trisubstituované skupinou R¹⁰, CO-R¹⁰, COOR¹⁰, SO₂R¹⁰ alebo R⁶,
- R⁷ a R⁸ od seba nezávisle chýbajú alebo znamená atóm vodíka,
- R⁷ a R⁸ spolu dohromady tiež väzbu,
- X, Y od seba nezávisle atóm =N-, -N-, O, S, skupinu -CH₂ alebo atóm =C-,
za podmienky, že znamená aspoň jednu z dvoch definícií X, Y atóm =N-, -N-, O alebo S,
- W a Z od seba nezávisle chýbajú alebo znamená atóm O, S,
skupinu C(=O), CONH, NHCO, C(=S)NH, NHC(=S), C(=S), SO₂NH, NHSO₂ alebo CA=CA',
- R⁶ skupinu monocyklickú alebo bicyklickú heterocyklickú s jedným až štyrmi atómami dusíka, kyslíka a/alebo síry, ktorá je nesubstituovaná, monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná atómom Hal, skupinou A, -CO-A, OH, CN, COOH, COOA, CONH₂, NO₂, =NH alebo atómom =O,

R⁹ atóm vodíka, Hal, skupinu OA, NHA, NAA', NHacyl, Oacyl, CN, NO₂, SA, SOA, SO₂A, SO₂Ar alebo SO₃H,

R¹⁰ atóm vodíka, skupinu A, Ar alebo aralkylovú s 7 až 14 atómami uhlíka,

R¹¹ atóm vodíka alebo skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka,

A a A' od seba nezávisle atóm vodíka alebo nesubstituovaný, alebo skupinou R⁹ monosubstituovaný, disubstituovaný alebo trisubstituovaný skupinu alkylovú alebo cykloalkylovú, ktoré majú až 15 atómov uhlíka a pričom jedna, dve alebo tri metylénové skupiny sú popripade nahradené atómom N, O a/alebo S,

Ar nesubstituovaný, alebo skupinou A a/alebo R⁹ monosubstituovaný, disubstituovaný alebo trisubstituovaný monocyklický alebo bicyklický aromatický cyklický systém majúci popripade jeden, dva, tri alebo štyri atómy dusíka, kyslíka a/alebo síry,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu a

m a n od seba nezávisle 0, 1, 2, 3 alebo 4,

a ich fyziologicky prijateľné soli.

Obzvlášť výhodné $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ inhibítory, používané pri spôsobe podľa vynálezu, sa môžu vyjadriť podvzorcami IIa až IIg, ktoré inak odpovedajú obecnému vzorcu II, pričom znamená v obecnom vzorci:

- IIa) R^1 atóm H alebo skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka,
 R^2 skupinu R^{10} , $CO-R^{10}$, $COOR^{10}$ alebo SO_2R^{10} ,
 R^3 atóm H,
 R^4 atóm H alebo $=O$,
 R^5 skupinu $H_2N-C(=NH)$ alebo $H_2N-C(=NH)-NH$,
W a Z od seba nezávisle chýbajú alebo znamená skupinu $C(=O)$, NH , $CONH$ alebo $HHCO$,
X skupinu $-NH-$, atóm O alebo skupinu $-CH_2-$,
Y skupinu $-NH-$ alebo atóm O,
 R^{10} atóm H, skupinu A alebo benzylovú,
 R^{11} atóm H,
A nesubstituovanú skupinu alkylovú alebo cykloalkylovú s až 15 atómami uhlíka,
m a n od seba nezávisle 0, 1 alebo 2:

- IIb) R^1 atóm H alebo skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka,
 R^2 skupinu R^{10} , $CO-R^{10}$, $COOR^{10}$ alebo SO_2R^{10} ,
 R^3 atóm H,
 R^4 atóm H alebo $=O$,
 R^5 R^6 ,
W a Z od seba nezávisle chýbajú alebo znamená skupinu $C(=O)$, NH , $CONH$ alebo $NHCO$,
X skupinu $-NH-$, atóm O alebo skupinu $-CH_2-$,
Y skupinu $-NH-$ alebo atóm O,
 R^6 skupinu monocyklickú alebo bicyklickú heterocyklickú s jedným až štyrmi atómami dusíka, kyslíka a/alebo síry, ktorá je nesubstituovaná, monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná atómom Hal, skupinou A, $-CO-A$, OH , CN , $COOH$, $COOA$, $CONH_2$, NO_2 , $=HH$ alebo atómom $=O$,
 R^{10} atóm H, skupinu A alebo benzylovú,

R^{11} atóm H,
 A nesubstituovanú alkylovú alebo cykloalkylovú skupinu
 s až 15 atómami uhlíka a
 m a n od seba nezávisle 0, 1 alebo 2;

IIc) R^1 atóm H alebo skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami
 uhlíka,
 R^2 skupinu R^{10} , $CO-R^{10}$, $COOR^{10}$ alebo SO_2R^{10} ,
 R^3 atóm H,
 R^4 atóm H alebo =O,
 R^5 $H_2N-C(=NH)$ alebo $H_2N-C(=NH)-NH$,
 W a Z od seba nezávisle chýbajú alebo znamená skupinu
 $C(=O)$, NH, CONH alebo NHCO,
 X skupinu -NH-, atóm O alebo skupinu -CH₂-,
 Y skupinu -NH- alebo atóm O,
 A skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka,
 R^{10} atóm H, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka
 gáfor-10-ylovú alebo skupinu benzylovú,
 R^{11} atóm H,
 m a n od seba nezávisle 0, 1 alebo 2;

IIId) R^1 atóm H alebo skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlí-
 ka,
 R^2 skupinu R^{10} , $CO-R^{10}$, $COOR^{10}$ alebo SO_2R^{10} ,
 R^3 atóm H,
 R^4 atóm H alebo =O,
 R^5 R^6 ,
 W a Z od seba nezávisle chýbajú alebo znamená skupinu
 $C(=O)$, NH, CONH alebo NHCO,
 X skupinu -NH-, atóm O alebo skupinu -CH₂-,
 Y skupinu -NH- alebo atóm O,
 R^6 skupinu monocyklickú alebo bicyklickú heterocyklickú
 s jedným až štyrmi atómami dusíka, kyslíka a/alebo
 síry, ktorá je nesubstituovaná, monosubstituovaná,

disubstituovaná alebo trisubstituovaná atómom Hal, skupinou A, -CO-A, OH, CN, COOH, COOA, CONH₂, NO₂, =NH alebo atómom =O,

R¹⁰ atóm H, skupinu alkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka gáfor-10-ylovú alebo skupinu benzylovú,

R¹¹ atóm H,

A nesubstituovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

m a n od seba nezávisle 0, 1 alebo 2;

IIe) R¹ atóm H alebo skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka,

R² skupinu R¹⁰, CO-R¹⁰, COOR¹⁰ alebo SO₂R¹⁰,

R³ atóm H,

R⁴ atóm H alebo =O,

R⁵ R⁶,

W a Z od seba nezávisle chýbajú alebo znamená skupinu C(=O), NH, CONH alebo NHCO,

X skupinu -NH-, atóm O alebo skupinu -CH₂-,

Y skupinu -NH- alebo atóm O,

R⁶ skupinu 1H-imidazol-2-ylovú, tiazol-2-ylovú, 1H-benzimidazol-2-ylovú, 2H-pyrazol-2-ylovú, 1H-tetrazol-5-ylovú, 2-iminoimidazolidín-4-ón-5-yl-ovú, 1-A-1,5-dihydroimidazol-4-ón-2-ylovú, pyrimidín-2-ylovú alebo 1,4,5,6-tetrahydropyrimidín-2-ylovú,

R¹⁰ atóm H, skupinu alkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka gáfor-10-ylovú alebo skupinu benzylovú,

R¹¹ atóm H,

A nesubstituovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, m a n od seba nezávisle 0, 1 alebo 2;

IIIf) R¹ atóm H alebo skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka,

R^2 skupinu R^{10} , $CO-R^{10}$, $COOR^{10}$ alebo SO_2R^{10} ,

R^3 atóm H,

R^4 atóm H alebo =O,

R^5 $H_2N-C(=NH)$ alebo $H_2N-C(=NH)-NH$

W a Z od seba nezávisle chýbajú alebo znamenajú skupinu
C(=O), NH, CONH alebo NHCO,

X skupinu -NH-, atóm O alebo skupinu -CH₂-,

Y skupinu -NH- alebo atóm O,

R^{10} Ar,

R^{11} atóm H,

A nesubstituovanú alkylovú alebo cykloalkylovú skupinu
s až 15 atómami uhlíka,

m a n od seba nezávisle 0, 1 alebo 2;

IIg) R^1 atóm H alebo skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlí-
ka,

R^2 skupinu R^{10} , $CO-R^{10}$, $COOR^{10}$ alebo SO_2R^{10} ,

R^3 atóm H,

R^4 atóm H alebo =O,

R^5 R^6

W a Z od seba nezávisle chýbajú alebo znamenajú skupinu
C(=O), NH, CONH alebo NHCO,

X skupinu -NH-, atóm O alebo skupinu -CH₂-,

Y skupinu -NH- alebo atóm O,

R^6 skupinu monocyklickú alebo bicyklickú heterocyk-
lickú s jedným až štyrmi atómami dusíka, kyslíka
a/alebo síry, ktorá je nesubstituovaná, monosubsti-
tuovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná
atómom Hal, skupinou A, -CO-A, OH, CN, COOH, COOA,
CONH₂, NO₂, =NH alebo atómom =O,

R^{10} Ar

R^{11} atóm H,

A nesubstituovanú alkylovú alebo cykloalkylovú
skupinu s až 15 atómami uhlíka,

m a n od seba nezávisle 0, 1 alebo 2.

Zlúčeniny obecného vzorca II alebo podvzorca IIa až IIg sú popísané v nemeckom patentovom spise číslo DE 197 05 450 A1. Substituenty zlúčenín obecného vzorca II a podvzorcov IIa až IIg majú rovnaký význam ako je uvedené pre substituenty zlúčenín obecného vzorca I a podvzorcov Ia až Ig na strane 2, riadok 3 až 43, na strane 5, riadok 58 až do strany 7 do riadku 30 nemeckého patentového spisu číslo DE 197 05 450 A1. Významy substituentov sú uvedené na strane 4, riadok 35 až do strany 5 do riadku 56 nemeckého patentového spisu číslo DE 197 05 450 A1.

Obzvlášť s výhodou sa pre spôsob podľa vynálezu používa jedného z $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ inhibítorov zo súboru zahrnujúceho

(2S)-2-[(R)-gáfor-10-sulfonamido]-3-{3,4-dihydro-2-(3-guanidino-propyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazín-3-ón-6-yl}propiónovú kyselinu,

(2S)-2-benzyloxykarboxamido-3-(2-guanidinometyl-1,4-benzodioxán-6-yl)propiónovú kyselinu,

(2S)-2-terc-butyloxykarboxamido-3-[3,4-dihydro-2-(2-guanidino-2-oxoetyl)-2H-1,4-benzoxazín-3-ón-6-yl]propiónovú kyselinu,

(2S)-2-benzyloxykarboxamido-3-(2-guanidinoacetamidometyl-1,4-benzodioxán-6-yl)propiónovú kyselinu,

(2S)-2-terc-butyloxykarboxamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyl)karbamoylmetyl]-2H-1,4-benzoxazín-3-ón-6-yl}propiónovú kyselinu,

(2S)-2-terc-butyloxykarboxamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)karbamoylmetyl]-2H-1,4-benzoxazín-3-ón-6-yl}propiónovú kyselinu,

(2S)-2-terc-butyloxykarboxamido-3-{3,4-dihydro-2-[2-(2-imino-4-oxoimidazolidín-5-yl)etyl]-2H-1,4-benzoxazín-3-ón-6-yl}propiónovú kyselinu,

(2S)-2-(2,2-dimetylpropylaxykarboxamido)-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyl)karbamoyletyl]-(2S)-2H-1,4-benzoxazín-3-ón-6-yl}propiónovú kyselinu,

(2S)-2-[(R)-gáfor sulfonamido]-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)karbamoylmetyl]-2H-1,4-benzoxazín-3-ón-6-yl}propiónovú kyselinu,

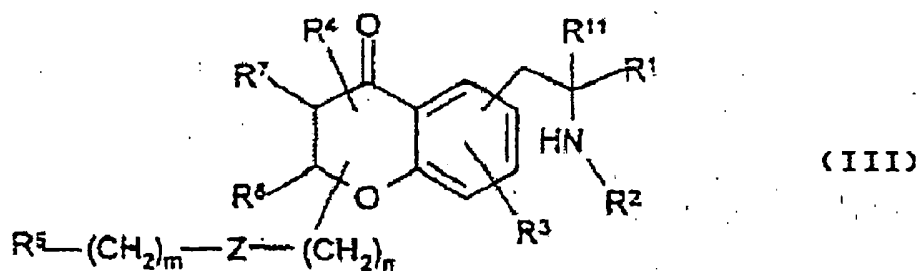
a ich fyziologicky prijateľné soli.

