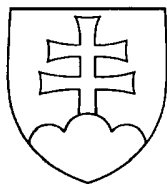


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

# ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(22) Dátum podania: 22.07.97  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 19629817.2  
(32) Dátum priority: 24.07.96  
(33) Krajina priority: DE  
(40) Dátum zverejnenia: 08.07.98  
(86) Číslo PCT:

(21) Číslo dokumentu:

**1007-97**

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**C 07D 233/52,**  
**A 61K 31/395**

(71) Prihlasovateľ: Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt am Main, DE;  
Genentech, INC., South San Francisco, CA, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Wehner Volkmar, Dr., Sandberg, DE;  
Knolle Jochen, Dr., Kriftel, DE;  
Stilz Hans Ulrich, Dr., Frankfurt, DE;  
Gourvest Jean-Francois, Dr., Claye Souilly, FR;  
Carniato Denis, Dr., Clamart, FR;  
Gadek Thomas Richard, Dr., Oakland, CA, US;  
McDowell Robert, Dr., San Francisco, CA, US;  
Pitti Robert Maurice, Liberty St.El Cerrito, CA, US;  
Bodary Sarah Catherine, Dr., San Bruno, CA, US;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Iminoderiváty, spôsob ich prípravy a farmaceutické prípravky, ktoré ich obsahujú**

(57) Anotácia:

Opisujú sa iminoderiváty všeobecného vzorca (I), kde  $R^1$  je prípadne substituovaná skupina  $H-C(=NH)-NH-$ ,  $H_2N-C(=NH)-$  či  $H_2N-C(=NH)-NH-$ , alebo zvyšok štvor- až desaťčlenného prípadne heterocyklického a prípadne substituovaného kruhového systému, Y je priama väzba alebo prípadne substituovaná skupina -NH-, A je priama väzba alebo skupina definovaná v nárokoch, B je priama väzba,  $(C_1-C_8)$ -alkándiyl, prípadne substituovaná skupina  $-CH=CH-$  alebo  $-C\equiv C-$ , alebo dvojitá väzbový zvyšok päť- alebo šesťčlenného prípadne heterocyklického a prípadne substituovaného kruhu, D a F sú vždy priama väzba alebo skupina definovaná v nárokoch, E je zvyšok šesťčlenného aromatického prípadne heterocyklického a prípadne substituovaného kruhového systému, a G je skupina definovaná v nárokoch. Ďalej sa opisuje spôsob ich prípravy, farmaceutické prípravky, ktoré ich obsahujú, a ich použitie ako liečiv. Tieto zlúčeniny sa používajú ako antagonisty receptora vitronektínu a inhibitory resorpcie kostí.



Iminoderiváty, spôsob ich prípravy a farmaceutické prípravky, ktoré ich obsahujú

### Oblasť techniky

Predmetom vynálezu sú zlúčeniny nižšie uvedeného všeobecného vzorca I, ako aj ich fyziologicky prijateľné soli a farmaceutické prípravky, ktoré takéto zlúčeniny obsahujú, ďalej ich príprava a použitie ako liečiv, najmä ako inhibítorov resorpcie kostí spôsobovanej osteoklastami, ako inhibítorov rastu nádorov a metastázovania nádorov, ako protizápalových činidiel, na liečenie alebo profylaxiu kardiovaskulárnych ochorení, ako je arterioskleróza alebo restenóza, na liečenie alebo profylaxiu nefropatií a retinopatií, ako je napríklad diabetická retinopatia, ako aj antagonistov receptora vitronektínu na liečenie a profylaxiu ochorení, ktoré sú založené na vzájomnom pôsobení receptorov a ich ligandov pri interakčných procesoch bunka-bunka alebo bunka-matrix. Vynález sa ďalej týka použitia zlúčenín všeobecného vzorca I, ako aj ich fyziologicky prijateľných solí, a farmaceutických prípravkov, ktoré tieto zlúčeniny obsahujú, ako liečiv na zmiernenie alebo liečenie ochorení, ktoré sú aspoň sčasti podmienené nežiadúcou prílišnou resorpciou kostí, angiogenézou alebo proliferáciou buniek hladkých svalov ciev.

### Doterajší stav techniky

V ľudských kostiach prebieha neustály dynamický proces ich prestavby, ktorý zahŕňa resorpciu kostí a výstavbu kostí. Tieto procesy sú riadené typmi buniek špecializovanými na daný účel. Výstavba kostí je založená na ukladaní kostného matrixu činnosťou osteoblastov, resorpcia kostí je založená na odbúravaní kostného matrixu činnosťou osteoklastov. Rad ochorení kostí je spôsobený narušením rovnováhy medzi výstavbou kostí a resorpciou kostí. Osteoporóza je charakterizovaná úbytkom kostného matrixu. Aktivované osteoklasty sú viacjadro-

vé bunky s priemerom do 400  $\mu\text{m}$ , ktoré odbúravajú kostný matrix. Aktivované osteoklasty sa usadzujú na povrchu kostného matrixu a vylučujú proteolytické enzýmy a kyseliny do takzvanej "spojovacej zóny" ("sealing zone"), oblasti medzi ich bunkovou membránou a kostným matrixom. Kyslé prostredie a proteázy spôsobujú odbúravanie kostí.

Zistilo sa, že usadzovanie osteoklastov na kostiach je riadené receptormi integrínov na bunkovom povrchu osteoklastov.

Integríny sú skupinou receptorov, ku ktorým patrí okrem iného receptor fibrinogénu  $\alpha_{\text{IIB}}\beta_3$  na krvných doštičkách a receptor vitronektínu  $\alpha_v\beta_3$ . Receptor vitronektínu  $\alpha_v\beta_3$  je glykoproteín umiestnený v membráne, ktorý je exprimovaný na bunkovom povrchu radu buniek, ako sú endotelové bunky, bunky hladkých svalov ciev, osteoklasty a nádorové bunky. Receptor vitronektínu  $\alpha_v\beta_3$ , ktorý je exprimovaný na membráne osteoklastov, riadi proces usadzovania na kostiach a resorpciu kostí, a prispieva tak k osteoporóze.

$\alpha_v\beta_3$  sa pri tom viaže na proteíny kostného matrixu, ako je osteopontín, kostný sialoproteín a trombospontín, ktoré obsahujú tripeptidový motív Arg-Gly-Asp (alebo RGD).

Horton a kol. popisujú RGD-peptidy a protilátku proti receptoru vitronektínu (23C6), ktoré inhibujú odbúravanie zubov spôsobované osteoklastmi a premiestňovanie osteoklastov (Horton a kol., Exp. Cell. Res. 1991, 195, 368). Sato a kol. popisujú v J. Cell Biol. 1990, 111, 1713 echistatín, čo je RGD-peptid z hadieho jedu, ako silný inhibítor resorpcie kostí v tkanivovej kultúre a ako látku zabraňujúcu prichyteniu osteoklastov na kosti. Fischer a kol. (Endocrinology, 1993, 132, 1411) preukázali na krysách, že echistatín zabraňuje resorpcii kostí tiež in vivo.

Receptor vitronektínu  $\alpha_v\beta_3$  na ľudských bunkách hladkých svalov ciev aorty stimuluje premiestňovanie týchto buniek do

neointímy, čo nakoniec vedie k arterioskleróze a restenóze po angioplastii (Brown a kol., Cardiovascular Res. 1994, 28, 1815).

Brooks a kol. (Cell 1994, 79, 1157) uvádzajú, že protilátky proti  $\alpha_v\beta_3$  alebo antagonisti  $\alpha_v\beta_3$  môžu spôsobiť scvrknutie nádorov, tým, že indukujú apoptózu buniek krvných ciev počas angiogenézy. Chersch a kol. (Science 1995, 270, 1500) opisujú protilátky proti  $\alpha_v\beta_3$  alebo antagonistov  $\alpha_v\beta_3$ , ktorí inhibujú angiogenetické procesy indukované bFGF v očiach krýs, čo by sa mohlo terapeuticky využiť pri liečení retinopatie.

V patentovej prihláške WO 94/12181 sú opísané substituované aromatické alebo nearomatické kruhové systémy a v WO 94/08577 substituované heterocykly pôsobiace ako antagonisti receptoru fibrinogénu a inhibítory agregácie doštičiek. Z EP-A-518 586 a EP-A-528 587 sú známe deriváty fenylalanínu substituované aminoalkylom alebo heterocyklom a z WO 95/32710 arylové deriváty pôsobiace ako látky zabráňujúce resorpcii kostí spôsobovanej osteoklastmi. V WO 96/00574 sú opísané benzodiazepíny a v WO 96/00730 templáty antagonistov receptora fibrinogénu, obzvlášť benzodiazepíny, ktoré sú naviazané na päťčlenný kruh nesúci atóm dusíka, pôsobiaci ako antagonisti receptora vitronektínu.

### Podstata vynálezu

Zlúčeniny nižšie uvedeného všeobecného vzorca I podľa vynálezu inhibujú resorpciu kostí spôsobovanú osteoklastmi. Ochorenia kostí, proti ktorým možno použiť zlúčeniny podľa vynálezu, sú predovšetkým osteoporóza, hyperkalcinémia, osteopénia, napríklad vyvolaná metastázami, ochorenia zubov, hyperparatyroidizmus, periartikulárna erózia pri reumatickej artritíde a Pagetova choroba.

Ďalej možno zlúčeniny všeobecného vzorca I použiť na zmiernenie, profylaxiu alebo terapiu ochorení kostí, ktoré sú

vyvolané terapiou používajúcou glukokortikoidy, steroidy alebo kortikosteroidy, alebo nedostatkom sexuálneho hormónu (alebo hormónov). Všetky tieto ochorenia sa vyznačujú úbytkom kostí, ktorý je spôsobený nerovnováhou medzi výstavbou kostí a resorpciou kostí.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu ďalej slúžiť ako nosiče účinných látok na cielený transport účinnej látky na miesto pôsobenia ("drug targeting", viď napríklad Targeted Drug Delivery, R. C. Juliano, Handbook of Experimental Pharmacology, zväzok 100, Editor Born, G. V. R. a kol., Springer Verlag). V prípade týchto účinných látok ide o látky, ktoré možno použiť na ošetrovanie vyššie uvedených ochorení.

Predmetom vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I

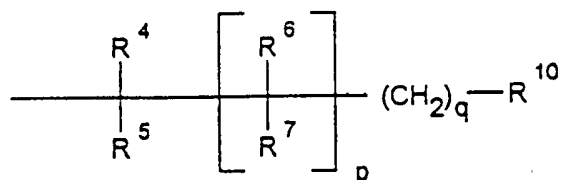


v ktorom

A predstavuje priamu väzbu, alkándiyllovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, skupinu  $-NR^2-N=CR^2-$ ,  $-NR^2-C(O)-NR^2-$ ,  $-NR^2-C(O)O-$ ,  $-NR^2-C(O)S-$ ,  $-NR^2-C(S)-NR^2-$ ,  $-NR^2-C(S)-O-$ ,  $-NR^2-C(S)-S-$ ,  $-NR^2-S(O)_n-NR^2-$ ,  $-NR^2-S(O)_n-O-$ , alebo  $-NR^2-S(O)_n-$ , cykloalkándiyllovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, skupinu  $-C\equiv C-$ ,  $-NR^2-C(O)-$  alebo  $-C(O)-NR^2-$ , skupinu  $-arylén-C(O)-NR^2-$  s 5 až 14 atómami uhlíka v arylénovej časti, atóm kyslíka, skupinu  $-S(O)_n-$ , arylénovú skupinu s 5 až 14 atómami uhlíka, skupinu  $-CO-$ , skupinu  $-arylén-CO-$  s 5 až 14 atómami uhlíka v arylénovej časti, skupinu  $-NR^2-$ ,  $-SO_2-NR^2-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N=CR^2-$ ,  $-R^2C=N-$  alebo  $-CR^2=CR^3-$  alebo skupinu  $-arylén-S(O)_n-$  s 5 až 14 atómami uhlíka v arylénovej časti, pričom tieto skupiny môžu byť vždy raz alebo dvakrát substituované alkándiyllovou skupinou s 1 až 8 atómami uhlíka, ako je to napríklad pri skupine  $-alkándiyl-CO-NR^2-alkándiyl-$  s 1 až 8 atómami uhlíka, v každej alkándiyllovej časti, skupine  $-alkándiyl-CO-NR^2-$  s 1 až 8 atómami uhlíka v alkándiyllo-

vej časti alebo skupine  $-\text{CO}-\text{NR}^2\text{-alkándiyl-}$  s 1 až 8 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti,

- B predstavuje priamu väzbu, alkándiyllovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, skupinu  $-\text{CR}^2=\text{CR}^3\text{-}$  alebo  $-\text{C}\equiv\text{C-}$ , pričom tieto skupiny môžu byť vždy jeden alebo dvakrát substituované alkándiyllovou skupinou s 1 až 8 atómami uhlíka, ako je to napríklad pri skupine  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{-}$  alebo  $-\text{CH}_2-\text{CR}^2=\text{CR}^3\text{-}$ , alebo predstavuje dvojitú väzbu zvyšok päť- alebo šesťčlenného nasýteného alebo nenasýteného kruhu, ktorý môže obsahovať 1 alebo 2 atómy dusíka a môže byť substituovaný raz alebo dvakrát alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo kyslíkom alebo sírou, naviazanými dvojitou väzbou,
- D znamená priamu väzbu, alkándiyllovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, skupinu  $-(\text{O}), -\text{NR}^2\text{-}, -\text{CO}-\text{NR}^2\text{-}, -\text{NR}^2-\text{CO-}, -\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^2\text{-}, -\text{NR}^2-\text{C}(\text{S})-\text{NR}^2\text{-}, -\text{OC}(\text{O})\text{-}, -\text{C}(\text{O})\text{O-}, -\text{CO-}, -\text{CS-}, -\text{S}(\text{O})\text{-}, -\text{S}(\text{O})_2\text{-}, -\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^2\text{-}, -\text{NR}^2-\text{S}(\text{O})\text{-}, -\text{NR}^2-\text{S}(\text{O})_2\text{-}, -\text{S-}, -\text{CR}^2=\text{CR}^3\text{-}, -\text{C}\equiv\text{C-}, -\text{NR}^2-\text{N}=\text{CR}^2\text{-}, -\text{N}=\text{CR}^2\text{-}, -\text{R}^2\text{C}=\text{N-}$  alebo  $-\text{CH}(\text{OH})\text{-}$ , pričom tieto skupiny môžu byť vždy raz alebo dvakrát substituované alkándiyllovou skupinou s 1 až 8 atómami uhlíka,
- E predstavuje zvyšok šesťčlenného aromatického kruhového systému, ktorý prípadne obsahuje až 4 atómy dusíka, a prípadne je substituovaný jedným až štyrmi rovnakými alebo rozdielnymi zvyškami vybranými zo skupiny zahrňujúcej zvyšky  $\text{R}^2, \text{R}^3$ , atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu, nitroskupinu a hydroxyskupinu,
- F má význam definovaný v prípade symbolu D,
- G znamená skupinu



Y znamená priamu väzbu alebo skupinu  $-NR^2-$ ,

$R^1$  predstavuje skupinu  $R^2-C(=NR^2)-NR^2-$ ,  $R^2R^3N-C(=NR^2)-$ ,  $R^2R^3N-C(=NR^2)-NR^2-$ , alebo štvor- až desaťčlenný mono- alebo polycyklický aromatický alebo nearomatický kruhový systém, ktorý môže prípadne obsahovať 1 až 4 heteroatómy vybrané zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a síru, a prípadne môže byť raz alebo viackrát substituovaný substituentami vybranými zo súboru zahrňujúceho skupiny  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  a  $R^{15}$ ,

symboly  $R^2$  a  $R^3$  nezávisle na sebe znamenajú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, ktorá je prípadne raz alebo viackrát substituovaná fluórom, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkándiyllovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti, arylovú skupinu s 5 až 14 atómami uhlíka, arylalkándiyllovú skupinu s 5 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti, aminoskupinu, skupinu  $(R^aO)R^aNR^a$ ,  $R^aOR^a$ ,  $R^aOC(O)R^a$ ,  $R^a$ -arylén- $R^a$  s 5 až 14 atómami uhlíka v arylénovej časti  $R^aR^aNR^a$ , HO-alkándiyl- $NR^aR^a$  s 1 až 8 atómami uhlíka, v alkándiyllovej časti,  $R^aR^aNC(O)R^a$ ,  $R^aC(O)NR^aR^a$ ,  $R^aC(O)R^a$ ,  $R^aR^aN-C(=NR^a)-$ ,  $R^aR^aN-C(=NR^a)-NR^a-$  alebo alkylkarbonyloxyalkándiylloxykarbonylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v alkylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkándiylloxylovej časti,

symboly  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  a  $R^7$  nezávisle na sebe predstavujú vždy atóm vodíka, atóm fluóru, hydroxylovú skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkándiyllovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti, alebo skupinu  $R^aOR^a$ ,  $R^aSR^a$ ,  $R^aCO_2R^a$ ,  $R^aOC(O)R^a$ ,  $R^a$ -arylén- $R^a$  s 5 až 14 atómami uhlíka v arylénovej časti,  $R^aN(R^2)R^a$ ,  $R^aR^aNR^a$ ,  $R^aN(R^2)C(O)OR^a$ ,  $R^aS(O)_nN(R^2)R^a$ ,  $R^aOC(O)N(R^2)R^a$ ,

$R^aC(O)N(R^2)R^9$ ,  $R^aN(R^2)C(O)N(R^2)R^9$ ,  $R^aN(R^2)S(O)_nN(R^2)R^9$ ,  
 $R^aS(O)_nR^9$ ,  $R^aSC(O)N(R^2)R^9$ ,  $R^aC(O)R^9$ ,  $R^aN(R^2)C(O)R^9$ , alebo  
 $R^aN(R^2)S(O)_nR^9$ ,

$R^a$  znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkándiylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkándiylovej časti, arylovú skupinu s 5 až 14 atómami uhlíka alebo arylalkándiylovú skupinu s 5 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkándiylovej časti, pričom alkylové zvyšky môžu byť raz alebo viackrát substituované fluórom,

$R^9$  predstavuje priamu väzbu alebo alkándiylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka,

$R^{10}$  znamená skupinu  $C(O)R^{11}$ ,  $C(S)R^{11}$ ,  $S(O)_nR^{11}$ ,  $P(O)(R^{11})_n$  alebo zvyšok štvor- až osemčlenného, nasýteného alebo nenasýteného heterocyklu, ktorý obsahuje 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy vybrané zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a síru, ako je napríklad tetrazolylová, imidazolylová, pyrazolylová, oxazolylová alebo tiadiazolová skupina,

$R^{11}$  predstavuje hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, arylalkándiyloxyskupinu s 5 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkándiyloxylovej časti, aryloxyskupinu s 5 až 14 atómami uhlíka, alkylkarbonyloxyalkándiyloxyskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkándiyloxylovej časti, arylalkándiylylkarbonyloxyalkándiyloxyskupinu s 5 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti, 1 až 8 atómami uhlíka v alkándiylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkándiyloxylovej časti, aminoskupinu, mono- alebo dialkylaminoskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, arylalkándiyloaminoskupinu s 5 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkándiylovej časti, dialkylaminokarbonylme-



tylénoxyskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, aryldialkylaminokarbonylmetylénoxyskupinu s 5 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo arylaminoskupinu s 5 až 14 atómami uhlíka, alebo zvyšok L- alebo D-aminokyseliny,

symboly  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  a  $R^{15}$  nezávisle na sebe znamenajú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, ktorá je prípadne raz alebo viackrát substituovaná fluórom, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkándiyllovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti, arylovú skupinu s 5 až 14 atómami uhlíka, arylalkándiyllovú skupinu s 5 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti, aminoskupinu, skupinu  $(R^8O)R^8NR^9$ ,  $R^8OR^9$ ,  $R^8OC(O)R^9$ ,  $R^8R^8NR^9$ ,  $R^8$ -arylén- $R^9$  s 5 až 14 atómami uhlíka v arylénovej časti HO-alkándiyl- $N(R^2)R^9$ , s 1 až 8 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti,  $R^8N(R^2)C(O)R^9$ ,  $R^8C(O)N(R^2)R^9$ ,  $R^8C(O)R^9$ ,  $R^2R^3N-C(=NR^2)-NR^2-$ ,  $R^2R^3N-C(=NR^2)-$ ,  $=O$  alebo  $=S$ ,

n má hodnotu 1 alebo 2, a

symboly p a q majú nezávisle na sebe vždy hodnotu 0 alebo 1,

vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch,

a ich fyziologicky prijateľné soli,

pričom v zlúčeninách všeobecného vzorca I aspoň jedna zo skupín A, D alebo F predstavuje skupinu  $-NR^2-N=CR^2-$ ,  $-N=CR^2-$  alebo  $-R^2C=N-$ .

Aklylové zvyšky vyskytujúce sa v substituentoch môžu byť priame alebo rozvetvené, nasýtené alebo raz alebo viackrát ne-

nasýtené. To platí zodpovedajúcim spôsobom aj pre zvyšky od nich odvodené, ako sú napríklad alkoxylové zvyšky. Cykloalkylové zvyšky môžu byť mono-, bi- alebo tricyklické.

Monocyklickými cykloalkylovými zvyškami sú najmä cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová, cykloheptylová a cyklooktylová skupina, ktoré však môžu byť tiež substituované napríklad alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka. Ako príklady substituovaných cykloalkylových zvyškov možno uviesť 4-metylcyklohexylovú a 2,3-dimetylcyklopentylovú skupinu.

Bicyklické a tricyklické cykloalkylové zvyšky môžu byť nesubstituované alebo substituované v ľubovoľných vhodných polohách jednou alebo niekoľkými oxoskupinami alebo/a jednou alebo niekoľkými rovnakými alebo rôznymi alkylovými skupinami s 1 až 4 atómami uhlíka, napríklad metylovými alebo izopropyl-ovými skupinami, výhodne metylovými skupinami. Voľná väzba bicyklického alebo tricyklického zvyšku sa môže nachádzať v ľubovoľnej polohe molekuly, zvyšok môže byť teda naviazaný cez atóm na styku kruhov alebo atóm v mostíku. Voľná väzba sa môže tiež nachádzať v ľubovoľnej polohe, napríklad v exo- alebo endo- polohe.

Medzi príklady zvyškov šesťčlenných aromatických kruhových systémov patrí fenylová, pyridylová, pyridazinylová, pyrimidinylová, pyrazinylová, 1,3,5-triazinylová, 1,2,4-triazinylová, 1,2,3-triazinylová a tetrazinylová skupina.

Ako príklady základných telies bicyklických kruhových systémov možno uviesť norbornán (= bicyklo[2,2,1]heptán), bicyklo[2,2,2]oktán a bicyklo[3,2,1]oktán. Príkladom systému substituovaného oxoskupinou je gáfor (= 1,7,7-trimetyl-2-oxobicyklo[2,2,1]heptán).

Ako príklady základných telies tricyklických kruhových systémov možno uviesť twistán (= tricyklo [4,4,0,0<sup>3,8</sup>]dekán), adamantán (= tricyklo[3,3,1,1<sup>3,7</sup>]dekán), noradamantán (= tri-

cyklo[3,3,1,0<sup>3.7</sup>]nonán), tricyklo[2,2,1,0<sup>2.6</sup>]heptán, tricyklo[5,3,2,0<sup>4.9</sup>]dodekán, tricyklo[5,4,0,0<sup>2.9</sup>]undekán alebo tricyklo[5,5,1,0<sup>3.11</sup>]tridekán.

Arylovými skupinami sú napríklad fenylová, naftylová, bifenylylová, antrylová alebo fluorenylová skupina, pričom je výhodná 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 rozdielnymi zvyškami vybranými zo súboru zahrňujúceho 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 alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, atómy halogénov, ako je fluór, chlór a bróm, nitro skupinu, aminoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, hydroxy skupinu, metyléndioxy skupinu, kyanoskupinu, hydroxykarbonylovú skupinu, aminokarbonylovú skupinu, alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, fenylovú skupinu, fenoxyskupinu, benzylovú skupinu, benzyloxyskupinu, tetrazolylovú skupinu, skupiny (R<sup>17</sup>O)<sub>2</sub>P(O)- a (R<sup>17</sup>O)<sub>2</sub>P(O)-O-, kde R<sup>17</sup> znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, 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.

V prípade monosubstituovaných fenylových zvyškov sa substituent môže nachádzať v polohe 2, 3 alebo 4, pričom sú výhodné polohy 3 a 4. Pokiaľ je fenylová skupina dvakrát substituovaná, môžu byť substituenty vo vzájomnej polohe 1,2,1,3 alebo 1,4. Výhodné sú dvakrát substituované fenylové zvyšky, ktoré majú obidva substituenty umiestnené v polohe 3 a 4, vzhľadom na miesto naviazania.

Arylovými skupinami môžu byť ďalej mono- alebo polycyklické aromatické kruhové systémy, v ktorých môže byť 1 až 5 atómov uhlíka nahradených 1 až 5 heteroatómami, ako je napríklad 2-pyridylová, 3-pyridylová, 4-pyridylová, pyrolylová, furylová, tienylová, imidazolylová, pyrazolylová, oxazolylová,

izoxazolylová, tiazolylová, izotiazolylová, tetrazolylová, pyridylová, pyrazinylová, pyrimidinylová, indolylová, izoindolylová, indazolylová, ftalazinylová, chinolylová, izochinolylová, chinoxalinylová, chinazolinylová, cinolinylová alebo  $\beta$ -karbolinylová skupina, alebo benzoanelované, cyklopenta-, cyklohexa- alebo cykloheptaanelované deriváty týchto skupín.

Tieto heterocykly môžu byť substituované rovnakými substituentami ako vyššie uvedené karbocyklické arylové systémy.

Z týchto arylových skupín sú výhodné mono- alebo bicyklické aromatické kruhové systémy s 1 až 3 heteroatómami vybranými zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a síru, ktoré môžu byť substituované 1 až 3 substituentami vybranými zo súboru zahrňujúceho alkylové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, atóm fluóru, atóm chlóru, nitroskupinu, aminoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, hydroxyskupinu, alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, fenylovú skupinu, fenoxyskupinu, benzyloxyskupinu a benzylovú skupinu.

Obzvlášť výhodné sú tu mono- alebo bicyklické aromatické päť až desaťčlenné kruhové systémy s 1 až 3 heteroatómami vybranými zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a síru, ktoré môžu byť substituované 1 až 2 substituentami vybranými zo súboru zahrňujúceho alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, fenylovú skupinu, fenoxyskupinu, benzylovú skupinu a benzyloxyskupinu.

Výhodné sú taktiež zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré nesú lipofilný zvyšok  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  alebo  $R^7$ , ako napríklad benzyloxykarbonylaminoskupinu, cyklohexylmetylkarbonylaminoskupinu atď.

L- alebo D-aminokyselinami môžu byť prirodzené alebo neprirodzené aminokyseliny. Výhodné sú  $\alpha$ -aminokyseliny. Ako príklady možno uviesť (porov. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, zväzok XV/1 a 2, Georg Thieme Verlag, Stutt-

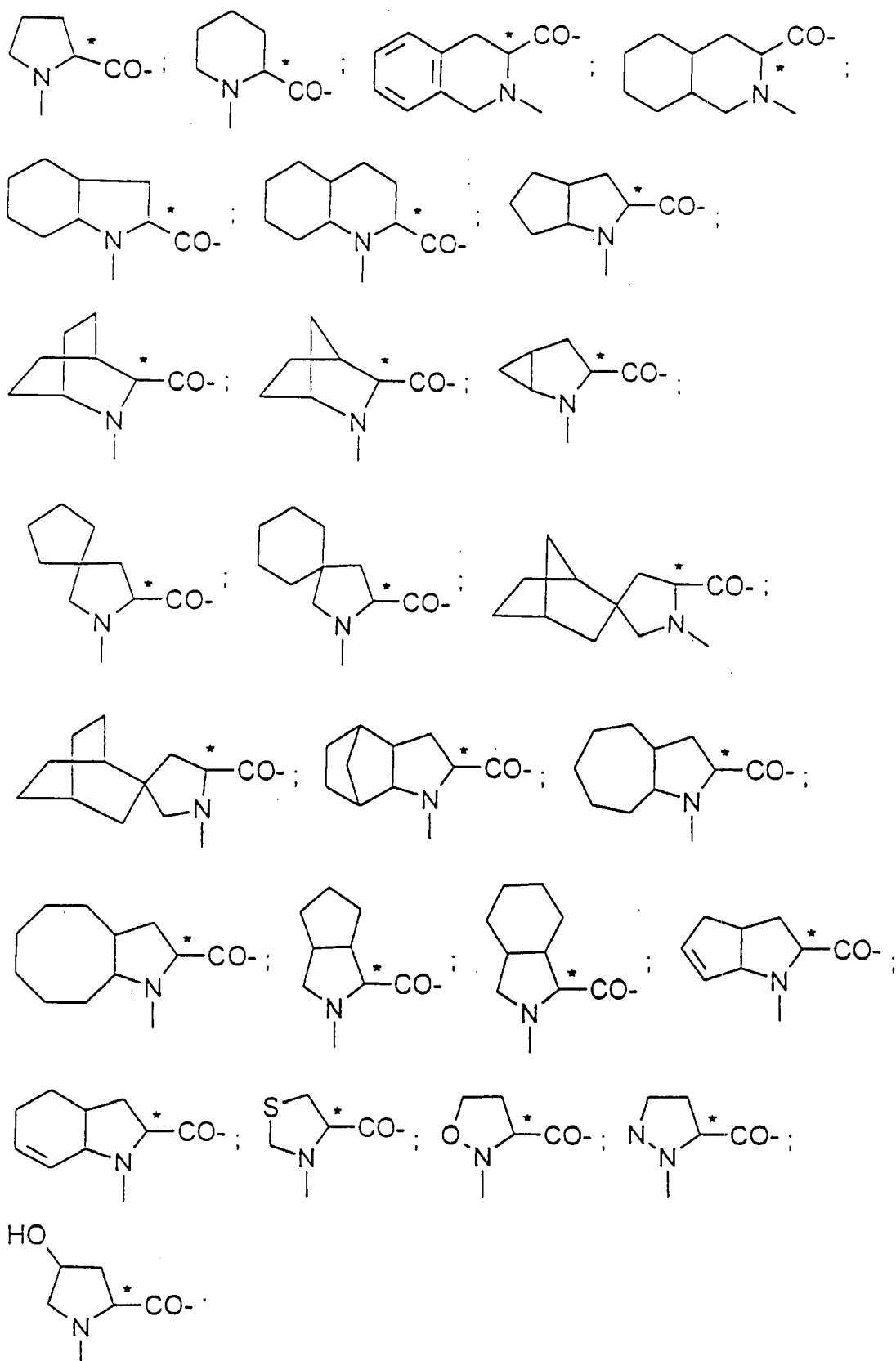
gart, 1974):

AAd, Abu,  $\tau$ Abu, ABz, 2ABz,  $\epsilon$ Aca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib, BAib, Ala, BAla,  $\Delta$ Ala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, (Cys)<sub>2</sub>, 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, BLys,  $\Delta$ Lys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly, Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro,  $\Delta$ Pro, Pse, Pya, Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, BThi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, terc.butylglycín (Tbg), neopentylglycín (Npg), cykolhexylglycín (Chg), cyklohexylalanín (Cha), 2-tienyl-alanín (Thia), kyselínu 2,2-difenylaminoctovú, kyselínu 2-(p-tolyl)-2-fenylaminoctovú a kyselínu 2-(p-chlórfenyl)aminoctovú,

ďalej:

kyselínu pyrrolidín-2-karboxylovú, kyselínu piperidín-2-karboxylovú, kyselínu 1,2,3,4-tetrahydroizochinolín-3-karboxylovú, kyselínu dekahydroizochinolín-3-karboxylovú, kyselínu oktahydroindol-2-karboxylovú, kyselínu dekahydrochinolín-2-karboxylovú, kyselínu oktahydrocyklopenta[b]pyrol-2-karboxylovú, kyselínu 2-azabicyklo[2,2,2]oktán-3-karboxylovú, kyselínu 2-azabicyklo[2,2,1]heptán-3-karboxylovú, kyselínu 2-azabicyklo[3,1,0]hexán-3-karboxylovú, kyselínu 2-azaspiro[4,4]nonán-3-karboxylovú, kyselínu 2-azaspiro[4,5]dekán-3-karboxylovú, kyselínu spiro(bicyklo[2,2,1]heptán)-2,3-pyrrolidín-5-karboxylovú, kyselínu spiro(bicyklo[2,2,2]oktán)-2,3-pyrrolidín-5-karboxylovú, kyselínu 2-azatricyklo[4,3,0,1<sup>6,9</sup>]dekán-3-karboxylovú, kyselínu dekahydrocyklohepta[b]pyrol-2-karboxylovú, kyselínu dekahydrocyklookta[c]pyrol-2-karboxylovú, kyselínu oktahydrocyklopenta[c]pyrol-2-karboxylovú, kyselínu oktahydroizoindol-1-karboxylovú, kyselínu 2,3,3a,4,6a-hexahydrocyklopenta[b]pyrol-2-karboxylovú, kyselínu 2,3,3a,4,5,7a-hexahydroindol-2-karboxylovú, kyselínu tetrahydrotiazol-4-karboxylovú, kyseli-

nu izoxazolidín-3-karboxylovú, kyselinu pyrazolidín-3-karboxylovú a kyselinu hydroxypyrolidín-2-karboxylovú, pričom všetky tieto kyseliny môžu byť prípadne substituované (viď nasledujúce vzorce):



Heterocykly tvoriace základ vyššie 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.