Ako najvýhodnejšie inhibítory sa uvádzajú

(2S)-2-(2,2-dimetylpropyloxykarboxamido)-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyl)karbamoyletyl]-(2S)-2H-1,4-benzoxazín-3-ón-6-yl}propiónová kyselina a

(2S)-2-[(R)-gáfor sulfonamido]-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)karbamoylmetyl]-2H-1,4-benzoxazín-3-ón-6-yl}propiónová kyselina.

Podľa jedného ďalšieho výhodného uskutočnenia spôsobu podľa vynálezu sa používa ako $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ inhibítorov k profylaxii a liečeniu očných chorôb zlúčenín obecného vzorca III



kde znamená

- R^1 skupinu $\text{CH}_2\text{OR}^{10}$, COOR^{10} , CONHR^{10} alebo $\text{CON}(\text{R}^{12})_2$,
- R^2 skupinu R^{10} , CO-R^{10} , COR^6 , COOR^6 , COOR^{10} , SO_2R^6 , SO_2R^{10} ,
 CONHR^6 , $\text{CON}(\text{R}^6)_2$, CONHR^{10} alebo $\text{CON}(\text{R}^{12})_2$,
- R^3 atóm vodíka, skupinu Hal, NHR^{10} , $\text{N}(\text{R}^{12})_2$, NH-acylovú, O-acylovú, CN, NO_2 , OR^{10} , SR^{10} , SO_2R^{10} , SO_3R^{10} , COOR^{10} ,
 CONHR^6 , $\text{CON}(\text{R}^6)_2$, CONHR^{10} alebo $\text{CON}(\text{R}^{12})_2$
- R^4 atóm vodíka, skupinu A, Ar alebo aralkylénovú s 7 až 14 atómami uhlíka,
- R^5 skupinu NH_2 , $\text{H}_2\text{N-C(=NH)}$ alebo $\text{H}_2\text{N-C(=NH)-NH}$, pričom primárne aminoskupiny majú popri prípade bežné skupiny chrániace aminoskupinu alebo sú popri prípade monosubstituované, disubstituované alebo trisubstituované skupinou R^{10} , CO-R^{10} , COOR^{10} , SO_2R^{10} alebo $\text{R}^6\text{-NH-}$,
- R^6 skupinu monocyklickú alebo bicyklickú heterocyklickú s jedným až štyrmi atómami dusíka, kyslíka a/alebo síry, ktorá je nesubstituovaná, monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná atómom Hal, skupi-

nou A, -CO-A, OH, CN, COOH, COOA, CONH₂, NO₂, =NH alebo atómom =O,

R⁷, R⁸ od seba nezávisle chýbajú alebo znamenajú atóm vodíka,

R⁷ a R⁸ spolu dohromady tiež väzbu,

Z chýba alebo znamená atóm kyslíka alebo síry, skupinu NH, NR¹, C(=O), CONH, NHCO, C(=S)NH, NHC(=S), C(=S), SO₂NH, NHSO₂ alebo CA=CA',

R⁹ atóm vodíka, Hal, skupinu OR¹¹, NH₂, NHR¹², N(R¹²)₂, NHacyl, Oacyl, CN, NO₂, SR¹¹, SOR¹², SO₂R¹² alebo SO₃H,

R¹⁰ atóm vodíka, skupinu A, Ar alebo aralkylénovou s 7 až 14 atómami uhlíku,

R¹¹ atóm vodíka alebo skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka,

R¹² skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka,

A atóm vodíka, skupinu alkylovú s 1 až 15 atómami uhlíka alebo cykloalkylovú s 3 až 15 atómami uhlíka, nesubstituovanú, alebo skupinou R⁹ monosubstituovanú, disubstituovanú alebo trisubstituovanú a pričom jedna, dve alebo tri metylénové skupiny sú popripade nahradené atómom N, O a/alebo S,

Ar nesubstituovaný, alebo skupinou A a/alebo R⁹ monosubstituovaný, disubstituovaný alebo trisubstituovaný monocyklický alebo bicyklický aromatický cyklický systém majúci popripade jeden, dva, tri alebo štyri atómy dusíka, kyslíka a/alebo síry,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu a

m a n od seba nezávisle 0, 1, 2, 3 alebo 4,

a ich fyziologicky prijateľných solí.

Obzvlášť výhodné $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ inhibítory, používané pri spôsobe podľa vynálezu podľa tohto uskutočnenia, sa môžu vyjadriť podvzorcami IIIa až IIIIn, ktoré inak odpovedajú obecnému vzorcu III, pričom znamená v obecnom vzorci:

IIIa) R^3 atóm H a

IIIb) R^3 atóm H a
 R^2 skupinu COOR^{10} alebo SO_2R^{10} ;

IIIc) R^3 atóm H,
 R^2 skupinu COOR^{10} alebo SO_2R^{10} a
 R^{10} atóm H, skupinu A, Ar alebo aralkylénovú s 7 až 14
atómami uhlíka;

IIId)m O;

IIIe)m O a

R^3 atóm H;

IIIIf) R^3 atóm H,
 R^2 skupinu COOR^{10} alebo SO_2R^{10} a
m O;

IIIg) R^3 atóm H,
 R^2 skupinu COOR^{10} alebo SO_2R^{10} ,

- R^{10} atóm H, skupinu A, Ar alebo aralkylénovú s 7 až 14 atómami uhlíka a
 m 0;
- IIIh) R^3 atóm H,
 R^2 skupinu $COOR^{10}$ alebo SO_2R^{10} ,
 R^{10} atóm H, skupinu A, Ar alebo aralkylénovú s 7 až 14 atómami uhlíku a
 A atóm H alebo nesubstituovanú skupinu alkylovú s 1 až 15 atómami uhlíka alebo cykloalkylovú 3 až 15 atómami uhlíka,
 Ar skupinu fenylovú alebo naftylovú a
 m 0;
- IIIi) R^6 skupinu monocyklickú alebo bicyklickú heterocyklickú s jedným až štyrmi atómami dusíka, kyslíka a/alebo síry, ktorá je nesubstituovaná, monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná atómom Hal, skupinou A, $-CO-A$, OH, CN, COOH, COOA, $CONH_2$, NO_2 , $=NH$ alebo atómom $=O$;
- IIIj) R^3 atóm H,
 R^2 skupinu $COOR^{10}$ alebo SO_2R^{10} ,
 R^{10} atóm H, skupinu A, Ar alebo aralkylénovú s 7 až 14 atómami uhlíkmi,
 m 0 a
 R^6 skupinu monocyklickú alebo bicyklickú heterocyklickú s jedným až štyrmi atómami dusíka, ktorá je nesubstituovaná, monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná atómom Hal, skupinou A, $-CO-A$, OH, CN, COOH, COOA, $CONH_2$, NO_2 , $=NH$ alebo atómom $=O$;

- IIIk) Z chýba;
- IIIl) Z chýba a
R³ atóm H;
- III m) Z chýba,
R³ atóm H a
R² skupinu COOR¹⁰ alebo SO₂R¹⁰;
- III n) Z chýba,
R³ atóm H,
R⁴ atóm H,
R² skupinu COOR¹⁰ alebo SO₂R¹⁰,
R¹⁰ atóm H, skupinu A, Ar alebo skupinu aralkylénovú
s 7 až 14 atómami uhlíka,
R⁶ skupinu monocyklickú alebo bicyklickú heterocyk-
lickú s jedným až štyrmi atómami dusíka, ktorá
je nesubstituovaná, monosubstituovaná,
disubstituovaná alebo trisubstituovaná atómom
Hal, skupinou A, -CO-A, OH, CN, COOH, COOA,
CONH₂, NO₂, =NH alebo atómom =O,
A atóm H alebo nesubstituovanú alkylovú skupinu s
1 až 6 atómami uhlíka,
Ar skupinu fenylovú alebo naftylovú a
m 0.

Zlúčeniny obecného vzorca III alebo podvzorca IIIa až III n sú popísané vo svetovom patentovom spise číslo WO 00/26212 A1. Substituenty zlúčenín obecného vzorca III a podvzorcov IIIa až III n majú rovnaký význam ako je uvedené pre substituenty zlúčenín obecného vzorca I a podvzorcov Ia až In na strane 1, riadok 5 až do strany 2 do riadku 31, na strane 13, riadok 20 až do strany 15 do riadku 6 svetového patentového spisu číslo

WO 00/26212 A1. Významy substituentov sú uvedené na strane 8 riadok 18 až do strany 13 do riadku 10 svetového patentového spisu číslo WO 00/26212 A1.

Obzvlášť s výhodou sa pre spôsob podľa vynálezu používa jedného z $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ inhibítorov zo súboru zahrnujúceho

(2S)-3-[2-(3-aminopropyl)-4-oxo-4H-chrómen-6-yl]-2-(2,2-dimet-ylpropoxykarboxamido)propiónovú kyselinu,

(2S)-3-{2-[3-(1H-imidazol-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4H-chrómen-6-yl}-2-(2,2-dimetylpropoxykarboxamido)propiónovú kyselinu,

(2S)-3-{2-[3-(1H-imidazol-2-ylamino)propyl]-4-oxochróman-6-yl}-2-(2,2-dimetylpropoxykarboxamido)propiónovú kyselinu,

(2S)-3-{2-[3-(pyridín-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4H-chrómen-6-yl}-2-(2,2-dimetylpropoxykarboxamido)propiónovú kyselinu,

(2S)-3-{2-[3-(1H-benzimidazol-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4H-chrómen-6-yl}-2-(2,2-dimetylpropoxykarboxamido)propiónovú kyselinu,

(2S)-3-{2-[3-(1H-imidazol-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4H-chrómen-6-yl}-2-butylsulfonamido)propiónovú kyselinu,

(2S)-3-{2-[3-(pyridín-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4H-chrómen-6-yl}-2-(2,4,6-trimetylfenyl)sulfonamido)propiónovú kyselinu

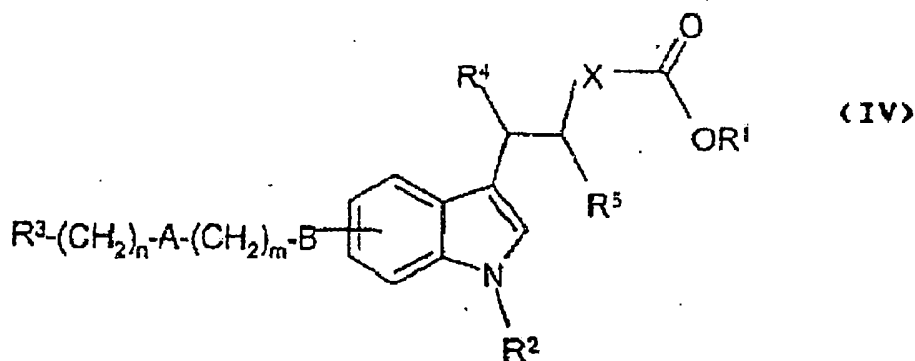
alebo ich fyziologicky prijateľné soli a solváty.

Najvýhodnejšie sú

(2S)-3-{2-[3-(1H-imidazol-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4H-chrómen-6-yl}-2-butylsulfonamido)propiónovú kyselinu a

(2S)-3-{2-[3-(pyridin-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4H-chrómen-6-yl}-2-(2,4,6-trimetylfenyl)sulfonamido)propiónovú kyselinu.

Podľa jedného ďalšieho výhodného uskutočnenie spôsobu podľa vynálezu sa používa ako $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ inhibítorov k profylaxii a liečeniu očných chorôb zlúčenín obecného vzorca IV



kde znamená

A a B od seba nezávisle atóm kyslíka, síry, skupinu NH, NR⁷, CO, CONH, NHCO alebo priamu väzbu

X skupinu alkylénovú s 1 až 2 atómami uhlíka, nesubstituovanú alebo monosubstituovanú skupinou R⁴ alebo R⁵ alebo priamu väzbu,

R¹ atóm vodíka, skupinu Z alebo -(CH₂)_o-Ar,

R² atóm vodíka, skupinu R⁷ alebo -C(O)Z,

R³ skupinu NHR⁶, -NR⁶-C(=NR⁶)-NHR⁶, -C(=NR⁶)-NHR⁶, -NR⁶-C(=NR⁹)-NHR⁶, -C(=NR⁹)-NHR⁶ alebo HET¹,

- R⁴ alebo
- R⁵ od seba nezávisle atóm vodíka, oxoskupinu, skupinu R⁷, $-(\text{CH}_2)_o\text{-Ar}$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_o\text{-Ar}$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_o\text{-R}^7$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_o\text{-Het}$, Het, NHR⁶, NHAr, NH-Het, OR⁷, OAr, OR⁶ alebo O-Het,
- R⁶ atóm vodíka, skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{Ar}$, R⁷, COOR⁷, COO- $(\text{CH}_2)_o\text{-Ar}$, SO₂-Ar, SO₂R⁷ alebo SO₂Het,
- R⁷ skupinu alkylovú s 1 až 10 atómami uhlíka alebo cykloalkylovú s 3 až 10 atómami uhlíka,
- R⁸ atóm Hal, skupinu NO₂, CN, Z, $-(\text{CH}_2)_o\text{-Ar}$, COOR¹, OR¹, CF₃, OCF₃, SO₂R¹, NHR¹, N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NHCOOR¹ alebo C(O)R¹,
- R⁹ skupinu CN alebo NO₂,
- Z skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka,
- Ar skupinu arylovú nesubstituovanú alebo substituovanú skupinou R⁸,
- Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,
- Het nenasýtenú, čiastočne alebo plne nasýtenou, monocyklickú alebo bicyklickú heterocyklickú skupinu s 5 až 10 atómami, ktorá obsahuje popri prípade jeden alebo dva atómy dusíka a/alebo jeden alebo dva atómy síry alebo kyslíka a ktorá je popri prípade monosubstituovaná alebo disubstituovaná skupinou R⁸,

Het¹ monocyklickú alebo bicyklickú aromatickú heterocyklickú skupinu, ktorá obsahuje jeden až štyri atómy dusíka a ktorá je popripade monosubstituovaná alebo disubstituovaná atómom Hal, skupinu R⁷, OR⁷, CN, NH₂ alebo NO₂,

m 0, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6,

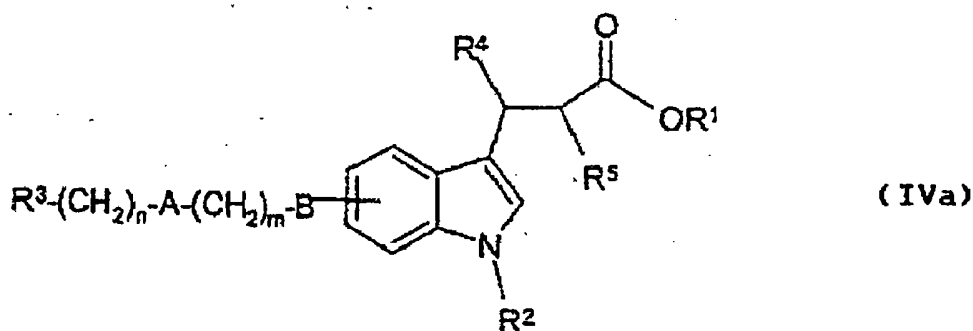
n 0, 1 alebo 2,

o 0, 1 alebo 2,

a ich fyziologicky prijateľných solí a solvátov.

Obzvlášť výhodné $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ inhibitory, používané pri spôsobe podľa vynálezu, sa môžu vyjadriť podvzorcami IVa až IIIi, ktoré inak odpovedajú obecnému vzorcu IV, pričom znamená v obecnom vzorci:

IVa) X priamu väzbu,



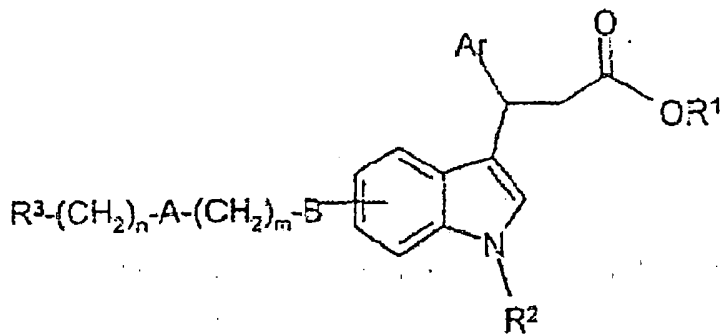
IVb) X priamu väzbu,

R² atóm H,

R³ atóm H,

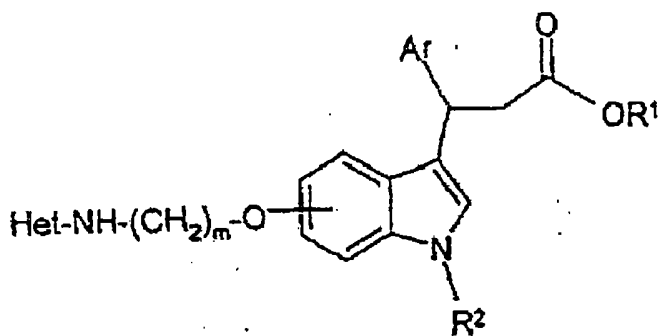
R⁵ atóm H,

R⁴ skupinu Ar,



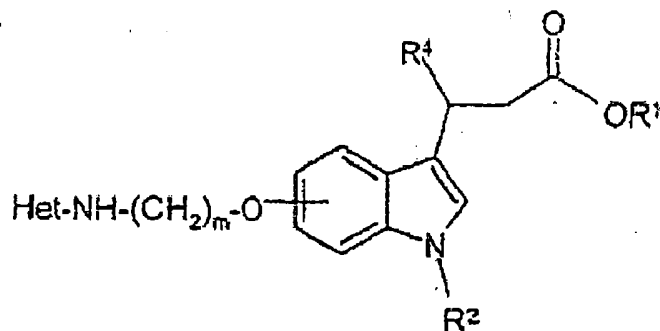
IVc) X priamu väzbu,
 R⁵ atóm H,
 R⁴ skupinu Ar alebo Het;

IVd) X priamu väzbu,
 R⁵ atóm H,
 B atóm O,
 A skupinu NH,
 n 0
 m 3 alebo 4,
 R³ skupinu Het a
 R⁴ skupinu Ar



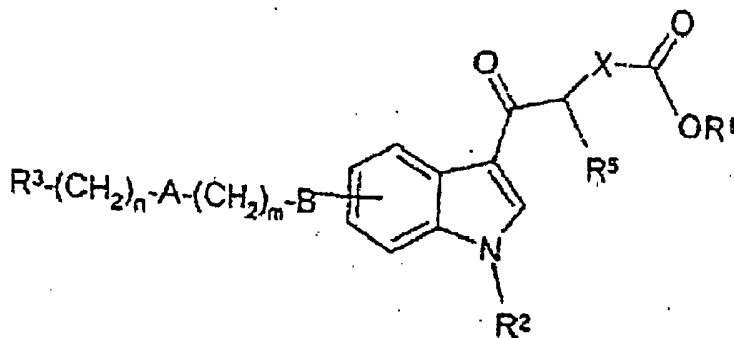
IVe) X priamu väzbu,
 R⁵ atóm H,
 B atóm O,
 A skupinu NH,
 n 0
 m 3 alebo 4 a

A skupinu NH,
 n 0
 m 3 alebo 4 a
 R³ skupinu Het



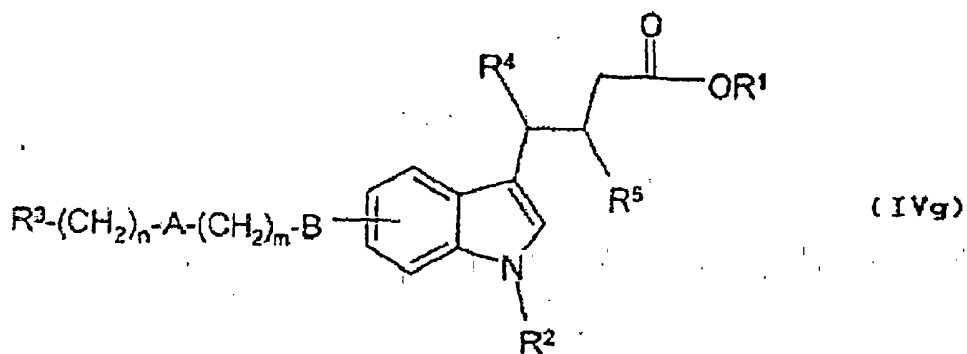
(IVe)

IVf) X skupinu metylénovú nesubstituovanú alebo
 substituovanú skupinou Ar,
 R² atóm H,
 R⁵ atóm H alebo skupinu Ar,
 R⁴ oxoskupinu,



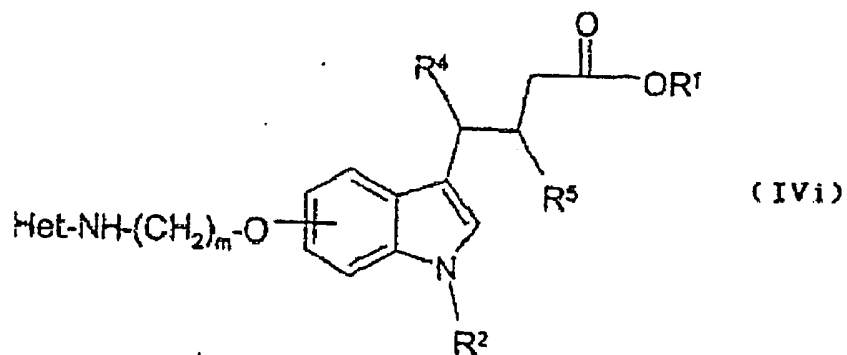
(IVf)

IVg) X skupinu metylénovú,



IVh) X skupinu metylénovú,
 R⁴ atóm H alebo skupinu Ar,
 R⁵ atóm H alebo skupinu Ar, a
 R² atóm H;

IVi) X skupinu metylénovú,
 R⁴ atóm H alebo skupinu Ar,
 R⁵ atóm H alebo skupinu Ar, a
 B atóm O,
 A skupinu NH,
 n 0
 m 3 alebo 4,
 R³ skupinu Het,
 R² atóm H;



Obzvlášť s výhodou sa pre spôsob podľa vynálezu používa jedného z $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ inhibítorov obecného vzorca IV zo súboru zahrnujúceho

3-fenyl-3-{6-[3-(pyridín-2-ylamino)propoxy]-1H-indol-3-yl}propiónovú kyselinu,

3-fenyl-3-{6-[4-(pyridín-2-ylamino)butoxy]-1H-indol-3-yl}propiónovú kyselinu,

3-fenyl-3-{5-[4-(pyridín-2-ylamino)butoxy]-1H-indol-3-yl}propiónovú kyselinu,

3-fenyl-3-{5-[3-(pyridín-2-ylamino)propoxy]-1H-indol-3-yl}propiónovú kyselinu,

3-fenyl-3-[6-(pyridín-2-ylamidokarboxymetoxi)indol-3-yl]propiónovú kyselinu,

3-fenyl-3-[6-(benzimidazol-2-ylamidokarboxymetoxi)indol-3-yl]propiónovú kyselinu,

3-fenyl-3-[6-(imidazol-2-ylamidokarboxymetoxi)indol-3-yl]propiónovú kyselinu,

a ich fyziologicky prijateľné soli a solváty.