Aminokyseliny môžu byť ďalej taktiež vo forme esterov prípadne amidov, ako napríklad metylesterov, etylesterov, izopropylesterov, izobutylesterov, terc.butylesterov, benzylesterov, etylamidov, semikarbazidov alebo  $\omega$ -aminoalkylamidov s 2 až 8 atómami uhlíka.

Funkčné skupiny aminokyselín môžu byť chránené. Vhodné ochranné skupiny, ako napríklad uretánové ochranné skupiny, karboxylové ochranné skupiny a ochranné skupiny postranných reťazcov, opísali Hubbuch, Kontakte (Merck) 1979, č. 3, str. 14 až 23 a Büllersbach, Kontakte (Merck), 1980, č.1, str. 23 až 35. Obzvlášť možno uviesť nasledujúce skupiny: Alloc, Pyoc, Fmoc, Tcboc, Z, Boc, Ddz, Bpoc, Adoc, Msc, moc, Z(NO<sub>2</sub>), Z(Hal<sub>n</sub>), Bobz, Iboc, Adpoc, Mboc, Acn, terc.butyl, OBzl, ONbz1, OMbz1, Bzl, Mob, Pic, Trt.

Fyziologicky prijateľnými soľami zlúčenín všeobecného vzorca I sú obzvlášť farmaceuticky použiteľné alebo netoxické soli. Takéto soli môžu byť napríklad v prípade zlúčenín všeobecného vzorca I, ktoré obsahujú kyslé skupiny, napríklad karboxylovú skupinu, tvorené s alkalickými kovmi alebo kovmi alkalických zemín, ako napríklad so sodíkom, draslíkom, horčíkom a vápnikom, ako aj s fyziologicky prijateľnými organickými amínmi, ako napríklad trietylamínom, etanolamínom alebo tris-(2-hydroxyetyl)amínom. Zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré obsahujú alkalické skupiny, napríklad aminoskupinu, amidinoskupinu alebo guanidinoskupinu, tvoria soli s anorganickými kyselinami, ako napríklad kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou sírovou alebo kyselinou fosforečnou, a s organickými karboxylovými alebo sulfónovými kyselinami, ako napríklad s

kyselinou octovou, citrónovou, benzoovou, maleínovou, fumarovou, vínou, metánsulfónovou alebo p-toluénsulfónovou.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu môžu obsahovať opticky aktívne atómy uhlíka, ktoré môžu byť nezávislé na sebe v R- alebo S-konfigurácii, a teda sa môžu vyskytovať vo forme čistých enantiomérov alebo čistých diastereomérov alebo vo forme zmesí enantiomérov alebo zmesí diastereomérov. Predmetom vynálezu sú tak čisté enantioméry a zmesi enantiomérov ako tiež diastereoméry a zmesi diastereomérov. Vynález zahŕňa zmesi dvoch alebo viac ako dvoch stereoizomérov všeobecného vzorca I a všetky pomery stereoizomérov v týchto zmesiach.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu sa môžu, keďže aspoň raz zo zvyškov A, D alebo F, nezávisle od druhých, predstavuje skupinu  $-NR^2-N=CR^2-$ ,  $-N=CR^2-$  alebo  $-R^2C=N-$ , a pokiaľ raz alebo viacej zvyškov vo všeobecnom vzorci I znamená skupinu  $-CR^2=CR^3-$ , vyskytovať vo forme zmesí E/Z-izomérov. Predmetom vynálezu sú tak čisté E- prípadne Z-izoméry ako tiež zmesi E/Z-izomérov vo všetkých pomeroch. Diastereoméry, vrátane E/Z-izomérov možno chromatograficky rozdeliť na jednotlivé izoméry. Racemáty možno rozdeliť buď chromatograficky na chirálnych fázach alebo štiepením racemátu na obidva enantioméry.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu môžu okrem toho obsahovať pohyblivé atómy vodíka, a môžu sa teda vyskytovať v rôznych tautomérnych formách. Takéto tautoméry sú tak tiež predmetom vynálezu.

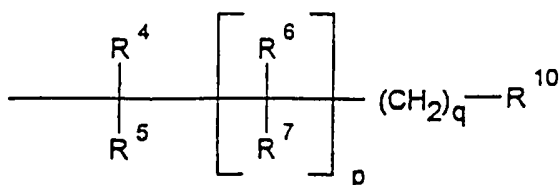
Výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých

- A predstavuje priamu väzbu, alkándiyllovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu  $-NR^2-N=CR^2-$ ,  $-NR^2-C(O)-NR^2-$ ,  $-NR^2-C(O)O-$ ,  $-NR^2-C(O)S-$ ,  $-NR^2-C(S)-NR^2-$ ,  $-NR^2-C(S)-O-$ ,  $-NR^2-C(S)-S-$ ,  $-NR^2-S(O)_n-NR^2-$ ,  $-NR^2-S(O)_n-O-$ , alebo  $-NR^2-S(O)_n-$ , cykloalkándiyllovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, skupinu  $-C\equiv C-$ ,  $-NR^2-C(O)-$  alebo  $-C(O)-NR^2-$ ,



skupinu -arylén-C(O)-NR<sup>2</sup>- s 5 až 12 atómami uhlíka v arylénovej časti, atóm kyslíka, skupinu -S(O)<sub>n</sub>-, arylénovú skupinu s 5 až 12 atómami uhlíka, skupinu -CO-, skupinu -arylén-CO- s 5 až 12 atómami uhlíka v arylénovej časti, skupinu -NR<sup>2</sup>-, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>2</sup>-, -CO<sub>2</sub>-, -N=CR<sup>2</sup>-, -R<sup>2</sup>C=N- alebo -CR<sup>2</sup>=CR<sup>3</sup>- alebo skupinu -arylén-S(O)<sub>n</sub>- s 5 až 12 atómami uhlíka v arylénovej časti, pričom tieto skupiny môžu byť vždy raz alebo dvakrát substituované alkándiyllovou skupinou s 1 až 8 atómami uhlíka,

- B predstavuje priamu väzbu, alkándiyllovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, skupinu -CR<sup>2</sup>=CR<sup>3</sup>- alebo -C≡C-, pričom tieto skupiny môžu byť vždy raz alebo dvakrát substituované alkándiyllovou skupinou s 1 až 8 atómami uhlíka,
- D znamená priamu väzbu, alkándiyllovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, skupinu -(O)-, -NR<sup>2</sup>-, -CO-NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>-CO-, -NR<sup>2</sup>-C(O)-NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>-C(S)-NR<sup>2</sup>-, -OC(O)-, -C(O)O-, -CO-, -CS-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>-S(O)-, -NR<sup>2</sup>-S(O)<sub>2</sub>-, -S-, -CR<sup>2</sup>=CR<sup>3</sup>-, -C≡C-, -NR<sup>2</sup>-N=CR<sup>2</sup>-, -N=CR<sup>2</sup>-, alebo -R<sup>2</sup>C=N-, pričom tieto skupiny môžu byť vždy raz alebo dvakrát substituované alkándiyllovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka,
- E predstavuje zvyšok šesťčlenného aromatického kruhového systému, ktorý prípadne obsahuje 1 alebo 2 atómy dusíka, a prípadne je substituovaný jedným až tromi rovnakými alebo rozdielnymi zvyškami vybranými zo skupiny zahrňujúcej zvyšky R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, atóm fluóru, atóm chlóru, a hydroxy-skupinu,
- F má význam definovaný v prípade symbolu D,
- G znamená skupinu



Y znamená priamu väzbu alebo skupinu  $-NR^2-$ ,

$R^1$  predstavuje skupinu  $R^2-C(=NR^2)-NR^3-$ ,  $R^2R^3N-C(=NR^2)-$ ,  $R^2R^3N-C(=NR^2)-NR^2-$ , alebo štvor- až desaťčlenný mono- alebo polycyklický aromatický alebo nearomatický kruhový systém, ktorý môže prípadne obsahovať 1 až 4 heteroatómy vybrané zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a síru, a prípadne môže byť raz alebo viackrát substituovaný substituentami vybranými zo súboru zahrňujúceho skupiny  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  a  $R^{15}$ ,

symbolsy  $R^2$  a  $R^3$  nezávisle na sebe znamenajú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, ktorá je prípadne raz alebo viackrát substituovaná fluórom, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylalkándiyllovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti, arylovú skupinu s 5 až 12 atómami uhlíka, arylalkándiyllovú skupinu s 5 až 12 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti, amino-skupinu, skupinu  $(R^eO)R^eNR^e$ ,  $R^eOR^e$ ,  $R^eOC(O)R^e$ ,  $R^e$ -arylén- $R^e$  s 5 až 12 atómami uhlíka v arylénovej časti  $R^eR^eNR^e$ , HO-alkándiyl- $NR^eR^e$  s 1 až 8 atómami uhlíka, v alkándiyllovej časti,  $R^eR^eNC(O)R^e$ ,  $R^eC(O)NR^eR^e$ ,  $R^eC(O)R^e$ ,  $R^eR^eN-C(=NR^e)-$ ,  $R^eR^eN-C(=NR^e)-NR^e-$  alebo alkylkarbonyloxyalkándiylloxykarbonylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka v alkylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkándiylloxylovej časti,

symbolsy  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  a  $R^7$  nezávisle na sebe predstavujú vždy atóm vodíka, atóm fluóru, hydroxylovú skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylalkándiyllovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti, alebo skupinu  $R^eOR^e$ ,  $R^eSR^e$ ,  $R^eCO_2R^e$ ,  $R^eOC(O)R^e$ ,  $R^e$ -arylén- $R^e$  s 5 až 12 atómami uhlíka v arylénovej časti,  $R^eN(R^2)R^e$ ,  $R^eR^eNR^e$ ,

$R^a N(R^z)C(O)OR^o$ ,  $R^a S(O)_n N(R^z)R^o$ ,  $R^a OC(O)N(R^z)R^o$ ,  
 $R^a C(O)N(R^z)R^o$ ,  $R^a N(R^z)C(O)N(R^z)R^o$ ,  $R^a N(R^z)S(O)_n N(R^z)R^o$ ,  
 $R^a S(O)_n R^o$ ,  $R^a SC(O)N(R^z)R^o$ ,  $R^a C(O)R^o$ ,  $R^a N(R^z)C(O)R^o$ , alebo  
 $R^a N(R^z)S(O)_n R^o$ ,

$R^a$  znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylalkándiyllovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti, arylovú skupinu s 5 až 12 atómami uhlíka alebo arylalkándiyllovú skupinu s 5 až 12 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti, pričom alkylové zvyšky môžu byť raz alebo viackrát substituované fluórom,

$R^o$  predstavuje priamu väzbu alebo alkándiyllovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

$R^{1o}$  znamená skupinu  $C(O)R^{11}$ ,  $C(S)R^{11}$ ,  $S(O)_n R^{11}$ ,  $P(O)(R^{11})_n$  alebo zvyšok štvor- až osemčlenného, nasýteného alebo nenásýteného heterocyklu, ktorý obsahuje 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy vybrané zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a síru,

$R^{11}$  predstavuje hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, arylalkándiylloxyskupinu s 5 až 12 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkándiylloxylovej časti, aryloxyskupinu s 5 až 12 atómami uhlíka, alkylkarbonyloxyalkándiylloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkándiylloxylovej časti, arylalkándiylkarbonyloxyalkándiylloxyskupinu s 5 až 12 atómami uhlíka v arylovej časti, 1 až 6 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkándiylloxylovej časti, aminoskupinu, mono- alebo dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, arylalkándiylaminoskupinu s 5 až 12 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti, alebo dialkylaminokarbonyl-

metylenoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti,

symboly  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  a  $R^{15}$  nezávisle na sebe znamenajú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, ktorá je prípadne raz alebo viackrát substituovaná fluorom, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylalkándiyllovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti, arylovú skupinu s 5 až 12 atómami uhlíka, arylalkándiyllovú skupinu s 5 až 12 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti, aminoskupinu, skupinu  $(R^8O)R^8NR^9$ ,  $R^8OR^9$ ,  $R^8OC(O)R^9$ ,  $R^8$ -arylén- $R^9$  s 5 až 12 atómami uhlíka v arylénovej časti,  $R^8R^8NR^9$ , HO-alkándiyl- $N(R^2)R^9$ , s 1 až 8 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti,  $R^8N(R^2)C(O)R^9$ ,  $R^8C(O)N(R^2)R^9$ ,  $R^8C(O)R^9$ ,  $R^2R^3N-C(=NR^2)-$ ,  $R^2R^3N-C(=NR^3)-NR^2-$ ,  $=O$  alebo  $=S$ ,

n má hodnotu 1 alebo 2, a

symboly p a q majú nezávisle na sebe vždy hodnotu 0 alebo 1,

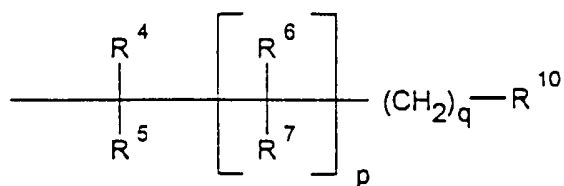
vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch,

a ich fyziologicky prijateľné soli,

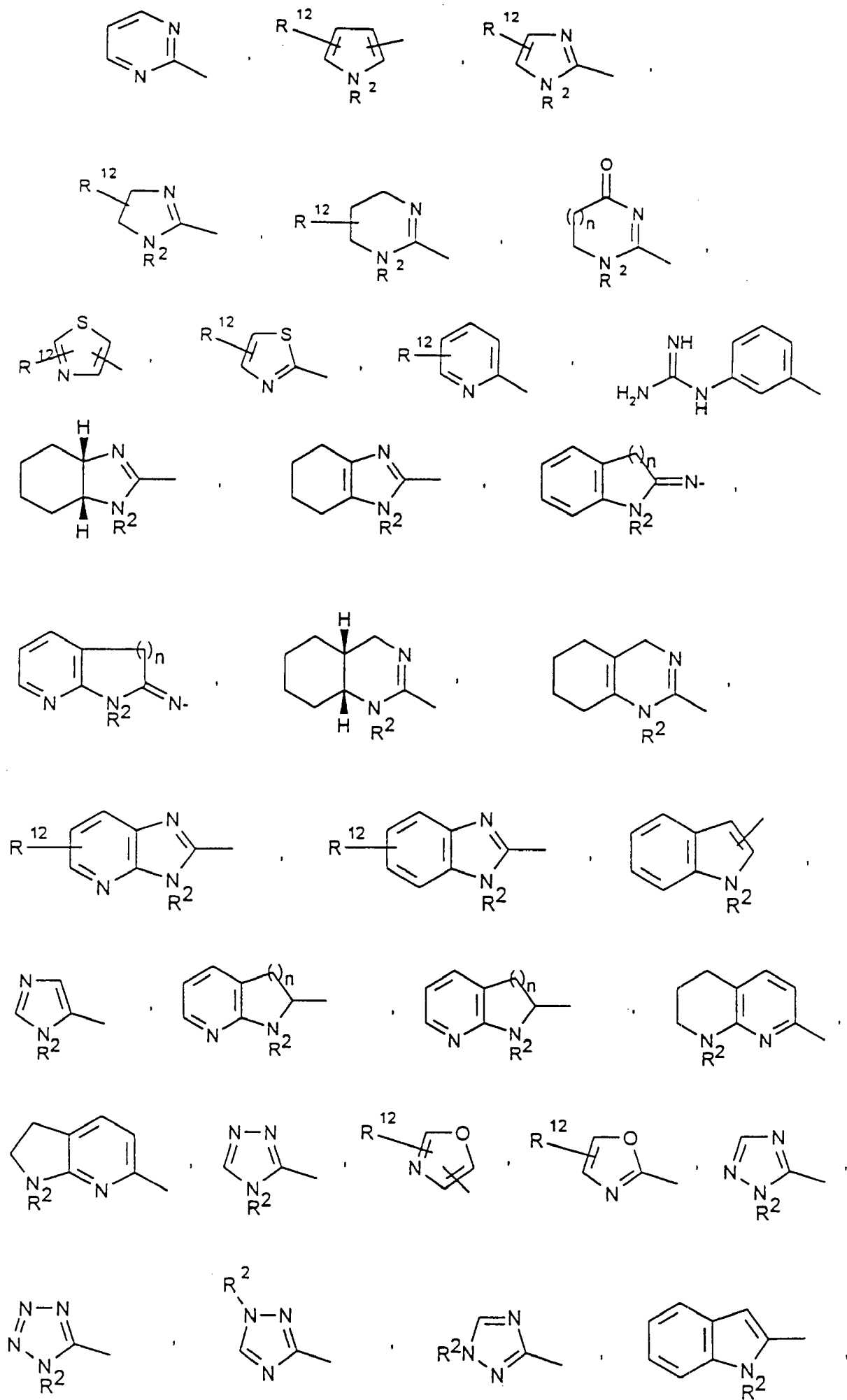
Zvlášť výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých

A predstavuje priamu väzbu, alkándiyllovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu  $-NR^2-N=CR^2-$ ,  $-NR^2-C(O)-$ ,  $-C(O)-NR^2-$ , arylénovú skupinu a 5 až 10 atómami uhlíka, skupinu  $-CO-$ ,  $-NR^2-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N=CR^2-$ ,  $-R^2C=N-$ , alebo  $-CR^2=CR^3-$ , pričom tieto skupiny môžu byť vždy raz alebo dvakrát substituované alkándiyllovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka,

- B predstavuje priamu väzbu, alkándiylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo skupinu  $-\text{CR}^2=\text{CR}^3-$ , ktorá môže byť raz alebo dvakrát substituovaná alkándiylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka,
- D znamená priamu väzbu, alkándiylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu  $-(\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{NR}^2-\text{CO}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{S})-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{CR}^2=\text{CR}^3-$ ,  $-\text{NR}^2-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{N}=\text{CR}^2-$ , alebo  $-\text{R}^2\text{C}=\text{N}-$ , pričom tieto skupiny môžu byť vždy raz alebo dvakrát substituované alkándiylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka,
- E predstavuje fenylénovú alebo pyridíndiylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným až tromi rovnakými alebo rozdielnymi zvyškami vybranými zo skupiny zahrňujúcej zvyšky  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,
- F znamená priamu väzbu, alkándiylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu  $-(\text{O})-$ ,  $-\text{CO}-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{NR}^2-\text{CO}-$ ,  $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{NR}^2-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{CR}^2=\text{CR}^3-$ , alebo  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ , pričom tieto skupiny môžu byť vždy raz alebo dvakrát substituované alkándiylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka,
- G znamená skupinu



- Y znamená priamu väzbu alebo skupinu  $-\text{NH}-$ ,
- $\text{R}^1$  je vybraný zo súboru zahrňujúceho skupiny  $\text{R}^2-\text{C}(=\text{NR}^2)-\text{NR}^2-$ ,  $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}-\text{C}(=\text{NR}^2)-$ ,



symbolsy  $R^2$  a  $R^3$  nezávisle na sebe znamenajú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne raz alebo viackrát, najmä raz až šesťkrát, substituovaná fluórom, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylalkándiylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkándiylovej časti, arylovú skupinu s 5 až 10 atómami uhlíka, arylalkándiylovú skupinu s 5 až 10 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkándiylovej časti, aminoskupinu, skupinu  $R^8OR^9$ ,  $R^8R^9NR^9$ ,  $R^8NHC(O)R^9$ ,  $H_2N-C(=NH)-$  alebo  $H_2N-C(=NH)-NH-$ ,

symbolsy  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  a  $R^7$  nezávisle na sebe predstavujú vždy atóm vodíka, atóm fluóru, hydroxylovú skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylalkándiylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkándiylovej časti, alebo skupinu  $R^8OR^9$ ,  $R^8CO_2R^9$ ,  $R^8OC(O)R^9$ ,  $R^8$ -arylén- $R^9$  s 5 až 10 atómami uhlíka v arylénovej časti,  $R^8NHR^9$ ,  $R^8R^9NR^9$ ,  $R^8NHC(O)OR^9$ ,  $R^8S(O)_nNHR^9$ ,  $R^8OC(O)NHR^9$ ,  $R^8C(O)NHR^9$ ,  $R^8C(O)R^9$ ,  $R^8NHC(O)NHR^9$ ,  $R^8NHS(O)_nNHR^9$ ,  $R^8NHC(O)R^9$  alebo  $R^8NHS(O)_nR^9$ ,

$R^8$  znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylalkándiylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkándiylovej časti, arylovú skupinu s 5 až 10 atómami uhlíka alebo arylalkándiylovú skupinu s 5 až 10 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkándiylovej časti, pričom alkylové zvyšky môžu byť substituované jedným až šiestimi atómami fluóru,

$R^9$  predstavuje priamu väzbu alebo alkándiylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

$R^{10}$  znamená skupinu  $C(O)R^{11}$ ,

$R^{11}$  predstavuje hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, arylalkándiylloxyskupinu s 5 až 10 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkándiylloxyllovej časti, aryloxyskupinu s 5 až 10 atómami uhlíka, alkylkarbonyloxyalkándiylloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkándiylloxyllovej časti, arylalkándiylkarbonyloxyalkándiylloxyskupinu s 5 až 10 atómami uhlíka v arylovej časti, 1 až 4 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkándiylloxyllovej časti, aminoskupinu, alebo mono- alebo dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti,

$R^{12}$  znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne raz alebo viackrát substituovaná fluórom, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylalkándiyllovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka v cykloalkyllovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti, arylovú skupinu s 5 až 10 atómami uhlíka, arylalkándiyllovú skupinu s 5 až 10 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti, aminoskupinu, skupinu  $R^aOR^a$ ,  $R^aOC(O)R^a$ ,  $R^a$ -arylén- $R^a$  s 5 až 10 atómami uhlíka v arylénovej časti,  $R^aR^aNR^a$ ,  $R^aNHC(O)R^a$ ,  $R^aC(O)NHR^a$ ,  $H_2N-C(=NH)-$ ,  $H_2N-C(=NH)-NH-$  alebo  $=O$

$n$  má hodnotu 1 alebo 2, a

symboly  $p$  a  $q$  majú nezávisle na sebe vždy hodnotu 0 alebo 1,

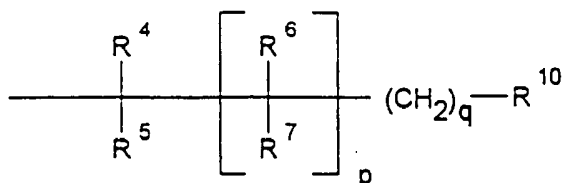
vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch,

a ich fyziologicky prijateľné soli,

Obzvlášť výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých

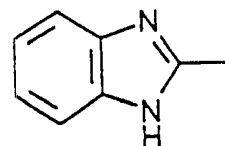
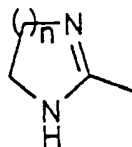
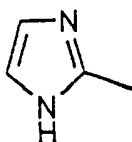
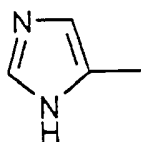
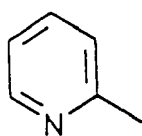


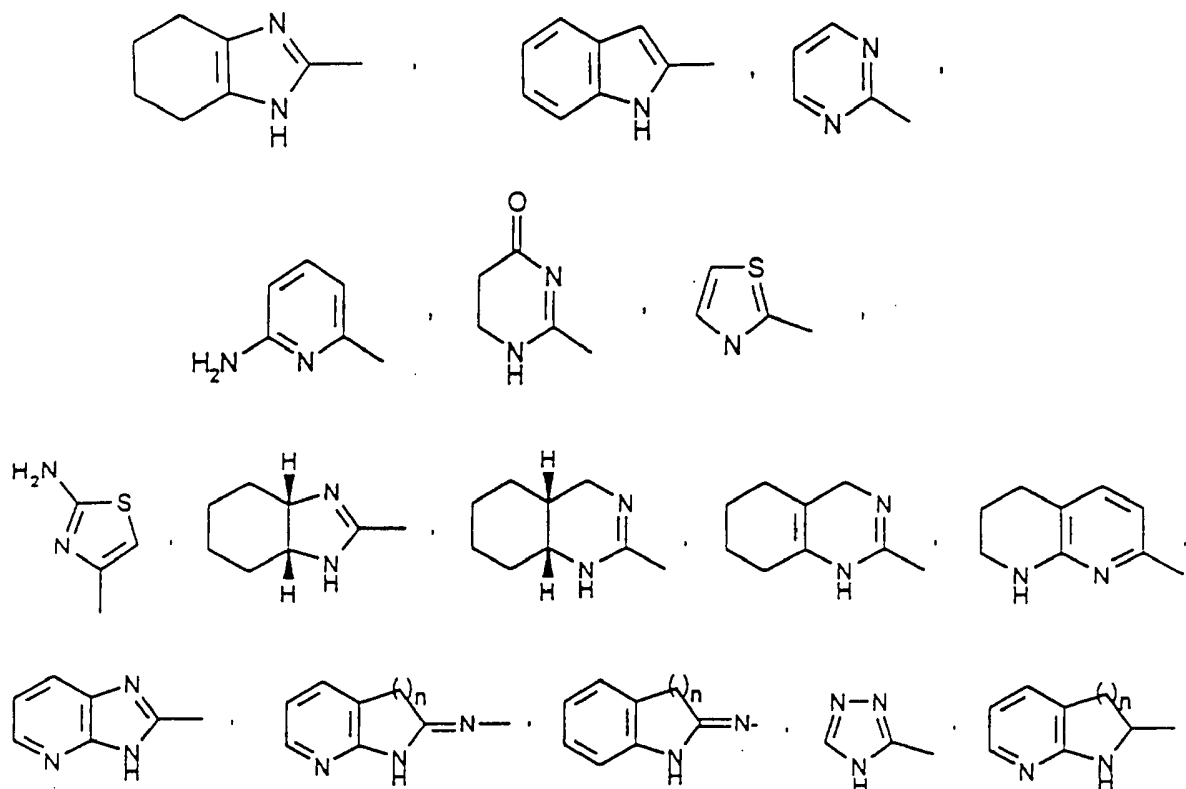
- A predstavuje priamu väzbu, skupinu  $-\text{NR}^2-\text{N}=\text{CR}^2-$ , alebo  $-\text{N}=\text{CR}^2-$ ,
- B predstavuje priamu väzbu, alebo alkándiylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,
- D znamená priamu väzbu, alkándiylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu  $-(\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{NR}^2-\text{CO}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{N}=\text{CR}^2-$ , alebo  $-\text{R}^2\text{C}=\text{N}-$ , pričom tieto skupiny môžu byť vždy raz alebo dvakrát substituované alkándiylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka,
- E predstavuje fenylénovú alebo pyridíndiylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo dvoma zvyškami vybranými zo skupiny zahrňujúcej zvyšky  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,
- F znamená priamu väzbu, alkándiylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu  $-\text{O}-$ ,  $-\text{CO}-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{NR}^2-\text{CO}-$ ,  $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{CR}^2=\text{CR}^3-$ , alebo  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ , pričom tieto skupiny môžu byť vždy raz alebo dvakrát substituované alkándiylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka,
- G znamená skupinu



- Y znamená priamu väzbu alebo skupinu  $-\text{NH}-$ ,

$\text{R}^1$  je vybraný zo súboru zahrňujúceho skupiny  $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}-\text{C}(=\text{NR}^2)-$ ,





symbols  $R^2$  a  $R^3$  nezávisle na sebe znamenají vždy atom vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómy uhlíka, trifluórmetylovú skupinu, pentafluóretylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu s 5 až 6 atómy uhlíka, cykloalkylalkándiyllovú skupinu s 5 až 6 atómy uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 2 atómy uhlíka v alkándiyllovej časti, fenylovú skupinu, benzylovú skupinu, aminoskupinu, skupinu  $R^eOR^e$ ,  $R^eNHR^e$ ,  $R^eR^eNR^e$ ,  $R^eNHC(O)R^e$ ,  $H_2N-C(=NH)-$  alebo  $H_2N-C(=NH)-NH-$ ,

symbols  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  a  $R^7$  nezávisle na sebe predstavujú vždy atom vodíka, atom fluóru, hydroxylovú skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómy uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 5 až 6 atómy uhlíka, cykloalkylalkándiyllovú skupinu s 5 až 6 atómy uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 6 atómy uhlíka v alkándiyllovej časti, alebo skupinu  $R^eOR^e$ ,  $R^e$ -arylén- $R^e$  s 5 až 10 atómy uhlíka v arylénovej časti,  $R^eR^eNR^e$ ,  $R^eNHC(O)OR^e$ ,  $R^eS(O)_nNHR^e$ ,  $R^eOC(O)NHR^e$ , alebo  $R^eC(O)NHR^e$ ,

$R^a$  znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 5 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylalkándiyllovú skupinu s 5 až 6 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 2 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti, arylovú skupinu s 5 až 6 atómami uhlíka alebo arylalkándiyllovú skupinu s 5 až 6 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 2 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti,

$R^9$  predstavuje priamu väzbu alebo alkándiyllovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

$R^{10}$  znamená skupinu  $C(O)R^{11}$ ,

$R^{11}$  predstavuje hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, fenoxyskupinu, benzyloxyskupinu, alkylkarboxyloxyalkándiylloxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkándiylloxylovej časti, aminoskupinu, alebo mono- alebo dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti,

$n$  má hodnotu 1 alebo 2, a

symboly  $p$  a  $q$  majú nezávisle na sebe vždy hodnotu 0 alebo 1,

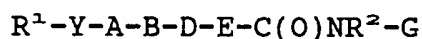
vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch,

a ich fyziologicky prijateľné soli,

Zlúčeniny všeobecného vzorca I možno všeobecne, napríklad v priebehu konvergentnej syntézy, pripraviť spojením dvoch alebo viacerých fragmentov, ktoré je možno retrosynteticky odvodiť zo všeobecného vzorca I. Pri príprave zlúčenín všeobecného vzorca I môže byť všeobecne v priebehu syntézy nutné dočasne blokovať funkčné skupiny, ktoré by v danom stupni syntézy mohli viesť k nežiadúcim reakciám alebo vedľajším reakciám, pomocou ochranných skupín prispôsobených danej syntéze, čo je

pre odborníka známa skutočnosť. Spôsob spojovania fragmentov nie je obmedzený na nasledujúce príklady, ale je všeobecne použiteľný na syntézy zlúčenín všeobecného vzorca I.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I typu



v ktorých symbol F, prítomný vo všeobecnom vzorci I, zodpovedá skupine  $-C(O)NR^2-$  možno pripraviť napríklad kondenzáciou zlúčeniny všeobecného vzorca II



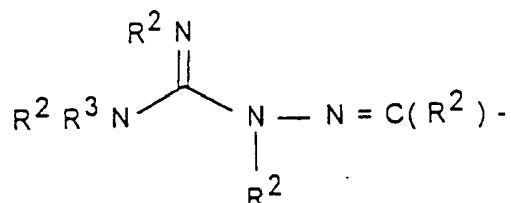
v ktorom M predstavuje hydroxykarbonylovú skupinu, alkoxykarbonylovú skupinu a 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti alebo aktivovaný derivát kyseliny karboxylovej, ako chlorid kyseliny, aktívny ester alebo zmesný anhydrid, so zlúčeninou  $NHR^2-G$ .

Na kondenzáciu dvoch fragmentov za vzniku amidickej väzby sa výhodne používajú známe kondenzačné postupy chémie peptidov (viď napríklad Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, zväzok 15/1 a 15/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974). Pritom je zvyčajne nutné, aby boli prítomné nereagujúce aminoskupiny chránené počas kondenzácie pomocou reverzibilných ochranných skupín. To isté platí pre karboxylové skupiny nezúčastňujúce sa na reakcii, ktoré sa výhodne používajú chránené vo forme alkylesteru s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, benzylesteru alebo terc.butylesteru. Chráneniu aminoskupín sa možno vyhnúť, pokiaľ sú aminoskupiny, ktoré majú byť vytvorené, ešte prítomné ako nitro- alebo kyanoskupiny a vytvoria sa až po kondenzácii pomocou hydrogenácie. Po kondenzácii sa prítomné ochranné skupiny odštiepia vhodným spôsobom. Nitroskupiny (v prípade guanidínového chránenia), benzyloxykarbonylové skupiny a benzylesterové skupiny možno napríklad odstrániť hydrogenáciou. Ochranné skupiny typu terc.butylové skupiny sa odštiepujú pôsobením kyseliny, zatiaľ

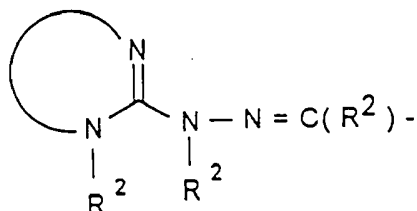
čo 9-fluorenylmetyloxykarbonylový zvyšok sa odstraňuje pomocou sekundárnych aminor.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých má  $R^1$  vyššie uvedený význam, Y predstavuje skupinu  $-NR^2-$  a A znamená skupinu  $-C(O)-$ , možno pripraviť napríklad pomocou všeobecne známych kondenzačných postupov chémie peptidov kondenzáciou zlúčeniny  $R^1-NR^2H$  so zlúčeninou  $HO_2C-B-D-E-F-G$ .