Najvýhodnejším inhibítorom $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ obecného vzorca IV pre použitie podľa vynálezu je

3-fenyl-3-{6-[3-(pyridín-2-ylamino)propoxy]-1H-indol-3-yl}kyselina propiónová.

Tieto zlúčeniny rovnaké ako zlúčeniny obecného vzorca IV alebo podvzorca IVa až IVi sú popísané v zároveň podávanej nemeckej prihláške vynálezu číslo 100 06 139.7. Substituenty zlúčenín obecného vzorca IV a podvzorcov IVa až IVi majú rovnaký význam ako je uvedené pre substituenty zlúčenín obecného vzorca I a podvzorcov Ia až Ii na strane 1, riadok 3 do strany 2 do riadku 13, na strane 17 riadok 4 do strany 20 do riadku 9 nemeckej prihlášky vynálezu číslo 100 06 139.7. Významy substituentov sú uvedené na strane 9, riadok 6 až do strany 16 do riadku 28 nemeckej prihlášky vynálezu číslo 100 06 139.7.

Osobitná vhodnosť zhora popísaných zlúčenín k použitiu pri spôsobe liečby očných chorôb bola experimentálne doložená u niektorých reprezentatívnych zlúčenín.

Inhibíciu angiogenézy po aplikácii zlúčenín do skléry je možno doložiť kvantifikáciou neovaskularizácie v oku po stimulácii angiogenézy a následnej intrasklerálnej aplikácii inhibítora $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$. Jedným vhodným modelom pre doloženie inhibičného účinku $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ inhibítora na angiogenézu je napríklad model králičieho rohovkového mikrovrečka, ktorý popísal Shaffer R.W.a kol. (Molecular, Cellular and Clinical Aspects of Angiogenesis, vydavateľ Maragoudakis E., Plenum Press, New York od str. 241, 1996). V prípade tohto modelu sa angiogenéza stimuluje implantáciou Hydron peliet obsahujúcich angiogenézu stimulujúci cytokín, napríklad fibroblastový rastový faktor (FGF) alebo vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGF) do rohovky. Po implantácii sa testovaná účinná látka aplikuje paralimbálnou intrasklerálnou injekciou. Účinok neovaskularizácie sa meria po vopred stanovených časových intervaloch vizuálnym mikroskopickým skúmaním, fotografovaním a počítačovou kvantifikáciou.

Ako alternatíva aplikácia cytokínmi vyvolanej angiogenézy sa môže tiež angiogenéza vyvolať laserovou fotokoaguláciou (Murata T. a kol., IOVS 41, od str. 2309, 2000).

Vynález sa tiež týka prostriedku vhodného pre profylaxiu a liečenie očných chorôb pochádzajúcich z angiogenézy, pričom sa injektuje do sklérovej vrstvy prostriedok obsahujúci terapeuticky účinné množstvo $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ inhibítora, postačujúce k inhibícii angiogenézy v oku.

Prostriedok, vhodný pre aplikáciu zlúčeniny do sklérovej vrstvy oka, môže mať akúkoľvek formu vhodnú k aplikácii do skléry injekciou kanylou malého priemeru vhodnú pre injektovanie do sklérovej vrstvy. Príklady injektovateľných foriem sú roztoky, suspenzie alebo koloidné suspenzie. Skléra je tenká nežilná vrstva, zostávajúca z vysoko usporiadaného kolagénového sietiva obklopujúceho väčšiu časť pohyblivého oka. Keďže je skléra nevaskulárna, môže jej byť použité ako prirodzeného zásobného skladu, z ktorého môže byť injektovaný materiál rýchlo vybraný alebo odstránený z oka.

V závislosti od aplikačnej formy sa účinná látka uvoľňuje okamžitým alebo opozdeným spôsobom. Prednosť sa dáva opozdenému uvoľňovaniu, keďže frekvencia injektovania môže byť ďalej znížená.

Jednou z možností, ako dosiahnuť opozdenej kinetiky uvoľňovania, je ukladanie alebo uzatváranie účinnej látky do nanočastíc. Nanočastice sa môžu podávať v podobe prášku, ako zmes prášku s pridávanými excipientmi alebo ako suspenzia. Prednosť sa dáva koloidným suspenziám nanočastíc, keďže sa dajú ľahko aplikovať kanylou malého priemeru.

Nanočastice majú priemer 5 nm až približne 1000 nm. Tu použitý pojem "nanočastica" sa vzťahuje na častice tvorené polymérnou maticou, v ktorej je dispergovaná účinná látka, ktoré sa označujú tiež ako "nanoguličky" a ide tiež o nanočastice, ktoré tvoria jadro obsahujúce účinnú látku, ktoré je obklopené polymérnou membránou, ktorá je známa ako "nanokapsula". K podaniu do očnej skléry sa dáva prednosť nanočasticiam majúcim priemer v rozmedzí približne 50 nm až približne 500 nm, obzvlášť približne 100 nm až približne 200 nm.

Nanočastice sa môžu pripravovať *in situ* polymeráciou dispergovaných monomérov alebo pomocou vopred pripravených polymérov. Keď že polyméry, pripravené *in situ*, nie sú často biologicky odstrániteľné a/alebo obsahujú toxikologicky závažné vedľajšie produkty, dáva sa prednosť nanočasticiam z vopred pripravených polymérov. Nanočastice z vopred pripravených polymérov možno pripravovať rôznymi spôsobmi, napríklad odparovaním emulzie, vytlačaním rozpúšťadla, vysolením a emulgačnou difúziou.

Odparovanie emulzie je klasickou technikou prípravy nanočastíc z vopred pripravených polymérov. Pri tomto spôsobe sa polymér a účinné látky rozpustia v organickom rozpúšťadle nemiešateľnom s vodou, ktoré sa emulguje vo vodnom roztoku. Surová emulzia sa potom vystaví účinku vysoko energetického zdroja, ako je ultrazvukový prístroj, alebo sa preženie vysokotlakým homogenizérom alebo mikrofluidizérom k zmenšeniu veľkosti častíc. Rozpúšťadlo sa potom odstráni teplom a/alebo vákuom a výsledkom sú nanočastice o priemere v rozmedzí približne 100 až približne 300 nm. Ako rozpúšťadla sa s výhodou používa metylénchloridu a chloroformu pre ich nerozpustnosť vo vode, dobré rozpúšťacie vlastnosti, ľahkú

emulgovateľnosť a vysokú prchavosť. Tieto rozpúšťadlá sú však kritické, vzhľadom ku svojej fyziologickej znášanlivosti. Okrem toho vysoké šmykové sily, potrebné k zmenšovaniu častíc, môžu viesť k poškodeniu polyméru a/alebo účinnej látky.

Spôsob vytlačania rozpúšťadla bol prvý raz popísaný v európskom patentovom spise číslo EP O 274 961 A1. Pri tomto spôsobe sa účinná látka a polymér rozpustí v organickom rozpúšťadle, ktoré je miešateľné s vodou vo všetkých pomeroch. Tento roztok sa zavedie do vodného roztoku obsahujúceho stabilizátor za mierneho miešania a výsledkom je spontánne vytvorenie nanočastíc. Príklady vhodných organických rozpúšťadiel a stabilizátorov sú acetón alebo etanol, prípadne polyvinylalkohol. Výhodné je vyhnúť sa chlórovaným rozpúšťadlám a šmykovému napätiu. Mechanizmus vytvárania nanočastíc sa vysvetľuje medzifázovou turbulenciou, vytváranou počas vytlačania rozpúšťadla (Fesl H. a kol., Int.J.Pharm. 55 R1-R4, 1989). V poslednom čase bol spôsob vytlačania rozpúšťadla popísaný vo svetovom patentovom spise číslo WO 97/03657 A1, pri ktorom sa zavádza organické rozpúšťadlo, obsahujúce účinnú látku a polymér, do vodného roztoku bez miešania.

Spôsob vysolovania bol prvý raz opísaný vo svetovom patentovom spise číslo WO 88/08011 A1. Pri tomto spôsobe sa mieša roztok polyméru nerozpustného vo vode a účinná látka v organickom rozpúšťadle rozpustnom vo vode, ako obzvlášť acetón, s vodným koncentrovaným viskóznym roztokom alebo gélom, ktorý obsahuje koloidný stabilizátor a vysolovacie činidlo. Do výslednej emulzie olej vo vode sa pridá voda v množstve postačujúcom k difúzii vo vodnej fáze a k vyvolaniu rýchlej difúzie organického rozpúšťadla do vodnej fázy, čo vedie k medzifázovej turbulencii a k vytvoreniu nanočastíc. Organické rozpúšťadlo a vysolovacie činidlo, ostávajúce v

suspenzii nanočastíc, sa následne odstráni opakovaným premytím vodou. Alternatívne môže byť rozpúšťadlo a vysolovacie činidlo eliminované prietokovou filtráciou.

Pri spôsobe emulzifikačnej difúzie sa polymér rozpustí v organickom rozpúšťadle nasýtenom vodou čiastočne vo vode rozpustnom. Tento roztok sa zmieša s vodným roztokom, ktorý obsahuje stabilizátor, a tak sa získa emulzia olej vo vode. Do tejto emulzie sa pridá voda, čo spôsobí, že rozpúšťadlo difunduje do vodnej vonkajšej fázy za vytvorenia nanočastíc. Počas vytvárania častíc sa z každej kvapky emulzie vytvorí niekoľko nanočastíc. Keďže tento jav nemôže byť plne vysvetlený konvekčným spôsobením medzifázovej turbulencie, má sa zato, že difúzia organického rozpúšťadla z kvapiek surovej emulzie zanáša molekuly účinnej látky a polymérovej fázy do vodnej fázy, čo vedie k presýteným lokálnym oblastiam, z ktorých sa polymér zoskupí vo forme nanočastíc (Quintanar-Guerrero D. a kol., *Colloid. Polym. Sci.* 275, str., 640 až 647, 1997). Ako organických rozpúšťadiel sa môže s výhodou používať farmaceuticky prijateľných rozpúšťadiel, ako je propylénkarbonát alebo etylacetát.

Popísanými spôsobmi sa môžu vytvárať nanočastice s rôznymi typmi polymérov. Pre použitie spôsobu podľa vynálezu, ktorý zahrnuje injekť prostriedkov do očnej skléry, sa dáva prednosť nanočasticiam z biologicky znášateľných polymérov. Označenie "biologicky znášateľný" sa vzťahuje k materiálu, ktorý po zavedení do biologického prostredia, nemá vážne účinky na biologické prostredie. Z biologicky znášateľných polymérov sa dáva prednosť obzvlášť polymérom, ktoré sú biologicky odbúrateľné. Pojem "biologicky odbúrateľný" sa vzťahuje k materiálu, ktorý po zavedení do biologického prostredia sa enzymaticky alebo chemicky odbúra na menšie molekuly, ktoré sa potom môžu odstrániť.

Biologicky odbúrateľné materiály sú pracovníkom v odbore známe. Príkladom sú polyestery hydroxykarboxylových kyselín ako je kyselina poly(mliečna) (PLA), poly(glykolová) (PGA), polykaprolaktón (PCL), kopolyméry mliečnej kyseliny a glykolovej kyseliny (PLGA), kopolyméry kyseliny mliečnej a kaprolaktónu, polyepsilónkaprolaktón, kyselina polyhydroxymaslová a poly(orto)estery, polyuretány, polyanhydridy, polyacetály, polydihdropyrány, polykyanoakryláty, prírodné polyméry, ako je alginát a ďalšie polysacharidy vrátane dextránu a celulózy, kolagénu a albumínu.

Ďalším systémom k uvoľňovaniu drog sú lipozómy, ktoré sú ľahko injektovateľné. Spôsobom podľa vynálezu môžu byť tiež podávané účinné látky do očnej sklery za použitia lipozómového uvoľňovacieho systému. Lipozómy sú pracovníkom v odbore dobre známe. Môžu sa vytvárať z radu fosfolipidov, ako je cholesterol a stearylamín fosfatidylcholínov. Lipozómy, používané spôsobom podľa vynálezu zahrnujú všetky typy lipozómov, vrátane, teda bez zámeru na akomkoľvek obmedzení, malých jednolamelových včkov, veľkých jednolamelových včkov a multilamelových včkov.

Vynález objasňuje, nijako však neobmedzuje nasledujúci príklad praktického uskutočnenia.

Príklad uskutočnenia vynálezu

Účinok intrasklérovej aplikácie inhibítora $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ sa skúša na modeli králičieho mikrovačku rohovky, ktorý popísal Shaffer R.W. a kol. (Molecular, Cellular and Clinical Aspects of Angiogenesis, vydavateľ Maragoudakis E., Plenum press, New York od str. 241, 1996). Pri teste sa použije ako

inhibítora $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ (2S)-2-(2,2-dimetylpropyloxykarboxamido)-3-(3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyl)karbamoyletyl]-(2S)-2H-1,4-benzoxazín-3-ón-6-yl}propiónovej kyseliny. K vyvolaniu angiogenézy sa použije peliet Hydron obsahujúcich fibroblastový rastový faktor (bFGF). Implantát, obsahujúci bFGF, sa pripravuje odliatím Hydronu [poly(hydroxyetyl)metakrylátu] do špeciálne upravených teflónových vreciek majúcich v povrchu otvor o priemere 5 mm. Približne 12 μ l liateho materiálu sa vnesie do každého vrečka a nechá sa polymerovať cez noc v sterilnom digestore, načo sa steriluje ultrafialovým žiarením.

Pre test sa použije 12 zvierat: do každého oka zvierata sa implantuje individuálna peleta do chirurgicky vytvoreného "vrečka" v strednom pomocnom tkanive králičej rohovky. Chirurgický výkon sa uskutočňuje sterilnou technikou s použitím Hildovho operačného miroskopu modelu M691 opatreného štiepením lúča a kamerou k fotografickému záznamu jednotlivých rohoviek. K vytvoreniu "vrečka" 3x5 mm do hĺbky poloviny hrúbky rohovky sa použije čepele A 69 Beaver. Podporné väzivové tkanivo sa po obvode oddelí špachtlou a peleta sa implantuje s obvodovou vôľou 2 mm od limbu. Bezprostredne po implantácii peliet Hydron obsahujúcich bFGF, dostane šesť z 12 zvierat do každého oka 100 μ l roztoku drogy zostávajúceho z 2,0 mg/ml (2S)-2-(2,2-dimetylpropyloxykarboxamido)-3-(3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyl)karbamoyletyl]-(2S)-2H-1,4-benzoxazín-3-ón-6-yl}propiónovej kyseliny rozpustenej vo fosfátovej puľrovej soľanke (PBS) paralimbálnou intrasklerálnou injekciou. Pre porovnanie sa uskutoční rovnaká operácia u ostatných šiestich zvierat iba s PBS. Po implantácii sa oči fotografujú a meria sa plocha neovaskularizácie vo vopred stanovených intervaloch. Výsledky získané za päť a sedem dní po implantácii sú uvedené v tabuľkách I a II.

Tabuľka I

Účinok jedinej (v deň 0) intrasklerálnej injekcie (2S)-2-(2,2-dimetylpropyloxykarboxamido)-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyl)karbamoyletyl]}-(2S)-2H-1,4-benzoxazín-3-ón-6-yl)propiónovej kyseliny na bFGF stimulovanou rohovkovou angiogenezou, piaty deň po implantácii.

bFGF + roztok drogy (100 µl: 2,0 mg/ml)		bFGF + PBS (100 µl)	
Králik	Plocha (mm ²)	Králik	Plocha (mm ²)
6290 R	3,47	6296 R	8,90
6290 L	26,79	6296 L	12,15
6291 R	14,76	6297 R	42,95
6291 L	7,70	6297 L	8,63
6292 R	1,00	6298 R	19,86
6292 L	0,88	6298 L	4,61
6293 R	8,19	6299 R	21,20
6293 L	2,26	6299 L	12,75
6294 R	0,00	6300 R	34,13
6294 L	7,31	6300 L	18,01
6295 R	15,85	6301 R	13,61
6295 L	12,45	6301 L	16,59
Priemer	8,39		19,28
S.D.	7,96		11,58
S.E.M.	2,30		3,34

Päť dní po implantácii bola neovaskularizácia inhibovaná z 56,5 % (p menšie ako 0,1) vo skupine zvierat, ktorá dostala roztok drogy v zrovnaní so skupinou zvierat so samotným PBS.

Tabuľka II

Účinok jedinej (v deň 0) intrasklerálnej injekcie (2S)-2-(2,2-dimetylpropyloxykarboxamido)-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyl)karbamoyletyl]}-(2S)-2H-1,4-benzoxazín-3-ón-6-yl)propiónovej kyseliny na bFGF stimulovanou rohovkovou angiogenezou, siedmy deň po implantácii.

bFGF + roztok drogy (100 µl; 2,0 mg/ml)		bFGF + PBS (100 µl)	
Králik	Plocha (mm ²)	Králik	Plocha (mm ²)
6290 R	6,69	6296 R	11,37
6290 L	27,96	6296 L	15,01
6291 R	15,58	6297 R	51,08
6291 L	11,32	6297 L	14,96
6292 R	2,09	6298 R	21,73
6292 L	1,91	6298 L	6,01
6293 R	11,93	6299 R	24,08
6293 L	3,51	6299 L	16,96
6294 R	0,00	6300 R	22,30
6294 L	11,56	6300 L	23,85
6295 R	16,90	6301 R	33,00
6295 L	14,40	6301 L	19,27
Priemer	10,32		21,64

S.D.	8,03	11,57
S.E.M.	2,32	3,34

Sedem dní po implantácii bola neovaskularizácia inhibovaná z 52,3 % (p menšie ako 0,1) v skupine zvierat, ktorá dostala roztok drogy v zrovnaní so skupinou so zvieratami so samotným PBS.

Získané výsledky zreteľne dokladajú výhodný účinok vynálezu. Hoci bolo použité iba jedinej dávky inhibítora $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ a formuláciou drogy bol iba roztok, došlo po niekoľkých dňoch k silnej inhibícii neovaskularizácie.

Priemyslová využiteľnosť

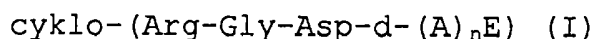
Použití $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ inhibítora k výrobe liečiva pre profylaxiu a/alebo k liečeniu očných chorôb pochádzajúcich z angiogenézy v oku.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použitie $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ inhibítora k príprave liečiva pre profylaxiu a/alebo k liečeniu očných chorôb pochádzajúcich z angiogenézy v oku, pričom sa liek injektuje do sklérovej vrstvy oka cez lokáciu vonkajšieho povrchu skléry, ktorý pokrýva sietnicové tkanivo.

2. Použitie podľa nároku 1 $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ inhibítora, ktorým je RGD obsahujúci polypeptid.

3. Použitie podľa nároku 2, pričom polypeptidom je zlúčenina obecného vzorca I



kde znamená

D D-Phe, Phe, D-Trp, Trp, D-Tyr, Tyr, D-homoPhe, homoPhe, D-Nal, Nal, D-Phg, Phg alebo 4-Hal-Phe CD alebo L forma), kde znamená Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,

E Val, Gly, Ala, Leu, Ile alebo Nle,

A alkylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka a

n 0 alebo 1

a jej fyziologicky prijateľné soli.

4. Použitie podľa nároku 2, pričom polypeptidom je zlúčenina obecného vzorca Ia, ktorá inak odpovedá zlúčenine obecného vzorca I, kde však znamená

D D-Phe a

E Gly, Ala, Val, Leu, Ile alebo Nle.

5. Použitie podľa nároku 2, pričom polypeptidom je cyklo-
(Arg-Gly-Asp-DPhe-Yal).

6. Použitie podľa nároku 2, pričom polypeptidom je cyklo-
(Arg-Gly-Asp-DPhe-NHeVal).

7. Použitie podľa nároku 2, pričom terapeuticky účinným
množstvom je 0,5 μ g až 5mg.

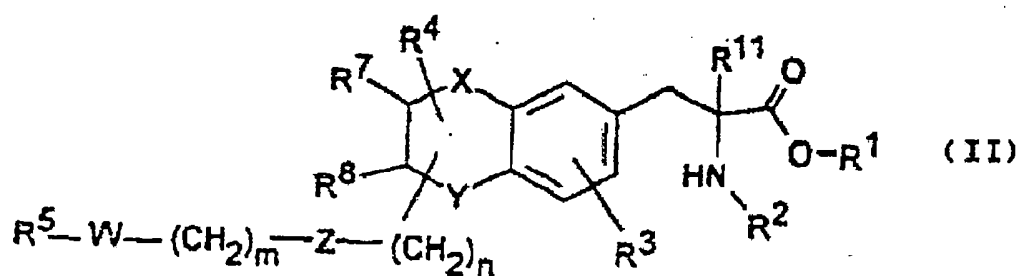
8. Použitie podľa nároku 2, pričom očnou chorobou je
diabetická retinopatia.

9. Použitie podľa nároku 2, pričom očnou chorobou je
degenerácia makuly.

10. Použitie podľa nároku 2, pričom očnou chorobou je myopia.

11. Použitie podľa nároku 2, pričom očnou chorobou je
histoplazmóza.

12. Použitie podľa nároku 1, pričom $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$
inhibítorom je zlúčenina obecného vzorca II



kde znamená

R¹ atóm vodíka, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka alebo benzylovú,

R² skupinu R¹⁰, CO-R¹⁰, COOR⁶, COOR¹⁰, SO₂R⁶ alebo SO₂R¹⁰

R³ atóm vodíka, Hal, skupinu OA, NHR¹⁰, N(R¹⁰)₂, -NH-acyl, -O-acyl, CN, NO₂, OR¹⁰, SR¹⁰, R² alebo CONHR¹⁰,

R⁴ atóm vodíka, =O, =S, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka alebo acylovú,

R⁵ skupinu NH₂, H₂N-C(=NH) alebo H₂N-C(=NH)-NH, pričom primárne aminoskupiny majú poprípade bežné skupiny chrániace aminoskupinu alebo sú poprípade monosubstituované, disubstituované alebo trisubstituované skupinou R¹⁰, CO-R¹⁰, COOR¹⁰, SO₂R¹⁰ alebo R⁶,

R⁷ a R⁸ od seba nezávisle chýbajú alebo znamená atóm vodíka,

R⁷ a R⁸ spolu dohromady tiež väzbu,

X, Y od seba nezávisle atóm =N-, -N-, O, S, skupinu -CH₂ alebo atóm =C-,

za podmienky, že znamená aspoň jednu z dvoch definícií X, Y atóm =N-, -N-, O alebo S,

W a Z od seba nezávisle chýbajú alebo znamená atóm O, S, skupinu C(=O), CONH, NHCO, C(=S)NH, NHC(=S), C(=S), SO₂NH, NHSO₂ alebo CA=CA',

R⁶ skupinu monocyklickú alebo bicyklickú heterocyklickú s jedným až štyrmi atómami dusíka, kyslíka a/alebo síry, ktorá je nesubstituovaná, monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná atómom Hal, skupinou A, -CO-A, OH, CN, COOH, COOA, CONH₂, NO₂, =NH alebo atómom =O,

R⁹ atóm vodíka, Hal, skupinu OA, NHA, NAA', NHacyl, Oacyl, CN, NO₂, SA, SOA, SO₂A, SO₂Ar alebo SO₃H,

R¹⁰ atóm vodíka, skupinu A, Ar alebo aralkylovú s 7 až 14 atómami uhlíka,

R¹¹ atóm vodíka alebo skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka,

A a A' od seba nezávisle atóm vodíka alebo nesubstituovaný, alebo skupinou R⁹ monosubstituovaný, disubstituovaný alebo trisubstituovaný skupinu alkylovú alebo cykloalkylovú, ktoré majú až 15 atómov uhlíka a pričom jedna, dve alebo tri metylénové skupiny sú poprípade nahradené atómom N, O a/alebo S,

Ar nesubstituovaný, alebo skupinou A a/alebo R⁹ monosubstituovaný, disubstituovaný alebo trisubstituovaný monocyklický alebo bicyklický aromatický cyklický systém majúci poprípade jeden, dva, tri alebo štyri atómy dusíka, kyslíka a/alebo síry,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu a

m a n od seba nezávisle 0, 1, 2, 3 alebo 4,

a jej fyziologicky prijateľné soli.