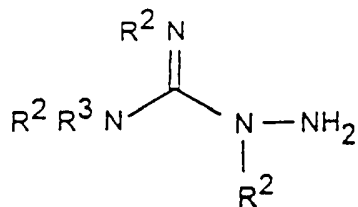
Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých zvyšok  $R^1-Y-A$  predstavuje skupinu



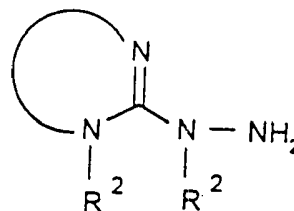
alebo cyklický guanylhydrazón typu



sa pripraví napríklad kondenzáciou zlúčeniny



prípadne

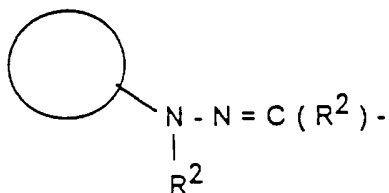


s ketónmi alebo aldehydmi typu  $OC(R^2)-$  alebo zodpovedajúcimi acetálmi alebo ketálmi, pomocou obvyklých spôsobov známych z literatúry, napríklad analogicky k prácam, ktoré publikovali N. Desideri a kol., Arch. Pharm. 325 (1992) 773 - 777, A. Alves a kol., Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 21 (1986) 297 - 304, D. Heber a kol., Pharmazie 50 (1995) 663 - 667, T.

P. Wunz a kol., J. Med. Chem. 30 (1987) 1313 - 1321, K.-H. Buchheit a kol., J. Med. Chem. 38 (1995), 2331 - 2338 alebo ako je opísané v príklade 1 (kondenzácia pri katalýze kyseliny chlorovodíkovej v kyseline octovej).

Vyššie uvedené guanylydrazóny môžu prípadne vznikáť ako zmesi E/Z-izomérov, ktoré možno rozdeliť pomocou obvyklých chromatografických postupov.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých zvyšok  $R^1$ -Y-A predstavuje skupinu  $R^2$ -C(=NR<sup>2</sup>)-NR<sup>2</sup>-N=C(R<sup>2</sup>)- alebo mono- alebo polycykclus obsahujúci systém typu



možno získať analogicky.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých D predstavuje skupinu -N=C(R<sup>2</sup>)-, sa získajú napríklad kondenzáciou ketónov alebo aldehydov typu O=C(R<sup>2</sup>)-E-F-G s amínmi typu R<sup>1</sup>-Y-A-B-NH<sub>2</sub> pomocou obvyklých postupov opísaných v literatúre (viď napríklad J. March, Advanced Organic Chemistry, tretie vydanie, John Wiley and Sons, 1985, str. 796 a nasl.). Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých D predstavuje skupinu -R<sup>2</sup>C=N-, možno získať napríklad kondenzáciou ketónov alebo aldehydov typu R<sup>1</sup>-Y-A-B-C(R<sup>2</sup>)=O s amínmi typu H<sub>2</sub>N-E-F-G.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých F znamená skupinu -N=C(R<sup>2</sup>)- alebo -R<sup>2</sup>C=N-, možno pripraviť ako je opísané vyššie v prípade zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorých D predstavuje skupinu -N=C(R<sup>2</sup>)- alebo -R<sup>2</sup>C=N-.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých R<sup>1°</sup> znamená skupinu SO<sub>2</sub>R<sup>1°</sup>, sa pripravujú napríklad tak, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R<sup>1°</sup> predstavuje skupinu SH, pomocou

postupov 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, kde  $R^{1^0}$  znamená skupinu  $SO_3H$ , z ktorých sa potom priamo alebo cez zodpovedajúce halogenidy sulfónových kyselín esterifikáciou alebo vytvorením amidickej väzby pripravujú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých  $R^{1^0}$  predstavuje skupinu  $SO_2R^{1^1}$  (pričom  $R^{1^1}$  neznamená hydroxyskupinu). Skupiny citlivé na oxidáciu, ktoré sú prítomné v molekule, ako napríklad aminoskupiny, amidinoskupiny alebo guanidinoskupiny, sa pokiaľ je to potrebné, chránia pred prebehnutím oxidácie pomocou vhodných ochranných skupín.

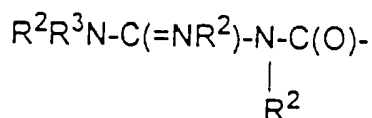
Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých  $R^{1^0}$  znamená skupinu  $S(O)R^{1^1}$ , sa pripravujú napríklad tak, že sa zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde  $R^{1^0}$  predstavuje skupinu SH, prevedú na zodpovedajúci sulfid (v ktorom  $R^{1^0}$  predstavuje  $S^-$ ) a potom sa pomocou kyseliny meta-chlórperoxybenzoovej oxidujú na sulfinové kyseliny (v ktorých  $R^{1^0}$  znamená skupinu  $SO_2H$ ) (porov. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, zväzok E11/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985, str. 618 a nasl.), z ktorých možno pomocou spôsobov známych z literatúry pripraviť zodpovedajúce estery alebo amidy sulfinových kyselín, kde  $R^{1^0}$  predstavuje skupinu  $S(O)R^{1^1}$  (pričom  $R^{1^1}$  neznamená hydroxyskupinu). Všeobecne možno na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorých  $R^{1^0}$  predstavuje skupinu  $S(O)_nR^{1^1}$  (kde  $n$  má hodnotu 1 alebo 2) použiť tiež iné spôsoby známe z literatúry (porov. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, zväzok E11/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985, str. 618 a nasl. alebo zväzok E11/2, Stuttgart 1985, str. 1055 a nasl.).

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých  $R^{1^0}$  predstavuje skupinu  $P(O)(R^{1^1})_n$  (kde  $n$  má hodnotu 1 alebo 2) sa pripravujú pomocou spôsobov známych z literatúry (porov. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, zväzky E1 a E2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1982) z vhodných medziproduktov, pričom sa vybraný spôsob syntézy prispôsobí konečnej požadovanej molekule.

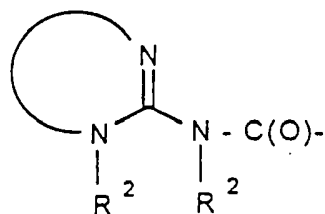
Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých  $R^{10}$  predstavuje skupinu  $C(S)R^{11}$ , možno pripraviť pomocou spôsobov známych z literatúry (porov. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, zväzky E5/1 a E5/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985).

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých  $R^{10}$  znamená skupinu  $S(O)_n R^{11}$  (kde  $n$  má hodnotu 1 alebo 2),  $P(O)(R^{11})_n$  (kde  $n$  má hodnotu 1 alebo 2) alebo  $C(S)R^{11}$ , možno prirodzene pripraviť tiež spojovaním fragmentov, ako je opísané vyššie, čo možno napríklad doporučiť pokiaľ je vo zvyšku F-G vo všeobecnom vzorci I obsiahnutá napríklad (komerčne dostupná) kyselina aminosulfónová, kyselina aminosulfínová, kyselina aminofosfónová alebo kyselina aminofosfínová, alebo od nich odvodené deriváty, ako estery alebo amidy.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých  $R^1-Y-A$  predstavuje skupinu



alebo cyklický acylguanidín typu

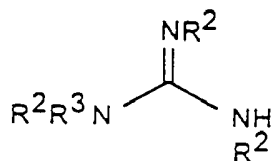


možno pripraviť napríklad tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca III

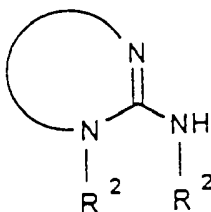


v ktorom Q predstavuje ľahko nukleofilnú substitúciu nahradiiteľnú odštiepiteľnú skupinu, podrobí reakcii so zodpovedajúcim guanidínom alebo jeho derivátom typu





alebo cyklickým guanidínom alebo jeho derivátom typu



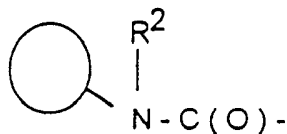
Vyššie uvedené aktivované deriváty kyselín všeobecného vzorca III, kde Q predstavuje alkoxykupinu, najmä metoxykupinu, fenoxyskupinu, fenyltioskupinu, metyltioskupinu, 2-pyridyltioskupinu alebo zvyšok dusíkatého heterocyklu, najmä 1-imidazolylovú skupinu, sa získajú výhodne známym spôsobom z východiskových karboxylových kyselín (kde Q znamená hydroxyskupinu) alebo chloridov karboxylových kyselín (kde Q znamená atóm chlóru). Chloridy karboxylových kyselín sa znova získajú známym spôsobom z východiskových karboxylových kyselín (kde Q znamená hydroxyskupinu), napríklad reakciou s tionylchloridom.

Okrem chloridov karboxylových kyselín (kde Q znamená atóm chlóru) možno z východiskových karboxylových kyselín (kde Q predstavuje hydroxyskupinu) známym spôsobom priamo pripraviť tiež ďalšie aktivované deriváty kyselín typu Q(O)C-, ako napríklad metylester (Q znamená metoxykupinu) reakciou s plynným chlorovodíkom v metanole, imidazolid (Q predstavuje 1-imidazolylovú skupinu) reakciou s karbonyldiimidazolom (porov. Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 351 - 367 (1962)) alebo zmesné anhydridy (Q znamená skupinu  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OC(O)O}$  prípadne tozyl-O) reakciou s  $\text{Cl-COOC}_2\text{H}_5$  prípadne tozylchloridom za prítomnosti trietylamínu v inertnom rozpúšťadle. Aktiváciu karboxylových kyselín možno uskutočňovať taktiež

dicyklohexylkarbodiimidom (DCCI) alebo O-[(kyano(etoxy-karbonyl)metylén)amino]-1,1,3,3-tetrametylurónium-tetrafluór-borátom ("TOTU") (Weiss a Krommer, Chemiker Zeitung 98, 817 (1974)) a pomocou ďalších aktivačných činidiel bežných v chémii peptidov. Rad vhodných spôsobov prípravy aktivovaných derivátov karboxylových kyselín všeobecného vzorca III je opísaný v odbornej literatúre, ktorých zoznam je uvedený v práci J. March, Advanced Organic Chemistry, tretie vydanie (John Wiley and Sons, 1985), strana 350.

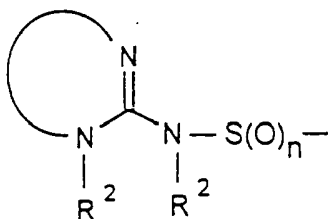
Reakcia aktivovaného derivátu kyseliny karboxylovej všeobecného vzorca III s daným guanidínom alebo jeho derivátom sa uskutočňuje známym spôsobom v protickom alebo aprotickom polárnom ale internom organickom rozpúšťadle. Pri reakcii metylesteru (Q predstavuje metoxyskupinu) s daným guanidínom sa pritom účelne používa metanol, izopropanol alebo tetrahydrofurán pri teplote od 20 °C do teploty varu týchto rozpúšťadiel. Väčšina reakcií zlúčenín všeobecného vzorca III s guanidínom neobsahujúcim soli sa výhodne uskutočňuje v aprotických interných rozpúšťadlách, ako je tetrahydrofurán, dimetoxyetán alebo dioxán. Ako rozpúšťadlo možno však pri reakcii zlúčeniny všeobecného vzorca III s guanidínom použiť tiež vodu s použitím zásady, ako napríklad hydroxidu sodného. Pokiaľ Q predstavuje atóm chlóru, pracuje sa výhodne za pridania činidla viažúceho kyselinu, napríklad vo forme nadbytočného guanidínu alebo jeho derivátu, na viazanie kyseliny halogénvodíkovej.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých zvyšok  $R^1$ -Y-A predstavuje skupinu  $R^2$ -C(=NR<sup>2</sup>)-C(O)- alebo mono- alebo polycyklus obsahujúci systém typu

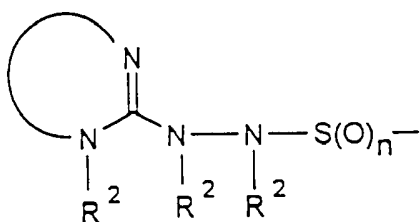


možno získať analogicky.

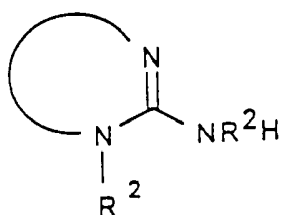
Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých zvyšok  $R^1-Y-A$  predstavuje sulfonyl- alebo sulfoxylguanidový zvyšok typu  $R^2R^3N-C(=NR^2)-NR^2-S(O)_n-$  (kde  $n$  má hodnotu 1 alebo 2) alebo sulfonyl- alebo sulfoxylaminoguanidínový zvyšok typu  $R^2R^3N-C(=NR^2)-NR^2-NR^2-S(O)_n-$  (kde  $n$  má hodnotu 1 alebo 2); prípadne zvyšok všeobecného vzorca



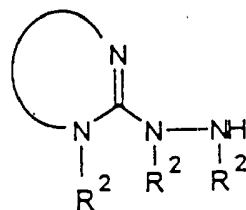
(kde  $n$  má hodnotu 1 alebo 2), alebo zvyšok všeobecného vzorca



kde  $n$  má hodnotu 1 alebo 2, sa pripraví pomocou postupov známych z literatúry reakciou zlúčeniny vzorca  $R^2R^3N-C(=NR^2)-NR^2H$  alebo  $R^2R^3N-C(=NR^2)-NR^2-NR^2H$  prípadne



alebo



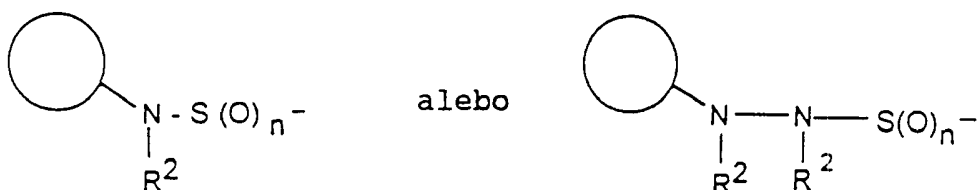
s derivátom kyseliny sulfínovej alebo sulfónovej všeobecného vzorca IV



kde  $Q$  predstavuje napríklad atóm chlóru alebo aminoskupinu, analogicky ako opísali S. Birtwel a kol., J. Chem. Soc. (1946) 491 alebo Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie,

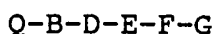
zväzok E4, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1983, str. 620 a nasl.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých zvyšok  $R^1-Y-A$  predstavuje skupinu  $R^2-C(=NR^2)NR^2-S(O)_n-$ , kde  $n$  má hodnotu 1 alebo 2 alebo skupinu  $R^2C(=NR^2)-NR^2-NR^2-S(O)_n-$ , kde  $n$  má hodnotu 1 alebo 2, prípadne mono- alebo polycykľus obsahujúci systém typu



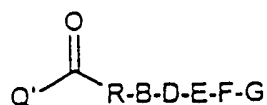
kde  $n$  má hodnotu 1 alebo 2, možno získať analogicky.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých má  $Y$  vyššie uvedený význam a  $A$  znamená skupinu  $-NR^2-C(O)-NR^2-$ ,  $-NR^2-C(O)O-$  alebo  $-NR^2-C(O)S-$  a  $R^1$  predstavuje skupinu  $R^2R^3N-C(=NR^2)-$ ,  $R^2-C(=NR^2)-$ , alebo štvor- až desaťčlenný mono- alebo polycyklický aromatický alebo nearomatický kruhový systém, ktorý je opísaný a špecifikovaný vyššie a môže byť substituovaný ako je opísané vyššie, sa pripraví napríklad tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca V



(V)

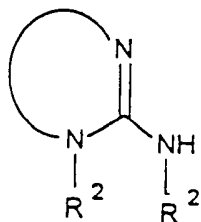
kde  $Q$  predstavuje skupinu  $HNR^2-$ ,  $HO-$  alebo  $HS-$ , podrobí reakcii s vhodným derivátom kyseliny uhličitej, výhodne fosgénom, difosgénom (trichlórmetylestereom kyseliny chlórmravčej), trifosgénom (bis-trichlórmetylestereom kyseliny uhličitej), etylesterom kyseliny chlórmravčej, izobutylesterom kyseliny chlórmravčej, bis-(1-hydroxy-1-H-benzotriazolyl)karbonátom alebo  $N, N'$ -karbonyldiimidazolom, v rozpúšťadle, ktoré je inertné voči použitým reakčným činidlám, výhodne dimetylformidu, tetrahydrofuránu alebo toulénu, pri teplote medzi  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  a teplotou varu rozpúšťadla, výhodne medzi  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , najprv za vzniku substituovaného derivátu kyseliny uhličitej všeobecného vzorca VI



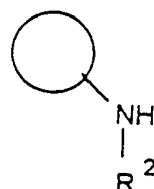
(VI)

kde R znamená skupinu  $-\text{NR}^2-$ , atóm kyslíka alebo atóm síry a  $\text{Q}'$  znamená v závislosti od použitého derivátu kyseliny uhličitej atóm chlóru, etoxyskupinu, izobutoxyskupinu, benzotriazol-1-oxyskupinu alebo 1-imidazolylovú skupinu.