13. Použitie podľa nároku 12, pričom $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ inhibítorom je zlúčenina podvzorca IIa až IIg, ktorá inak odpovedá obecnému vzorcu II, pričom znamená v obecnom vzorci:

IIa) R^1 atóm H alebo skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka,

R^2 skupinu R^{10} , $CO-R^{10}$, $COOR^{10}$ alebo SO_2R^{10} ,

R^3 atóm H,

R^4 atóm H alebo =O,

R^5 skupinu $H_2N-C(=NH)$ alebo $H_2N-C(=NH)-NH$,

W a Z od seba nezávisle chýbajú alebo znamená skupinu $C(=O)$, NH, CONH alebo HHCO,

X skupinu -NH-, atóm O alebo skupinu -CH₂-,

Y skupinu -NH- alebo atóm O,

R^{10} atóm H, skupinu A alebo benzylovú,

R^{11} atóm H,

A nesubstituovanú skupinu alkylovú alebo cykloalkylovú s až 15 atómami uhlíka,

m a n od seba nezávisle 0, 1 alebo 2:

IIb) R^1 atóm H alebo skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka,

R^2 skupinu R^{10} , $CO-R^{10}$, $COOR^{10}$ alebo SO_2R^{10} ,

R^3 atóm H,

R^4 atóm H alebo =O,

R^5 R^6 ,

W a Z od seba nezávisle chýbajú alebo znamená skupinu $C(=O)$, NH, CONH alebo NHCO,

X skupinu -NH-, atóm O alebo skupinu -CH₂-,

Y skupinu -NH- alebo atóm O,

R^6 skupinu monocyklickú alebo bicyklickú heterocyklickú

s jedným až štyrmi atómami dusíka, kyslíka
 a/alebo síry, ktorá je nesubstituovaná,
 monosubstituovaná, disubstituovaná alebo
 trisubstituovaná atómom Hal, skupinou A, -CO-A, OH,
 CN, COOH, COOA, CONH₂, NO₂, =HH alebo atómom =O,
 R¹⁰ atóm H, skupinu A alebo benzylovú,
 R¹¹ atóm H,
 A nesubstituovanú alkylovú alebo cykloalkylovú skupinu
 s až 15 atómami uhlíka a
 m a n od seba nezávisle 0, 1 alebo 2;

IIc) R¹ atóm H alebo skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami
 uhlíka,
 R² skupinu R¹⁰, CO-R¹⁰, COOR¹⁰ alebo SO₂R¹⁰,
 R³ atóm H,
 R⁴ atóm H alebo =O,
 R⁵ H₂N-C(=NH) alebo H₂N-C(=NH)-NH,
 W a Z od seba nezávisle chýbajú alebo znamenajú skupinu
 C(=O), NH, CONH alebo NHCO,
 X skupinu -NH-, atóm O alebo skupinu -CH₂-,
 Y skupinu -NH- alebo atóm O,
 A skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka,
 R¹⁰ atóm H, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka
 gáfor-10-ylovú alebo skupinu benzylovú,
 R¹¹ atóm H,
 m a n od seba nezávisle 0, 1 alebo 2;

IIId) R¹ atóm H alebo skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlí-
 ka,
 R² skupinu R¹⁰, CO-R¹⁰, COOR¹⁰ alebo SO₂R¹⁰,
 R³ atóm H,
 R⁴ atóm H alebo =O,
 R⁵ R⁶,

- W a Z od sebe nezávisle chýbajú alebo znamená skupinu
C(=O), NH, CONH alebo NHCO,
- X skupinu -NH-, atóm O alebo skupinu -CH₂-,
- Y skupinu -NH- alebo atóm O,
- R⁶ skupinu monocyklickú alebo bicyklickú heterocyklickú s jedným až štyrmi atómami dusíka, kyslíka a/alebo síry, ktorá je nesubstituovaná, monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná atómom Hal, skupinou A, -CO-A, OH, CN, COOH, COOA, CONH₂, NO₂, =NH alebo atómom =O,
- R¹⁰ atóm H, skupinu alkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka gáfor-10-ylovú alebo skupinu benzylovú,
- R¹¹ atóm H,
- A nesubstituovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,
- m a n od seba nezávisle 0, 1 alebo 2;

- IIe) R¹ atóm H alebo skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka,
- R² skupinu R¹⁰, CO-R¹⁰, COOR¹⁰ alebo SO₂R¹⁰,
- R³ atóm H,
- R⁴ atóm H alebo =O,
- R⁵ R⁶,
- W a Z od seba nezávisle chýbajú alebo znamená skupinu
C(=O), NH, CONH alebo NHCO,
- X skupinu -NH-, atóm O alebo skupinu -CH₂-,
- Y skupinu -NH- alebo atóm O,
- R⁶ skupinu 1H-imidazol-2-ylovú, tiazol-2-ylovú, 1H-benzimidazol-2-ylovú, 2H-pyrazol-2-ylovú, 1H-tetrazol-5-ylovú, 2-iminoinidazolidín-4-ón-5-yl-ovú, 1-A-1,5-dihydroimidazol-4-ón-2-ylovú, pyrimidín-2-ylovú alebo 1,4,5,6-tetrahydropyrimidín-2-ylovú,
- R¹⁰ atóm H, skupinu alkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka

- gáfor-10-ylovú alebo skupinu benzylovú,
 R^{11} atóm H,
 A nesubstituovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, m a n od seba nezávisle 0, 1 alebo 2;
- IIIf) R^1 atóm H alebo skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka,
 R^2 skupinu R^{10} , $CO-R^{10}$, $COOR^{10}$ alebo SO_2R^{10} ,
 R^3 atóm H,
 R^4 atóm H alebo =O,
 R^5 $H_2N-C(=NH)$ alebo $H_2N-C(=NH)-NH$
 W a Z od seba nezávisle chýbajú alebo znamenajú skupinu $C(=O)$, NH, CONH alebo NHCO,
 X skupinu -NH-, atóm O alebo skupinu -CH₂-,
 Y skupinu -NH- alebo atóm O,
 R^{10} Ar,
 R^{11} atóm H,
 A nesubstituovanú alkylovú alebo cykloalkylovú skupinu s až 15 atómami uhlíka,
 m a n od seba nezávisle 0, 1 alebo 2;
- IIIf) R^1 atóm H alebo skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka,
 R^2 skupinu R^{10} , $CO-R^{10}$, $COOR^{10}$ alebo SO_2R^{10} ,
 R^3 atóm H,
 R^4 atóm H alebo =O,
 R^5 R^6
 W a Z od seba nezávisle chýbajú alebo znamenajú skupinu $C(=O)$, NH, CONH alebo NHCO,
 X skupinu -NH-, atóm O alebo skupinu -CH₂-,
 Y skupinu -NH- alebo atóm O,
 R^6 skupinu monocyklickú alebo bicyklickú heterocyklickú s jedným až štyrmi atómami dusíka, kyslíka

a/alebo síry, ktorá je nesubstituovaná, monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná atómom Hal, skupinou A, -CO-A, OH, CN, COOH, COOA, CONH₂, NO₂, =NH alebo atómom =O,

R¹⁰ Ar

R¹¹ atóm H,

A nesubstituovanú alkylovú alebo cykloalkylovú skupinu s až 15 atómami uhlíka,

m a n od seba nezávisle 0, 1 alebo 2.

14. Použitie podľa nároku 12, pričom $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ inhibítorom je zlúčenina zo súboru zahrnujúceho

(2S)-2-[(R)-gáfor-10-sulfonamido]-3-{3,4-dihydro-2-(3-guanidinopropyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazín-3-ón-6-yl}propiónovú kyselinu,

(2S)-2-benzyloxykarboxamido-3-(2-guanidinometyl-1,4-benzodioxán-6-yl)propiónovú kyselinu,

(2S)-2-terc-butyloxykarboxamido-3-[3,4-dihydro-2-(2-guanidino-2-oxoetyl)-2H-1,4-benzoxazín-3-ón-6-yl]propiónovú kyselinu,

(2S)-2-benzyloxykarboxamido-3-(2-guanidinoacetamidometyl-1,4-benzodioxán-6-yl)propiónovú kyselinu,

(2S)-2-terc-butyloxykarboxamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyl)karbamoylmetyl]-2H-1,4-benzoxazín-3-ón-6-yl}propiónovú kyselinu,

(2S)-2-terc-butyloxykarboxamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)karbamoylmetyl]-2H-1,4-benzoxazín-3-ón-6-yl}propiónovú kyselinu,

(2S)-2-terc-butyloxykarboxamido-3-{3,4-dihydro-2-[2-(2-imino-4-oxoimidazolidín-5-yl)etyl]-2H-1,4-benzoxazín-3-ón-6-yl}propiónovú kyselinu,

(2S)-2-(2,2-dimetylpropylaxykarboxamido)-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyl)karbamoyletyl]-(2S)-2H-1,4-benzoxazín-3-ón-6-yl}propiónovú kyselinu,

(2S)-2-[(R)-gáfor sulfonamido]-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)karbamoylmetyl]-2H-1,4-benzoxazín-3-ón-6-yl}propiónovú kyselinu,

a ich fyziologicky prijateľné soli.

15. Použitie podľa nároku 12, pričom $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ inhibítorom je zlúčenina zo súboru zahrnujúceho

(2S)-2-(2,2-dimetylpropyloxykarboxamido)-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyl)karbamoyletyl]-(2S)-2H-1,4-benzoxazín-3-ón-6-yl}propiónovú kyselinu

a

(2S)-2-[(R)-gáfor sulfonamido]-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)karbamoylmetyl]-2H-1,4-benzoxazín-3-ón-6-yl}propiónovú kyselinu.

16. Použitie podľa nároku 12, pričom terapeuticky účinným množstvom je 0,5 μg až 5mg.

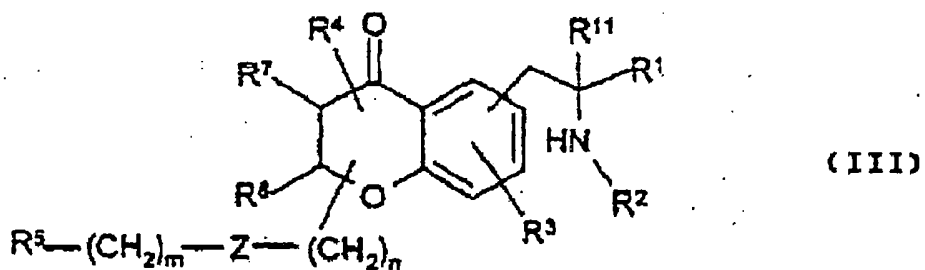
17. Použitie podľa nároku 12, pričom očnou chorobou je diabetická retinopatia.

18. Použitie podľa nároku 12, pričom očnou chorobou je degenerácia makuly.

19. Použitie podľa nároku 12, pričom očnou chorobou je myopia.

20. Použitie podľa nároku 12, pričom očnou chorobou je histoplazmóza.

21. Použitie podľa nároku 1, pričom $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ inhibítorom je zlúčenina obecného vzorca III



kde znamená

R^1 skupinu $\text{CH}_2\text{OR}^{10}$, COOR^{10} , CONHR^{10} alebo $\text{CON}(\text{R}^{12})_2$,

R^2 skupinu R^{10} , CO-R^{10} , COR^6 , COOR^6 , COOR^{10} , SO_2R^6 , SO_2R^{10} ,
 CONHR^6 , $\text{CON}(\text{R}^6)_2$, CONHR^{10} alebo $\text{CON}(\text{R}^{12})_2$,

R^3 atóm vodíka, skupinu Hal, NHR^{10} , $\text{N}(\text{R}^{12})_2$, NH-acylovú, O-acylovú, CN, NO_2 , OR^{10} , SR^{10} , SO_2R^{10} , SO_3R^{10} , COOR^{10} ,
 CONHR^6 , $\text{CON}(\text{R}^6)_2$, CONHR^{10} alebo $\text{CON}(\text{R}^{12})_2$

R^4 atóm vodíka, skupinu A, Ar alebo aralkylénovú s 7 až 14 atómami uhlíka,

R^5 skupinu NH_2 , $\text{H}_2\text{N-C(=NH)}$ alebo $\text{H}_2\text{N-C(=NH)-NH}$, pričom primárne aminoskupiny majú popripade bežné skupiny

chrániace aminoskupinu alebo sú poprípade monosubstituované, disubstituované alebo trisubstituované skupinou R^{10} , $CO-R^{10}$, $COOR^{10}$, SO_2R^{10} alebo R^6-NH- ,

R^6 skupinu monocyklickú alebo bicyklickú heterocyklickú s jedným až štyrmi atómami dusíka, kyslíka a/alebo síry, ktorá je nesubstituovaná, monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná atómom Hal, skupinou A, $-CO-A$, OH, CN, COOH, COOA, $CONH_2$, NO_2 , =NH alebo atómom =O,

R^7 , R^8 od seba nezávisle chýbajú alebo znamenajú atóm vodíka,

R^7 a R^8 spolu dohromady tiež väzbu,

Z chýba alebo znamená atóm kyslíka alebo síry, skupinu NH, NR^1 , $C(=O)$, CONH, NHCO, $C(=S)NH$, $NHC(=S)$, $C(=S)$, SO_2NH , $NHSO_2$ alebo $CA=CA'$,

R^9 atóm vodíka, Hal, skupinu OR^{11} , NH_2 , NHR^{12} , $N(R^{12})_2$, NHacyl, Oacyl, CN, NO_2 , SR^{11} , SOR^{12} , SO_2R^{12} alebo SO_3H ,

R^{10} atóm vodíka, skupinu A, Ar alebo aralkylénovou s 7 až 14 atómami uhlíku,

R^{11} atóm vodíka alebo skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka,

R^{12} skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka,

A atóm vodíka, skupinu alkylovú s 1 až 15 atómami uhlíka alebo cykloalkylovú s 3 až 15 atómami uhlíka, nesubstituovanú, alebo skupinou R^9 monosubstituovanú, disubstituovanú alebo trisubstituovanú a pričom jedna, dve

alebo tri metylénové skupiny sú popřípade nahradené atómom N, O a/alebo S,

Ar nesubstituovaný, alebo skupinou A a/alebo R⁹ monosubstituovaný, disubstituovaný alebo trisubstituovaný monocyklický alebo bicyklický aromatický cyklický systém majúci popřípade jeden, dva, tri alebo štyri atómy dusíka, kyslíka a/alebo síry,

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu a

m a n od seba nezávisle 0, 1, 2, 3 alebo 4,

a jej fyziologicky prijateľné soli a solváty.

22. Použitie podľa nároku 21, pričom $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ inhibítorom je zlúčenina podvzorca IIIa až IIIIn, ktorá inak odpovedá obecnému vzorcu III, pričom znamená v obecnom vzorci

IIIa) R³ atóm H ;

IIIb) R³ atóm H a
R² skupinu COOR¹⁰ alebo SO₂R¹⁰;

IIIc) R³ atóm H,
R² skupinu COOR¹⁰ alebo SO₂R¹⁰ a
R¹⁰ atóm H, skupinu A, Ar alebo aralkylénovú s 7 až 14 atómami uhlíka;

IIId)m O;

IIIe)m O a

R³ atóm H;

- IIIIf) R^3 atóm H,
 R^2 skupinu COOR^{10} alebo SO_2R^{10} a
m 0;
- IIIIg) R^3 atóm H,
 R^2 skupinu COOR^{10} alebo SO_2R^{10} ,
 R^{10} atóm H, skupinu A, Ar alebo aralkylénovú s 7 až
14 atómami uhlíka a
m 0;
- IIIh) R^3 atóm H,
 R^2 skupinu COOR^{10} alebo SO_2R^{10} ,
 R^{10} atóm H, skupinu A, Ar alebo aralkylénovú s 7 až
14 atómami uhlíku a
A atóm H alebo nesubstituovanú skupinu alkylovú s
1 až 15 atómami uhlíka alebo cykloalkylovú 3 až
15 atómami uhlíka,
Ar skupinu fenylovú alebo naftylovú a
m 0;
- IIIi) R^6 skupinu monocyklickú alebo bicyklickú heterocyk-
lickú s jedným až štyrmi atómami dusíka,
kyslíka a/alebo síry, ktorá je nesubstituovaná,
monosubstituovaná, disubstituovaná alebo
trisubstituovaná atómom Hal, skupinou A, $-\text{CO}-\text{A}$, OH,
CN, COOH, COOA, CONH_2 , NO_2 , $=\text{NH}$ alebo atómom =O;
- IIIj) R^3 atóm H,
 R^2 skupinu COOR^{10} alebo SO_2R^{10} ,
 R^{10} atóm H, skupinu A, Ar alebo aralkylénovú s 7 až
14 atómami uhlíkmi,
m 0 a
 R^6 skupinu monocyklickú alebo bicyklickú
heterocyklickú s jedným až štyrmi atómami

dusíka, ktorá je nesubstituovaná, monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná atómom Hal, skupinou A, -CO-A, OH, CN, COOH, COOA, CONH₂, NO₂, =NH alebo atómom =O;

- IIIk) Z chýba;
- IIIl) Z chýba a
R³ atóm H;
- III m) Z chýba,
R³ atóm H a
R² skupinu COOR¹⁰ alebo SO₂R¹⁰;
- III n) Z chýba,
R³ atóm H,
R⁴ atóm H,
R² skupinu COOR¹⁰ alebo SO₂R¹⁰,
R¹⁰ atóm H, skupinu A, Ar alebo skupinu aralkylénovú s 7 až 14 atómami uhlíka,
R⁶ skupinu monocyklickú alebo bicyklickú heterocyklickú s jedným až štyrmi atómami dusíka, ktorá je nesubstituovaná, monosubstituovaná, disubstituovaná alebo trisubstituovaná atómom Hal, skupinou A, -CO-A, OH, CN, COOH, COOA, CONH₂, NO₂, =NH alebo atómom =O,
A atóm H alebo nesubstituovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,
Ar skupinu fenylovú alebo naftylovú a
m 0.

23. Použitie podľa nároku 21, pričom $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ inhibítorom je zlúčenina zo súboru zahrnujúceho

(2S)-3-[2-(3-aminopropyl)-4-oxo-4H-chrómen-6-yl]-2-(2,2-dimetylpropoxykarboxamido)propiónovú kyselinu,

(2S)-3-{2-[3-(1H-imidazol-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4H-chrómen-6-yl}-2-(2,2-dimetylpropoxykarboxamido)propiónovú kyselinu,

(2S)-3-{2-[3-(1H-imidazol-2-ylamino)propyl]-4-oxochróman-6-yl}-2-(2,2-dimetylpropoxykarboxamido)propiónovú kyselinu,

(2S)-3-{2-[3-(pyridín-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4H-chrómen-6-yl}-2-(2,2-dimetylpropoxykarboxamido)propiónovú kyselinu,

(2S)-3-{2-[3-(1H-benzimidazol-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4H-chrómen-6-yl}-2-(2,2-dimetylpropoxykarboxamido)propiónovú kyselinu,

(2S)-3-{2-[3-(1H-imidazol-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4H-chrómen-6-yl}-2-butylsulfonamido)propiónovú kyselinu,

(2S)-3-{2-[3-(pyridín-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4H-chrómen-6-yl}-2-(2,4,6-trimetylfenyl)sulfonamido)propiónovú kyselinu

alebo ich fyziologicky prijateľné soli a solváty.

24. Použitie podľa nároku 21, pričom $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ inhibítorom je zlúčenina zo súboru zahrnujúceho

(2S)-3-{2-[3-(1H-imidazol-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4H-chrómen-6-yl}-2-butylsulfonamido)propiónovú kyselinu a

(2S)-3-{2-[3-(pyridín-2-ylamino)propyl]-4-oxo-4H-chrómen-6-yl}-2-(2,4,6-trimetylfenyl)sulfonamido)propiónovú kyselinu.

25. Použitie podľa nároku 21, pričom terapeuticky účinným množstvom je 0,5 µg až 5mg.

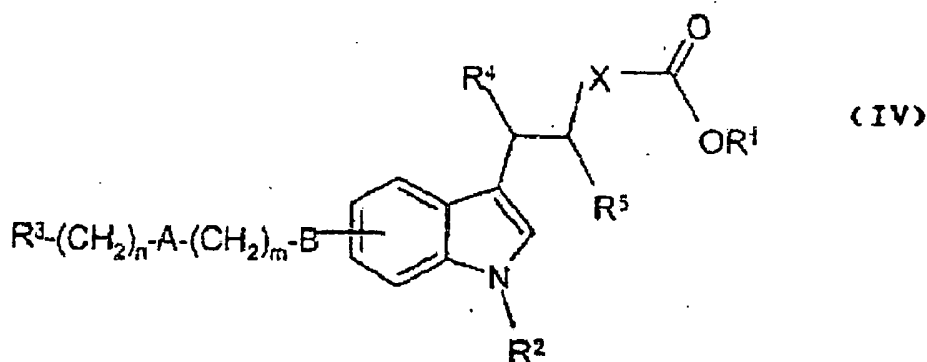
26. Použitie podľa nároku 21, pričom očnou chorobou je diabetická retinopatia.