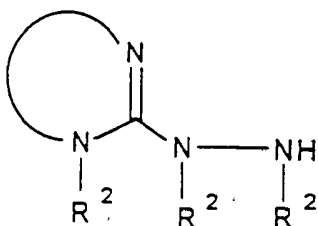
Reakcia týchto derivátov - v prípade, že Y predstavuje priamu väzbu, so zlúčeninou  $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}-\text{C}(=\text{NR}^2)-\text{NR}^2\text{H}$  prípadne  $\text{R}^2-\text{C}(=\text{NR}^2)-\text{NR}^2\text{H}$  alebo v prípade, že Y znamená skupinu  $-\text{NR}^2-$ , so zlúčeninou  $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}-\text{C}(=\text{NR}^2)-\text{NR}^2-\text{NR}^2\text{H}$  prípadne  $\text{R}^2-\text{C}(=\text{NR}^2)-\text{NR}^2-\text{NR}^2\text{H}$  alebo s mono- alebo polycyklos obsahujúcimi systémami typu



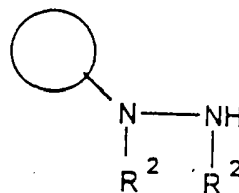
prípadne  
(Y = priama väzba)



alebo

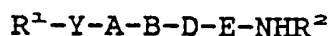


prípadne  
(Y =  $\text{NR}^2$ )



sa uskutočňuje ako je opísané vyššie pri príprave acylguanidínu alebo jeho derivátov.

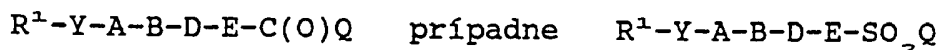
Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých F znamená skupinu  $-\text{R}^2\text{N}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^2-$  alebo  $-\text{R}^2\text{N}-\text{C}(\text{S})-\text{NR}^2-$ , sa pripravujú napríklad tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca VII



(VII)

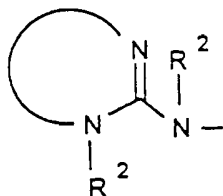
podrobí reakcii s izokyanátom  $OCN-G$  alebo izotiookyanátom  $SCN-G$  za použitia postupov známych z literatúry.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých F predstavuje skupinu  $-C(O)NR^2-$ ,  $SO_2NR^2-$  alebo  $-C(O)O-$ , možno získať napríklad reakciou zlúčeniny



kde Q predstavuje ľahko nukleofilnú substitúciu nahraditeľnú odštiepiteľnou skupinou, ako napríklad hydroxyskupinu, atóm chlóru, metoxyskupinu atď., so zlúčeninou  $HR^2N-G$  prípadne  $HO-G$ , pomocou postupov opísaných v literatúre.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých Y predstavuje väzbu a zvyšok  $R^1-A-$  obsahuje mono- alebo polycykľus typu

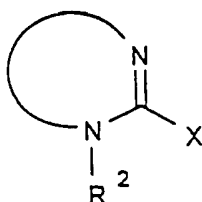


možno pripraviť napríklad tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca VIII



(VIII)

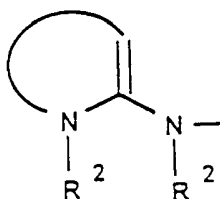
podrobí reakcii s mono- alebo polycykľom typu



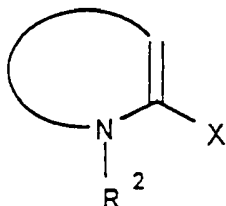
kde X znamená nukleofilnou substitúciou nahraditeľnú odštiepiteľnú skupinu, ako je napríklad atóm halogénu, skupina SH,

$\text{SCH}_3$ ,  $\text{SOCH}_3$ ,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$  alebo  $\text{HN-NO}_2$ , pomocou postupov známych z literatúry (viď. napríklad A. F. McKay a kol., J. Med. Chem. 6 (1963) 587, M. N. Buchman a kol., J. Am. Chem. Soc. 71 (1949), 766, F. Jung a kol., J. Med. Chem. 34 (1991) 1110 alebo G. Sorba a kol., Eur. J. Med. Chem. 21 (1986), 391).

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých Y predstavuje väzbu a zvyšok  $\text{R}^1\text{A-}$  obsahuje mono- alebo polycykľus typu



možno pripraviť napríklad tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca VIII podrobí reakcii so zlúčeninou typu



kde X znamená odštiepiteľnú skupinu, ako napríklad skupinu  $-\text{SCH}_3$ , pomocou postupov známych z literatúry (porov napríklad T. Hiroki a kol., Synthesis (1984) 703 alebo M. Purkayastha a kol., Indian J. Chem. Sect. B 30 (1991) 646).

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých D predstavuje skupinu  $-\text{C}\equiv\text{C-}$ , možno pripraviť napríklad tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca IX



(IX)

v ktorom X predstavuje atóm jódu alebo brómu, podrobí paládiom katalyzovanej reakcii so zlúčeninou typu  $\text{R}^1-\text{Y-A-B-C}\equiv\text{CH}$ , ako opísali napríklad A. Arcadi a kol., Tetrahedron Lett. 1993, 34, 2813 alebo E. C. Taylor a kol., J. Org. Chem. 1990, 55, 3222.

Analogicky možno zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých F predstavuje skupinu  $-C\equiv C-$ , pripraviť napríklad spojením zlúčeniny všeobecného vzorca X



v ktorom X predstavuje atóm jódu alebo brómu, so zlúčeninou typu  $HC\equiv C-G$ , pomocou paládiom katalyzovanej reakcie.

Spôsoby prípravy známe z literatúry sú opísané napríklad v práci J. March, *Advanced Organic Chemistry*, tretie vydanie (John Wiley and Sons, 1985)

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich fyziologicky prijateľné soli možno podávať ako liečivá zvieratám, zvlášť savcom a obzvlášť ľuďom, a to ako také, v ich vzájomných zmesiach alebo vo forme farmaceutických prípravkov, ktoré možno používať enterálne alebo parenterálne, a ktoré obsahujú ako účinnú zložku účinnú dávku aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej soli, okrem obvyklých farmaceuticky nezávadných nosných a pomocných látok. Tieto prípravky obsahujú obvykle zhruba 0,5 až 90 % hmotn. terapeuticky účinnej zlúčeniny.

Liečivá možno podávať orálne, napríklad vo forme piluliek, tabliet, potahovaných tabliet, dražé, granúl, tvrdých a mäkkých želatínových kapsulí, roztokov, sirupov, emulzií, suspenzií alebo aerosolových zmesí. Možno ich však podávať takisto rektálne, napríklad vo forme čapíkov, alebo parenterálne, napríklad vo forme injekčných alebo infúzných roztokov, mikrokapsulí alebo tyčiniek, perkutánne, napríklad vo forme masť alebo tinktúr, alebo nazálne, napríklad vo forme nosných sprejov.

Príprava farmaceutických preparátov sa uskutočňuje známym spôsobom, pričom sa používajú farmaceuticky inertné anorganické a organické nosné látky. Na prípravu piluliek, tabliet, dražé a tvrdých želatínových kapsulí možno použiť napríklad



laktózu, kukuričný škrob alebo jeho deriváty, mastenec, kyselinu stearovú alebo jej soli atď. Nosnými látkami na mäkké želatínové kapsule a čapíky sú napríklad tuky, vosky, polotuhé a tekuté polyoly, prírodné alebo stužené oleje atď. Ako nosné látky na prípravu roztokov a sirupov sú vhodné napríklad nasledujúce látky: voda, sacharóza, invertný cukor, glukóza, polyoly atď. Ako nosné látky na prípravu injekčných roztokov sú vhodné voda, alkoholy, glycerol, polyoly rastlinné oleje atď. Ako nosné látky na mikrokapsule, implantáty alebo tyčinky sú vhodné zmesné polymerizáty kyseliny glykolovej a kyseliny mliečnej.

Farmaceutické preparáty môžu okrem účinných látok a nosných látok obsahovať ešte pomocné látky, ako napríklad plnidlá, nadúvadlá, spojivá, mazadlá, zmáčadlá, stabilizátory, emulgátory konzervačné činidlá, sladidlá, farbivá, činidlá upravujúce chuť alebo aromatické činidlá, zahusťovadlá, riedidlá, pufračné látky, ďalej rozpúšťadlá alebo solubilizačné prísady alebo činidlá na dosiahnutie pozvoľného uvoľňovania účinnej látky, ako aj soli na zmenu osmotického tlaku, činidlá tvoriace povlaky alebo antioxidačné činidlá. Môžu taktiež obsahovať dve alebo viac zlúčenín všeobecného vzorca I alebo ich fyziologicky prijateľných solí, a ďalej okrem aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I ešte jednu alebo viacej ďalších terapeuticky účinných látok.

Dávka sa môže pohybovať v širokom rozsahu a je ju treba v každom prípade prispôbiť individuálnym okolnostiam. Pri orálnom podaní robí denná dávka na dosiahnutie účinných výsledkov všeobecne 0,01 až 50 mg/kg, zvlášť 0,1 až 5 mg/kg, obzvlášť 0,3 až 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti, pri intravenózne aplikácii robí denná dávka všeobecne zhruba 0,01 až 100 mg/kg, najmä 0,05 až 10 mg/kg telesnej hmotnosti. Dennú dávku možno, zvlášť pri aplikácii väčšieho množstva, rozdeliť na viac čiastkových dávok, napríklad na 2, 3 alebo 4 čiastkové dávky. Prípadne môže byť potrebné, vždy podľa individuálneho chovania, odchýliť sa od uvedených denných dávok smerom hore alebo dole.

Inhibíciu resorpcie kostí pomocou zlúčenín podľa vynálezu možno stanoviť napríklad pomocou testu osteoklastovej resorpcie ("PIT-testu"), napríklad analogicky ako vo WO 95/32710. Testovacie metódy, ktorými možno stanoviť antagonisticke pôsobenie zlúčenín podľa vynálezu na receptor vitronektínu  $\alpha_v\beta_3$  sú opísané nižšie.

#### Testovacia metóda 1:

Inhibícia väzby Ľudského vitronektínu (Vn) na Ľudský receptor vitronektínu (VnR)  $\alpha_v\beta_3$ : ELISA-test

##### 1. Čistenie Ľudského vitronektínu

Ľudský vitronektín sa izoluje z Ľudskej plazmy a vyčistí sa pomocou afinitnej chromatografie spôsobom, ktorý opísali Yatohyo a kol., Cell Structure and Function, 1988, 23, 281 - 292.

##### 2. Čistenie Ľudského receptora vitronektínu ( $\alpha_v\beta_3$ )

Ľudský receptor vitronektínu sa získa z Ľudskej placenty spôsobom, ktorý opísali Pytela a kol., Methods Enzymol. 1987, 144, 475. Ľudský receptor vitronektínu  $\alpha_v\beta_3$  možno získať tiež z niektorých bunkových línií (napríklad z buniek 293, Ľudskej embryonálnej línie ľadvinových buniek), ktoré boli kotransfektované DNA-sekvenciami pre obe podjednotky  $\alpha_v$  a  $\beta_3$  receptora vitronektínu. Tieto podjednotky sa extrahujú oktylglykozidom a potom sa podrobia chromatografii na Concanavalínu A, heparínsefaróze a S-300.

##### 3. Monoklonálne protilátky

Myšie monoklonálne protilátky špecifické pre podjednotku  $\beta_3$  receptora vitronektínu sa pripravia spôsobom, ktorý opísali Newman a kol., Blood, 1985, 227 - 232 alebo pomocou podobného postupu. Králičí konjugát Fab 2 protimyší Fc na chrenovej peroxidáze (protimyšej Fc HRP) sa získa

od firmy Pel Freeze (katalógové číslo 715 305-1).

#### 4. ELISA-test

Mikrotitračné dosky Nunc Maxisorb s 96 jamkami sa cez noc pri teplote 4 °C potiahnu roztokom ľudského vitronektínu (0,002 mg/ml, 0,05 ml na jamku) vo fosfátom pufrovanom roztoku chloridu sodného (PBS). Dosky sa dvakrát premyjú PBS s 0,05 % povrchovo aktívnym činidlom Tween 20 a blokujú inkubáciu počas 60 minút albumínom hovädzieho séra (BSA, 0,5 %, akostná trieda RIA alebo lepšia) v zmesi obsahujúcej 50 mM tris(hydroxymetyl)aminometán-hydrochloridu (Tris-HCL), 100 mM chloridu sodného, 1 mM chloridu horečnatého, 1 mM chloridu vápenatého a 1 mM chloridu manganatého, s pH 7. Pripravajú sa roztoky známych inhibítorov a testovaných látok v koncentráciách  $2 \times 10^{-12}$  až  $2 \times 10^{-6}$  mol/l v testovacom pufre (ktorý tvorí albumín hovädzieho séra (BSA, 0,5 %, akostná trieda RIA alebo lepšia) v zmesi obsahujúcej 50 mM tris(hydroxymetyl)aminometán-hydrochloridu (Tris-HCL), 100 mM chloridu sodného, 1 mM chloridu horečnatého 1 mM chloridu vápenatého a 1 mM chloridu manganatého pH 7). Blokované dosky sa vyprázdnia a do každej jamky sa pridá vždy 0,025 ml vyššie uvedeného roztoku, ktorý obsahuje známy inhibítor alebo testovanú látku v definovanej koncentrácii ( $2 \times 10^{-12}$  až  $2 \times 10^{-6}$  mol/l). Do každej jamky dosky sa pipetuje 0,025 ml roztoku receptora vitronektínu v testovacom pufri s koncentráciou 0,03 mg/ml a doska sa inkubuje na trepačke počas 60 - 180 minút pri teplote miestnosti. Medzitým sa pripraví roztok (6 ml na dosku) myších monoklonálnych protilátok špecifických pre podjednotku  $\beta_3$  receptora vitronektínu v testovacom pufri s koncentráciou 0,0015 mg/ml. K tomuto roztoku sa pridá druhá králičia protilátka (0,001 ml zásobného roztoku na 6 ml roztoku myších monoklonálnych protilátok proti  $\beta_3$ ), ktorou je protimyš'í protilátkový konjugát Fc HRP, a táto zmes myších protilátok proti  $\beta_3$  a králičieho protimyšieho protilátkového konjugátu Fc HRP sa nechá

inkubovať počas inkubácie receptora s inhibítorom.

Testovacie dosky sa štyrikrát premyjú roztokom PBS, ktorý obsahuje 0,05 % povrchovo aktívneho činidla Tween 20 a do každej jamky dosky sa pipetuje vždy 0,05 ml na jamku protilátkovej zmesi, a dosky sa nechajú inkubovať počas 60 - 180 minút. Dosky sa štyrikrát premyjú roztokom PBS, ktorý obsahuje 0,05 % povrchovo aktívneho činidla Tween 20 a potom sa vyvinú pridaním roztoku PBS, ktorý obsahuje 0,67 mg/ml o-fenyléndiamínu a 0,012 % peroxidu vodíka, v množstve 0,05 ml na jamku. Alternatívne je tu možné použiť o-fenyléndiamín v pufri s pH 5, ktorý obsahuje 50 mM fosforečnanu sodného a 0,22 mM kyseliny citrónovej. Vyvíjanie farby sa zastaví pridaním 1N kyseliny sírovej v množstve 0,05 ml na jamku. Zmeria sa absorpcia pre každú jamku pri 492 - 405 nm a údaje sa vyhodnotia štandardnými spôsobmi.

#### Testovacia metóda 2:

Inhibícia väzby kistrínu na ľudský receptor vitronektínu (VnR)  $\alpha_v\beta_3$ : ELISA-test (testovacia metóda 2 je v tabuľke uvádzajúcej výsledky testov skrátená "Kistrin/VnR")

##### 1. Čistenie kistrínu

Kistrín sa vyčistí pomocou spôsobov, ktoré opísali Dennis a kol. v Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1989, 87, 2471 až 2475 a PROTEINS: Structure, Function and Genetics 1993, 15, 312- 321.

##### 2. Čistenie ľudského receptora vitronektínu ( $\alpha_v\beta_3$ ) - viď testovacia metóda 1.

##### 3. Monoklonálne protilátky - viď testovacia metóda 1.

#### 4. ELISA-test

Schopnosť látok inhibovať väzbu kistrínu na receptor vitronektínu možno zistiť pomocou ELISA-testu. Za týmto účelom sa mikrotitračné dosky Nunc s 96 jamkami potiahnu roztokom kistrínu s koncentráciou 0,002 mg/l, spôsobom ktorý opísali Dennis a kol. v PROTEINS: Structure, Function and Genetics 1993, 15, 312 - 321. ELISA-test sa ďalej experimentálne uskutočňuje ako je opísané pod bodom 4 v testovacej metóde 1.

#### Testovacia metóda 3:

Inhibícia väzby buniek 293 transfektovaných  $\alpha_v\beta_3$  na ľudský vitronektín

#### Bunečný test

Bunky 293, čo sú bunky ľudskej embryonálnej línie radevinových buniek, ktoré sú kontrastfektované sekvenciami DNA pre podjednotky  $\alpha_v$  a  $\beta_3$  receptora vitronektínu  $\alpha_v\beta_3$ , sa selektujú pomocou metódy FACS podľa hľadiska vysokej úrovne expresie (viac ako 500 000 receptorov  $\alpha_v\beta_3$  na bunku). Vybrané bunky sa kultivujú a znova sa vyselektujú pomocou FACS, čím sa získa stabilná bunková línia (15 D) s úrovňou expresie viac ako 1 000 000 kópií  $\alpha_v\beta_3$  na bunku.

Doska na tkanivové kultúry Limbro s 96 jamkami s plochým dnom sa cez noc pri teplote 4 °C potahuje ľudským vitronektínom (0,01 mg/ml, 0,05 ml na jamku) vo fosfátom pufrovanom roztoku chloridu sodného (PBS) a potom sa blokuje 0,5 % albumínom hovädzieho séra (BSA). Pripravlia sa roztoky testovaných látok s koncentraciami  $10^{-10}$  až  $2 \times 10^{-3}$  mol/l v médiu DMEM (Dulbeccem modifikované Eaglovo médium) obsahujúcim glukózu a do jamiek dosky sa pridá vždy 0,05 ml roztoku na jamku. V médiu DMEM obsahujúcom glukózu sa suspendujú bunky, ktoré exprimujú vysoké množstvá  $\alpha_v\beta_3$  (napríklad bunky 15 D) a koncentrácia suspenzie sa upraví na 25 000 buniek na 0,05 ml média. Do

každej jamky sa pridá 0,05 ml tejto suspenzie buniek a doska sa inkubuje pri teplote 37 °C počas 90 minút. Doska sa trikrát premyje teplým PBS na odstránenie neviazaných buniek. Neviazané bunky sa lýzujú v citrátovom pufri (25 mmol, pH 5,0), ktorý obsahuje 0,25 % činidla Triton X-100. Potom sa pridá substrát na hexozamidázu p-nitrofenyl-N-acetyl-β-D-glukozamínid a doska sa inkubuje počas 90 minút pri teplote 37 °C. Reakcia sa zastaví pridaním zmesi glycínu (50 mmol) a kyseliny etyléndiaminotetraoctovej (EDTA; 5 mmol) v pufri s pH 10,4 a zmeria sa absorpcia pre každú jamku pri 405 - 650 nm. Údaje sa vyhodnotia štandardnými spôsobmi.

Získajú sa nasledujúce výsledky:

| Kistrín/VnR; IC <sub>50</sub> v μmol |      |
|--------------------------------------|------|
| zlúčenina z príkladu 1               | 0,03 |

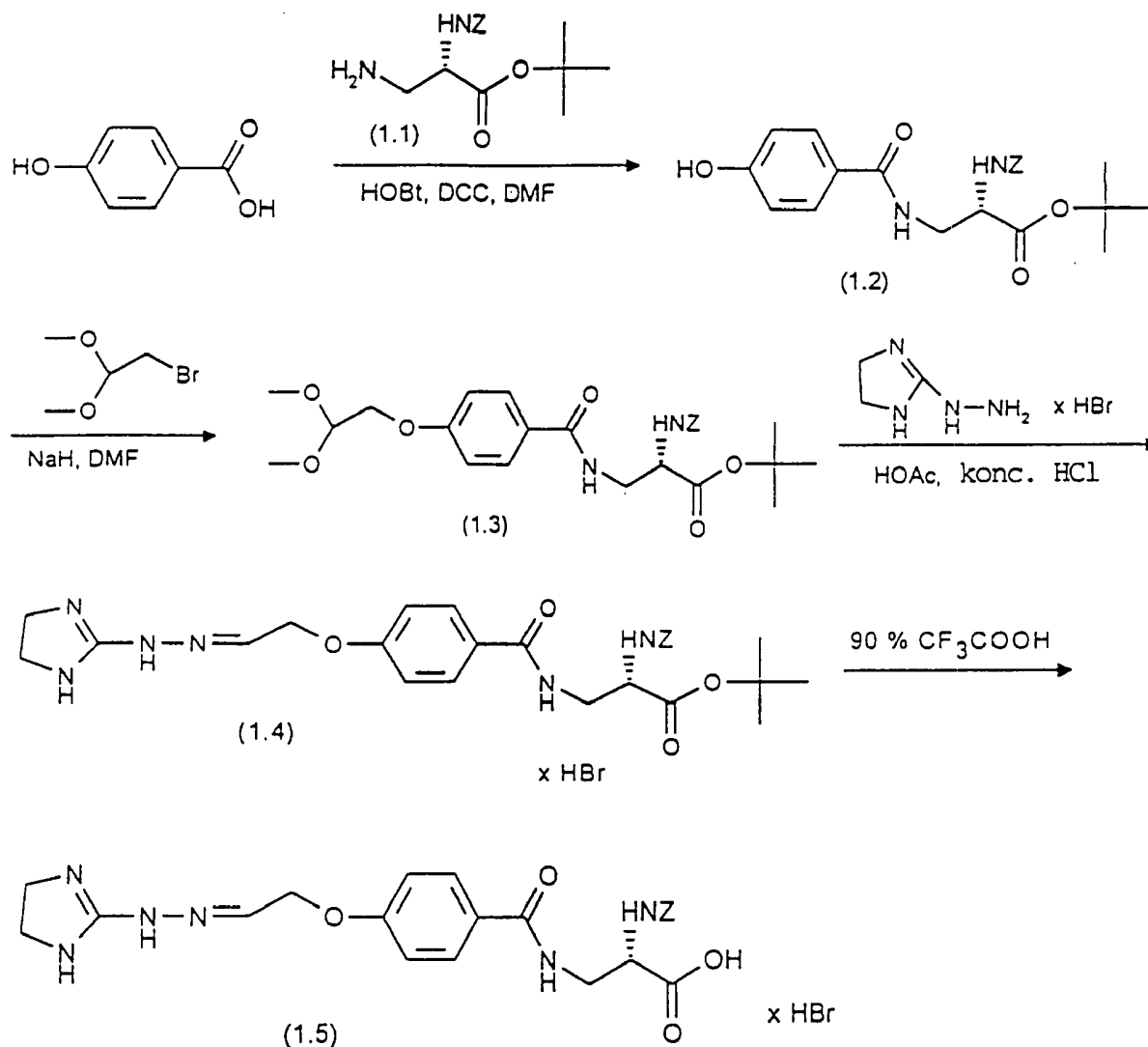
#### Príklady uskutočnenia vynálezu

Produkty sú charakterizované pomocou hmotnostných spektier alebo/a NMR-spektier.

##### Príklad 1

4-[2-(N-imidazolín-2-yl)hydrazonoetyloxy]benzoyl-(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-β-alanín-hydrobromid

Syntéza prebieha podľa nasledujúceho reakčného postupu:



V tejto schéme HOBt znamená 1-hydroxybenzotriazol, DCC znamená dicyklohexylkarbodiimid, DMF znamená dimetylformamid, Z je benzyloxykarbonyl a HOAc je kyselina octová.

1a) Terc.butylester (2S)-3-amino-2-benzyloxykarbonylamino-propionová kyselina (zlučienina 1.1)

10 g (42 mmol) (2S)-3-amino-2-benzyloxykarbonylamino-propionovej kyseliny sa v zmesi 100 ml dioxánu, 100 ml izobutylénu a 8 ml koncentrovanej kyseliny sírovej trepe v autokláve počas 3 dní v atmosfére dusíka pri tlaku 2 MPa. Prebytočný izobutylén sa vyfúka a k zvyšnému roztoku sa pridá 150 ml dietyléteru a 150 ml nasýteného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Fáza sa rozdelí a vodná fáza sa dvakrát extrahuje vždy 100 ml dietyléteru. Zmiešané organické fázy sa premyjú dvakrát vždy 100 ml vody a vysušia sa nad síranom sodným. Po

odstránení rozpúšťadla vo vákuu sa získa zlúčenina 1.1 vo forme svetlo žltého oleja.

1b) Terc.butylester 4-hydroxybenzoyl-(2S)-2-benzyloxykarbonylamino- $\beta$ -alanín (zlúčenina 1.2)

1,41 g (10,2 mmol) 4-hydroxybenzoovej kyseliny a 3 g (10,2 mmol) zlúčeniny 1.1 sa suspenduje v 25 ml dimetylformamidu. Pridá sa 1,38 g (10,2 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu (HOBt) a pri teplote 0 °C sa pridá dicyklohexylkarbodiimid (DCCI). Zmes sa mieša počas 1 hodiny pri teplote 0 °C a nechá sa stáť cez noc pri teplote miestnosti. Po sfiltrovaní sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a zvyšok sa podrobí strednotlakej kvapalinovej chromatografii (MPLC) na silikagéli pri použití zmesi heptánu a etylacetátu v pomere 1 : 1 ako elučného činidla.

Získa sa zlúčenina 1.2 vo forme bezfarebnej pevnej látky s teplotou topenia 69 °C.

1c) Terc.butylester 4-(2,2-dimetoxyetyloxy)-(2S)-2-benzyloxykarbonylamino- $\beta$ -alanínu (zlúčenina 1.3)

K suspenzii 176 mg 55 % suspenzie natriumhydridu v oleji (4,07 mmol natriumhydridu) v 10 ml absolútneho dimetylformamidu sa pridá 1,8 g (4,34 mmol) zlúčeniny 1.2 a zmes sa mieša až do doby, kedy sa prestane vyvíjať vodík (zhruba 30 minút). Potom sa pridá 620 mg (3,7 mmol) brómacetaldehyddimetylacetolu a zmes sa zahrieva počas 8 hodín na teplotu 50 °C a počas 2 hodín na teplotu 70 °C. Po novom pridaní 18 mg suspenzie natriumhydridu v oleji (0,41 mmol natriumhydridu) sa zmes zahrieva počas ďalších 4 hodín na teplotu 70 °C. Reakčná zmes sa nechá stáť cez noc, potom sa odparí na rotačnom odparovači a zvyšok sa rozdelí medzi vodu a dichlórmetán. Organická fáza sa oddelí, vysuší sa nad síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Zvyšok sa podrobí strednotlakovej kvapalinovej chromatografii (MPLC) na silikagéli pri použití zmesi heptánu a etylacetátu ako elučného činidla.



Získa sa zlúčenina 1.3 vo forme bezfarebnej pevnej látky s teplotou topenia 115 °C.

1d) Hydrobromid terc.butylesteru 4-[2-N-(imidazolín-2-yl)-hydrazonoetyloxy)]benzoyl-(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-β-alanínu (zlúčenina 1.4)

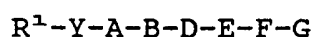
150 mg (0,3 mmol) zlúčeniny 1.3 a 54 mg (0,3 mmol) 2-hydrazino-2-imidazolín-hydrobromidu sa rozpustí v 3 ml koncentrovanej kyseline octovej a pridá sa 1 kvapka koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Po 5 hodinách pri teplote miestnosti sa reakčná zmes vyleje do dietyléteru. Zrazenina sa odstredí, rozotrie sa s dietyléterom a znova sa odstredí a zvyšok vzniknutý vysušením vo vákuu sa priamo premení na zlúčeninu 1.5 (viď stupeň 1e))

1e) Hydrobromid 4-[2-N-(imidazolín-2-yl)hydrazonoetyloxy)]benzoyl-(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-β-alanínu (zlúčenina 1.5)

K surovému produktu 1.4 zo stupňa 1d) sa pridá 90 % kyselina trifluóroctová. Po 1 hodine pri teplote miestnosti sa kyselina trifluóroctová odstráni vo vákuu a zvyšok sa vykryštalizuje v zmesi vody, n-butanolu a kyseliny octovej v pomere 43 : 4,3 : 3,5. Získa sa zlúčenina 1.5 vo forme bezfarebnej pevnej látky, topiaca sa pri rozklade pri teplote 219 °C.

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

## 1. Iminoderiváty všeobecného vzorca I



(I)

v ktorom

- A predstavuje priamu väzbu, alkándiylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, skupinu  $-NR^2-N=CR^2-$ ,  $-NR^2-C(O)-NR^2-$ ,  $-NR^2-C(O)O-$ ,  $-NR^2-C(O)S-$ ,  $-NR^2-C(S)-NR^2-$ ,  $-NR^2-C(S)-O-$ ,  $-NR^2-C(S)-S-$ ,  $-NR^2-S(O)_n-NR^2-$ ,  $-NR^2-S(O)_n-O-$ , alebo  $-NR^2-S(O)_n-$ , cykloalkándiylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, skupinu  $-C\equiv C-$ ,  $-NR^2-C(O)-$  alebo  $-C(O)-NR^2-$ , skupinu  $-arylén-C(O)-NR^2-$  s 5 až 14 atómami uhlíka v arylénovej časti, atóm kyslíka, skupinu  $-S(O)_n-$ , arylénovú skupinu s 5 až 14 atómami uhlíka, skupinu  $-CO-$ , skupinu  $-arylén-CO-$  s 5 až 14 atómami uhlíka v arylénovej časti, skupinu  $-NR^2-$ ,  $-SO_2-NR^2-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N=CR^2-$ ,  $-R^2C=N-$  alebo  $-CR^2=CR^3-$  alebo skupinu  $-arylén-S(O)_n-$  s 5 až 14 atómami uhlíka v arylénovej časti, pričom tieto skupiny môžu byť vždy raz alebo dvakrát substituované alkándiylovou skupinou s 1 až 8 atómami uhlíka, ako je to napríklad pri skupine  $-alkándiyyl-CO-NR^2-alkándiyyl-$  s 1 až 8 atómami uhlíka, v každej alkándiylovej časti, skupine  $-alkándiyyl-CO-NR^2-$  s 1 až 8 atómami uhlíka v alkándiylovej časti alebo skupine  $-CO-NR^2-alkándiyyl-$  s 1 až 8 atómami uhlíka v alkándiylovej časti,
- B predstavuje priamu väzbu, alkándiylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, skupinu  $-CR^2=CR^3-$  alebo  $-C\equiv C-$ , pričom tieto skupiny môžu byť vždy raz alebo dvakrát substituované alkándiylovou skupinou s 1 až 8 atómami uhlíka, alebo predstavuje dvojväzbový zvyšok päť- alebo šesťčlenného nasýteného alebo nenasýteného kruhu, ktorý môže obsahovať

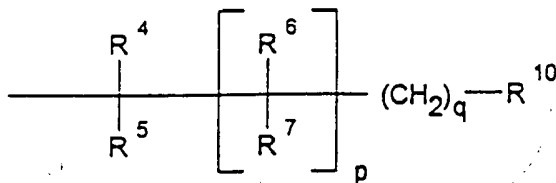
1 alebo 2 atómy dusíka a môže byť substituovaný raz alebo dvakrát alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo kyslíkom alebo sírou, naviazanými dvojitou väzbou,

D znamená priamu väzbu, alkándiylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, skupinu -O-, -NR<sup>2</sup>-, -CO-NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>-CO-, -NR<sup>2</sup>-C(O)-NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>-C(S)-NR<sup>2</sup>-, -OC(O)-, -C(O)O-, -CO-, -CS-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>2</sup>-, -NR<sup>2</sup>-S(O)-, -NR<sup>2</sup>-S(O)<sub>2</sub>-, -S-, -CR<sup>2</sup>=CR<sup>3</sup>-, -C≡C-, -NR<sup>2</sup>-N=CR<sup>2</sup>-, -N=CR<sup>2</sup>-, -R<sup>2</sup>C=N- alebo -CH(OH)-, pričom tieto skupiny môžu byť vždy raz alebo dvakrát substituované alkándiylovou skupinou s 1 až 8 atómami uhlíka.