27. Použitie podľa nároku 21, pričom očnou chorobou je degenerácia makuly.

28. Použitie podľa nároku 21, pričom očnou chorobou je myopia.

29. Použitie podľa nároku 21, pričom očnou chorobou je histoplazmóza.

30. Použitie podľa nároku 1, pričom $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ inhibítorom je zlúčenina obecného vzorca IV



kde znamená

A a B od seba nezávisle atóm kyslíka, síry, skupinu NH, NR⁷, CO, CONH, NHCO alebo priamu väzbu

X skupinu alkylénovú s 1 až 2 atómami uhlíka, nesubstituovanú alebo monosubstituovanú skupinou R⁴ alebo R⁵ alebo priamu väzbu,

R¹ atóm vodíka, skupinu Z alebo -(CH₂)_o-Ar,

R² atóm vodíka, skupinu R⁷ alebo -C(O)Z,

- R^3 skupinu NHR^6 , $-NR^6-C(=NR^6)-NHR^6$, $-C(=NR^6)-NHR^6$, $-NR^6-C(=NR^9)-NHR^6$, $-C(=NR^9)-NHR^6$ alebo HET^1 ,
- R^4 alebo
- R^5 od seba nezávisle atóm vodíka, oxoskupinu, skupinu R^7 , $-(CH_2)_o-Ar$, $-C(O)-(CH_2)_o-Ar$, $-C(O)-(CH_2)_o-R^7$, $-C(O)-(CH_2)_o-Het$, Het , NHR^6 , $NHAr$, $NH-Het$, OR^7 , OAr , OR^6 alebo $O-Het$,
- R^6 atóm vodíka, skupinu $-C(O)R^7$, $-C(O)Ar$, R^7 , $COOR^7$, $COO-(CH_2)_o-Ar$, SO_2-Ar , SO_2R^7 alebo SO_2Het ,
- R^7 skupinu alkylovú s 1 až 10 atómami uhlíka alebo cykloalkylovú s 3 až 10 atómami uhlíka,
- R^8 atóm Hal, skupinu NO_2 , CN , Z , $-(CH_2)_o-Ar$, $COOR^1$, OR^1 , CF_3 , OCF_3 , SO_2R^1 , NHR^1 , $N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NHCOOR^1$ alebo $C(O)R^1$,
- R^9 skupinu CN alebo NO_2 ,
- Z skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka,
- Ar skupinu arylovú nesubstituovanú alebo substituovanú skupinou R^8 ,
- Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,
- Het nenasýtenú, čiastočne alebo plne nasýtenou, monocyklickú alebo bicyklickú heterocyklickú skupinu s 5 až 10 atómami, ktorá obsahuje popri prípade jeden alebo dva atómy dusíka a/alebo jeden alebo dva

atómy síry alebo kyslíka a ktorá je poprípade monosubstituovaná alebo disubstituovaná skupinou R^8 ,

Het¹ monocyklickú alebo bicyklickú aromatickú heterocyklickú skupinu, ktorá obsahuje jeden až štyri atómy dusíka a ktorá je poprípade monosubstituovaná alebo disubstituovaná atómom Hal, skupinu R^7 , OR^7 , CN, NH_2 alebo NO_2 ,

m 0, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6,

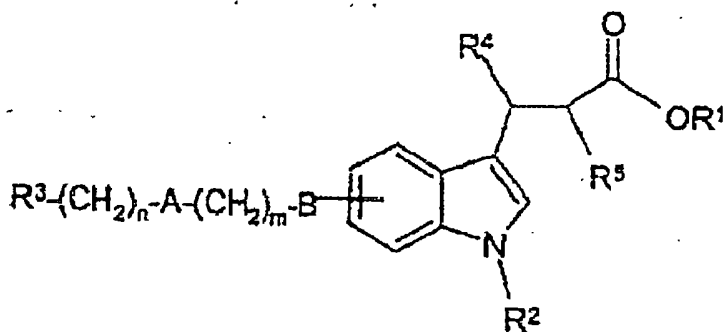
n 0, 1 alebo 2,

o 0, 1 alebo 2,

a ich fyziologicky prijateľné soli a solváty.

31. Použitie podľa nároku 30, pričom $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ inhibítorom je zlúčenina podvzorca IVa až IIIi, ktorá inak odpovedá obecnému vzorcu IV, pričom znamená v obecnom vzorci:

IVa) X priamu väzbu,



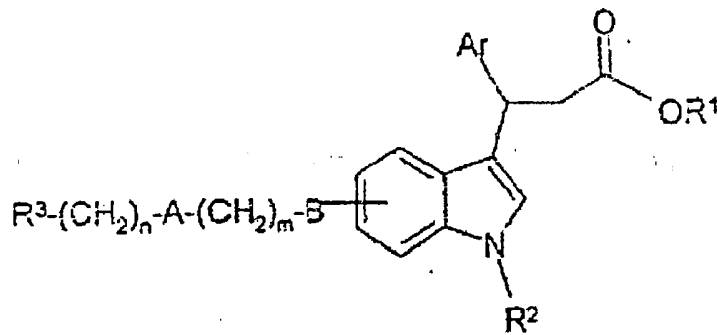
IVb) X priamu väzbu,

R^2 atóm H,

R^3 atóm H,

R^5 atóm H,

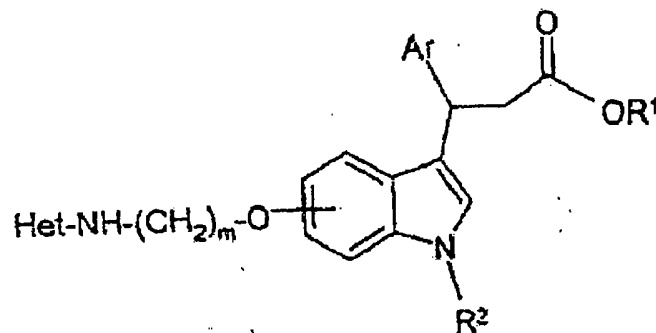
R⁴ skupinu Ar,



(IVb)

IVc) X priamu väzbu,
 R⁵ atóm H,
 R⁴ skupinu Ar alebo Het;

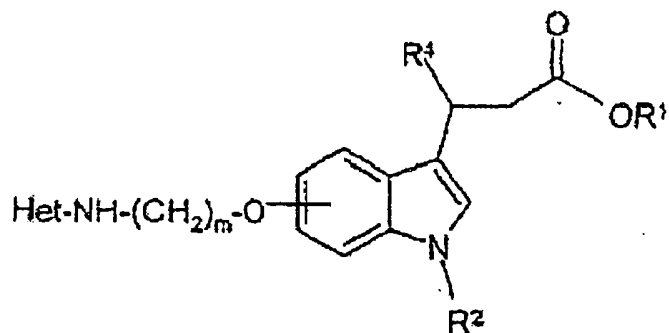
IVd) X priamu väzbu,
 R⁵ atóm H,
 B atóm O,
 A skupinu NH,
 n 0
 m 3 alebo 4,
 R³ skupinu Het a
 R⁴ skupinu Ar



(IVd)

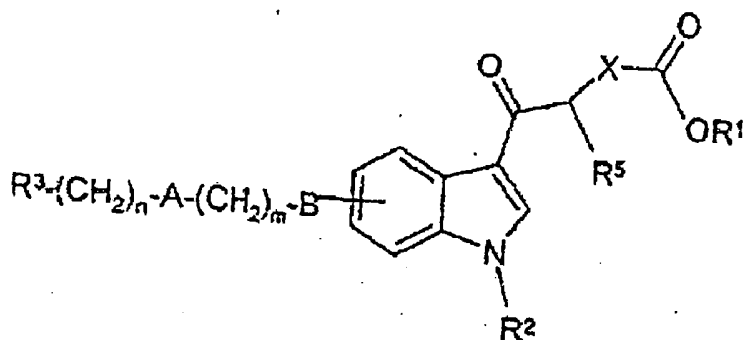
IVe) X priamu väzbu,
 R⁵ atóm H,
 B atóm O,
 A skupinu NH,

n 0
 m 3 alebo 4 a
 A skupinu NH,
 n 0
 m 3 alebo 4 a
 R³ skupinu Het



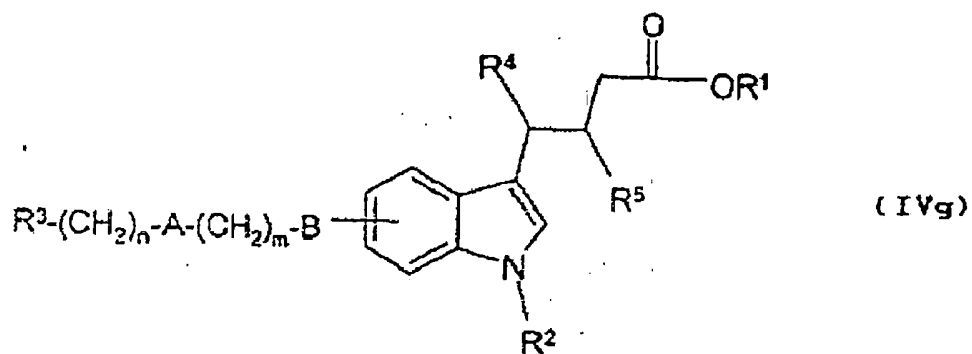
(IVe)

IVf) X skupinu metylénovú nesubstituovanú alebo
 substituovanú skupinou Ar,
 R² atóm H,
 R⁵ atóm H alebo skupinu Ar,
 R⁴ oxoskupinu,



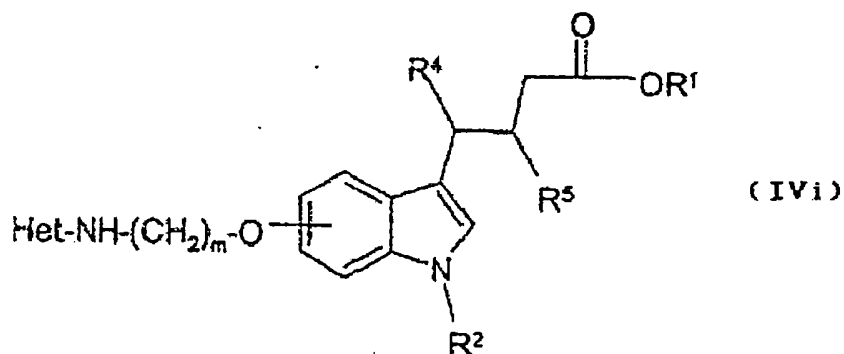
(IVf)

IVg) X skupinu metylénovú,



IVh) X skupinu metylénovú,
 R⁴ atóm H alebo skupinu Ar,
 R⁵ atóm H alebo skupinu Ar, a
 R² atóm H;

IVi) X skupinu metylénovú,
 R⁴ atóm H alebo skupinu Ar,
 R⁵ atóm H alebo skupinu Ar, a
 B atóm O,
 A skupinu NH,
 n 0
 m 3 alebo 4,
 R³ skupinu Het,
 R² atóm H;



35. Použitie podľa nároku 30, pričom očnou chorobou je diabetická retinopatia.

36. Použitie podľa nároku 30, pričom očnou chorobou je degenerácia makuly.

37. Použitie podľa nároku 30, pričom očnou chorobou je myopia.

38. Použitie podľa nároku 30, pričom očnou chorobou je histoplazmóza.

39. Použitie $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ inhibítora k príprave liečiva pre profylaxiu a/alebo k liečeniu očných chorôb pochádzajúcich z angiogenézy v oku, pričom liek obsahuje nanočastice obsahujúce terapeuticky účinné množstvo $\alpha_v\beta_3$ a/alebo $\alpha_v\beta_5$ inhibítora postačujúce k inhibícii angiogenézy a injektuje sa do sklérovej vrstvy oka cez lokáciu vonkajšieho povrchu skléry, ktorý prekrýva sietnicové tkanivo.

40. Použitie podľa nároku 39, pričom nanočastice obsahujú biokompatibilný polymér.

41. Použitie podľa nároku 39, pričom nanočastice obsahujú biologicky odstrániteľný polymér.

42. Použitie podľa nároku 41, pričom polymérom je kyselina poly(mliečna) (PLA), poly(glykolová) (PGA), polykaprolaktón (PCL), kopolymér kyseliny mliečnej a kyseliny glykolovej (PLGA), kopolymér kyseliny mliečnej a kaprolaktónu, polyepsilónkaprolaktón, kyselina polyhydroxymaslová, poly(orto)ester, polyuretán, polyanhydrid, polyacetál, polydihdropyrán alebo polykyanoakrylát.

43. Použitie podľa nároku 39, pričom kompozícia obsahuje kvapalné prostredie, v ktorom sú nanočastice dispergované a vytvárajú koloidnú suspenziu.

44. Použitie podľa nároku 39, pričom nanočastice majú priemer v rozmedzí približne 10 nm až približne 500 nm.

45. Použitie podľa nároku 39, pričom nanočastice majú priemer v rozmedzí približne 100 nm až približne 200 nm.

46. Použitie podľa nároku 39, pričom nanočastice sú pripraviteľné spôsobom rozpúšťadlového vytlačovania.