E predstavuje zvyšok šesťčlenného aromatického kruhového systému, ktorý prípadne obsahuje až 4 atómy dusíka, a prípadne je substituovaný jedným až štyrmi rovnakými alebo rozdielnymi zvyškami vybranými zo skupiny zahrňujúcej zvyšky  $R^2$ ,  $R^3$ , atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu, nitroskupinu a hydroxyskupinu,

F má význam definovaný v prípade symbolu D,

G) znamená skupinu



Y znamená priamu väzbu alebo skupinu  $-NR^2-$ ,

$R^1$  predstavuje skupinu  $R^2-C(=NR^2)-NR^2-$ ,  $R^2R^3N-C(=NR^2)-$ ,  $R^2R^3N-C(=NR^2)-NR^2-$ , alebo štvor- až desaťčlenný mono- alebo polycyklický aromatický alebo nearomatický kruhový systém, ktorý môže prípadne obsahovať 1 až 4 heteroatómy vybrané zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a síru, a prípadne môže byť raz alebo viackrát substituovaný sub-

stituentami vybranými zo súboru zahrňujúceho skupiny  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  a  $R^{15}$ ,

symboly  $R^2$  a  $R^3$  nezávisle na sebe znamenajú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, ktorá je prípadne raz alebo viackrát substituovaná fluórom, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkándiylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkándiylovej časti, arylovú skupinu s 5 až 14 atómami uhlíka, arylalkándiylovú skupinu s 5 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkándiylovej časti, aminoskupinu, skupinu  $(R^8O)R^8NR^8$ ,  $R^8OR^8$ ,  $R^8OC(O)R^8$ ,  $R^8$ -arylén- $R^8$  s 5 až 14 atómami uhlíka v arylénovej časti  $R^8R^8NR^8$ , HO-alkándiy- $NR^8R^8$  s 1 až 8 atómami uhlíka, v alkándiylovej časti,  $R^8R^8NC(O)R^8$ ,  $R^8C(O)NR^8R^8$ ,  $R^8C(O)R^8$ ,  $R^8R^8N-C(=NR^8)-$ ,  $R^8R^8N-C(=NR^8)-NR^8-$  alebo alkylkarbonyloxyalkándiyloxykarbonylovú skupinu s 1 až 18 atómami uhlíka v alkylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkándiyloxylovej časti,

symboly  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  a  $R^7$  nezávisle na sebe predstavujú vždy atóm vodíka, atóm fluóru, hydroxylovú skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkándiylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkándiylovej časti, alebo skupinu  $R^8OR^8$ ,  $R^8SR^8$ ,  $R^8CO_2R^8$ ,  $R^8OC(O)R^8$ ,  $R^8$ -arylén- $R^8$  s 5 až 14 atómami uhlíka v arylénovej časti,  $R^8N(R^2)R^8$ ,  $R^8R^8NR^8$ ,  $R^8N(R^2)C(O)OR^8$ ,  $R^8S(O)_nN(R^2)R^8$ ,  $R^8OC(O)N(R^2)R^8$ ,  $R^8C(O)N(R^2)R^8$ ,  $R^8N(R^2)C(O)N(R^2)R^8$ ,  $R^8N(R^2)S(O)_nN(R^2)R^8$ ,  $R^8S(O)_nR^8$ ,  $R^8SC(O)N(R^2)R^8$ ,  $R^8C(O)R^8$ ,  $R^8N(R^2)C(O)R^8$ , alebo  $R^8N(R^2)S(O)_nR^8$ ,

$R^8$  znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkándiylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkán-

diylovej časti, arylovú skupinu s 5 až 14 atómami uhlíka alebo arylalkándiylovú skupinu s 5 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkándiylovej časti, pričom alkylové zvyšky môžu byť raz alebo viackrát substituované fluórom,

$R^9$  predstavuje priamu väzbu alebo alkándiylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka,

$R^{10}$  znamená skupinu  $C(O)R^{11}$ ,  $C(S)R^{11}$ ,  $S(O)_nR^{11}$ ,  $P(O)(R^{11})_n$  alebo zvyšok štvor- až osemčlenného, nasýteného alebo nenásýteného heterocyklu, ktorý obsahuje 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy vybrané zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a síru,

$R^{11}$  predstavuje hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, arylalkándiyloxykupinu s 5 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkándiyloxylovej časti, aryloxykupinu s 5 až 14 atómami uhlíka, alkylkarbonyloxyalkándiyloxykupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkándiyloxylovej časti, arylalkándiylkarbonyloxyalkándiyloxykupinu s 5 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti, 1 až 8 atómami uhlíka v alkándiylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkándiyloxylovej časti, aminoskupinu, mono- alebo dialkylaminoskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, arylalkándiylaminoskupinu s 5 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkándiylovej časti, dialkylaminokarbonylmetylénoxyskupinu s 1 až 8 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, aryldialkylaminokarbonylmetylénoxyskupinu s 5 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo arylaminoskupinu s 5 až 14 atómami uhlíka, alebo zvyšok L- alebo D-aminokyseliny,

symbolsy  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  a  $R^{15}$  nezávisle na sebe znamenajú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka,

ktorá je prípadne raz alebo viackrát substituovaná fluórom, cykloalkylovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkándiyllovú skupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti, arylovú skupinu s 5 až 14 atómami uhlíka, arylalkándiyllovú skupinu s 5 až 14 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti, aminoskupinu, skupinu  $(R^aO)R^aNR^a$ ,  $R^aOR^a$ ,  $R^aOC(O)R^a$ ,  $R^aR^aNR^a$ ,  $R^a$ -arylén- $R^a$  s 5 až 14 atómami uhlíka v arylénovej časti HO-alkándiyl- $N(R^2)R^a$ , s 1 až 8 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti,  $R^aN(R^2)C(O)R^a$ ,  $R^aC(O)N(R^2)R^a$ ,  $R^aC(O)R^a$ ,  $R^2R^3N-C(=NR^2)-NR^2-$ ,  $R^2R^3N-C(=NR^2)-$ ,  $=O$  alebo  $=S$ ,

n má hodnotu 1 alebo 2, a

symbolsy p a q majú nezávisle na sebe vždy hodnotu 0 alebo 1,

vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch,

a ich fyziologicky prijateľné soli,

pričom v iminoderivátoch všeobecného vzorca I aspoň jedna zo skupín A, D alebo F predstavuje skupinu  $-NR^2-N=CR^2-$ ,  $-N=CR^2-$  alebo  $-R^2C=N-$ .

2. Iminoderiváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorých

A predstavuje priamu väzbu, alkándiyllovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu  $-NR^2-N=CR^2-$ ,  $-NR^2-C(O)-NR^2-$ ,  $-NR^2-C(O)O-$ ,  $-NR^2-C(O)S-$ ,  $-NR^2-C(S)-NR^2-$ ,  $-NR^2-C(S)-O-$ ,  $-NR^2-C(S)-S-$ ,  $-NR^2-S(O)_n-NR^2-$ ,  $-NR^2-S(O)_n-O-$ , alebo  $-NR^2-S(O)_n-$ , cykloalkándiyllovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, skupinu  $-C\equiv C-$ ,  $-NR^2-C(O)-$  alebo  $-C(O)-NR^2-$ , skupinu  $-arylén-C(O)-NR^2-$  s 5 až 12 atómami uhlíka v arylénovej časti, atóm kyslíka, skupinu  $-S(O)_n-$ ,

arylénovú skupinu s 5 až 12 atómami uhlíka, skupinu  $-\text{CO}-$ , skupinu  $-\text{arylén-CO}-$  s 5 až 12 atómami uhlíka v arylénovej časti, skupinu  $-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{SO}_2-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{CO}_2-$ ,  $-\text{N}=\text{CR}^2-$ ,  $-\text{R}^2\text{C}=\text{N}-$  alebo  $-\text{CR}^2=\text{CR}^3-$  alebo skupinu  $-\text{arylén-S(O)}_n-$  s 5 až 12 atómami uhlíka v arylénovej časti, pričom tieto skupiny môžu byť vždy raz alebo dvakrát substituované alkándiyllovou skupinou s 1 až 8 atómami uhlíka,

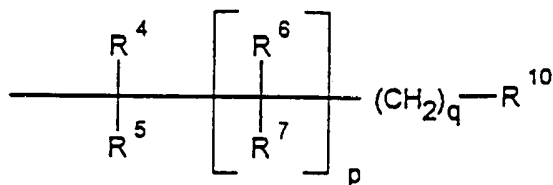
B predstavuje priamu väzbu, alkándiyllovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, skupinu  $-\text{CR}^2=\text{CR}^3-$  alebo  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ , pričom tieto skupiny môžu byť vždy raz alebo dvakrát substituované alkándiyllovou skupinou s 1 až 8 atómami uhlíka,

D znamená priamu väzbu, alkándiyllovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, skupinu  $-(\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{CO-NR}^2-$ ,  $-\text{NR}^2-\text{CO}-$ ,  $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{S})-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{CS}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{NR}^2-\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^2-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{CR}^2=\text{CR}^3-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{NR}^2-\text{N}=\text{CR}^2-$ ,  $-\text{N}=\text{CR}^2-$ , alebo  $-\text{R}^2\text{C}=\text{N}-$ , pričom tieto skupiny môžu byť vždy raz alebo dvakrát substituované alkándiyllovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka,

E predstavuje zvyšok šesťčlenného aromatického kruhového systému, ktorý prípadne obsahuje 1 alebo 2 atómy dusíka, a prípadne je substituovaný jedným až tromi rovnakými alebo rozdielnymi zvyškami vybranými zo skupiny zahrňujúcej zvyšky  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ , atóm fluóru, atóm chlóru, a hydroxy-skupinu,

F má význam definovaný v prípade symbolu D,

G znamená skupinu



Y znamená priamu väzbu alebo skupinu  $-NR^2-$ ,

$R^1$  predstavuje skupinu  $R^2-C(=NR^2)-NR^3-$ ,  $R^2R^3N-C(=NR^2)-$ ,  $R^2R^3N-C(=NR^2)-NR^2-$ , alebo štvor- až desaťčlenný mono- alebo polycyklický aromatický alebo nearomatický kruhový systém, ktorý môže prípadne obsahovať 1 až 4 heteroatómy vybrané zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a síru, a prípadne môže byť raz alebo viackrát substituovaný substituentami vybranými zo súboru zahrňujúceho skupiny  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  a  $R^{15}$ ,

symboly  $R^2$  a  $R^3$  nezávisle na sebe znamenajú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, ktorá je prípadne raz alebo viackrát substituovaná fluórom, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylalkándiyllovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti, arylovú skupinu s 5 až 12 atómami uhlíka, arylalkándiyllovú skupinu s 5 až 12 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti, aminoskupinu, skupinu  $(R^aO)R^bNR^c$ ,  $R^aOR^b$ ,  $R^aOC(O)R^b$ ,  $R^a$ -arylén- $R^b$  s 5 až 12 atómami uhlíka v arylénovej časti  $R^aR^bNR^c$ , HO-alkándiyl- $NR^aR^b$  s 1 až 8 atómami uhlíka, v alkándiyllovej časti,  $R^aR^bNC(O)R^c$ ,  $R^aC(O)NR^bR^c$ ,  $R^aC(O)R^b$ ,  $R^aR^bN-C(=NR^c)-$ ,  $R^aR^bN-C(=NR^c)-NR^d-$  alebo alkylkarbonyloxyalkándiylloxykarbonylovú skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka v alkylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkándiylloxylovej časti,

symboly  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  a  $R^7$  nezávisle na sebe predstavujú vždy atóm vodíka, atóm fluóru, hydroxylovú skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylalkándiyllovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 8 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti, alebo skupinu  $R^aOR^b$ ,  $R^aSR^b$ ,  $R^aCO_2R^b$ ,  $R^aOC(O)R^b$ ,  $R^a$ -arylén- $R^b$  s 5 až 12 atómami uhlíka v arylénovej časti,  $R^aN(R^2)R^b$ ,  $R^aR^bNR^c$ ,  $R^aN(R^2)C(O)OR^b$ ,  $R^aS(O)_nN(R^2)R^b$ ,  $R^aOC(O)N(R^2)R^b$ ,



$R^a C(O)N(R^2)R^9$ ,  $R^a N(R^2)C(O)N(R^2)R^9$ ,  $R^a N(R^2)S(O)_n N(R^2)R^9$ ,  
 $R^a S(O)_n R^9$ ,  $R^a SC(O)N(R^2)R^9$ ,  $R^a C(O)R^9$ ,  $R^a N(R^2)C(O)R^9$ , alebo  
 $R^a N(R^2)S(O)_n R^9$ ,

- $R^a$  znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylalkándiyllovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti, arylovú skupinu s 5 až 12 atómami uhlíka alebo arylalkándiyllovú skupinu s 5 až 12 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti, pričom alkylové zvyšky môžu byť raz alebo viackrát substituované fluórom,
- $R^9$  predstavuje priamu väzbu alebo alkándiyllovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,
- $R^{10}$  znamená skupinu  $C(O)R^{11}$ ,  $C(S)R^{11}$ ,  $S(O)_n R^{11}$ ,  $P(O)(R^{11})_n$  alebo zvyšok štvor- až osemčlenného, nasýteného alebo nenásýteného heterocyklu, ktorý obsahuje 1, 2, 3 alebo 4 heteroatómy vybrané zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a síru,
- $R^{11}$  predstavuje hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, arylalkándiylloxyskupinu s 5 až 12 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkándiylloxylovej časti, aryloxyskupinu s 5 až 12 atómami uhlíka, alkylkarbonyloxyalkándiylloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkándiylloxylovej časti, arylalkándiylkarbonyloxyalkándiylloxyskupinu s 5 až 12 atómami uhlíka v arylovej časti, 1 až 6 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkándiylloxylovej časti, aminoskupinu, mono- alebo dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, arylalkándiylaminoskupinu s 5 až 12 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti, alebo dialkylaminokarbonylmetylénoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alky-

lovej časti,

symboly  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  a  $R^{15}$  nezávisle na sebe znamenajú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, ktorá je prípadne raz alebo viackrát substituovaná fluorom, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylalkándiyllovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti, arylovú skupinu s 5 až 12 atómami uhlíka, arylalkándiyllovú skupinu s 5 až 12 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti, aminoskupinu, skupinu  $(R^aO)R^aNR^a$ ,  $R^aOR^a$ ,  $R^aOC(O)R^a$ ,  $R^a$ -arylén- $R^a$  s 5 až 12 atómami uhlíka v arylénovej časti,  $R^aR^aNR^a$ , HO-alkándiyl- $N(R^2)R^a$ , s 1 až 8 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti,  $R^aN(R^2)C(O)R^a$ ,  $R^aC(O)N(R^2)R^a$ ,  $R^aC(O)R^a$ ,  $R^2R^3N-C(=NR^2)-$ ,  $R^2R^3N-C(=NR^3)-NR^2-$ ,  $=O$  alebo  $=S$ ,

n má hodnotu 1 alebo 2, a

symboly p a q majú nezávisle na sebe vždy hodnotu 0 alebo 1,

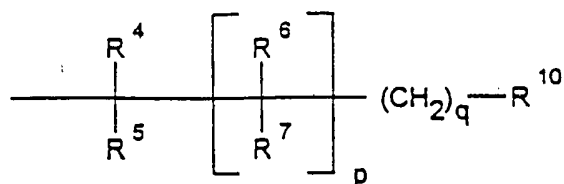
vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch,

a ich fyziologicky prijateľné soli,

3. Iminoderiváty všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 alebo/a 2, v ktorých

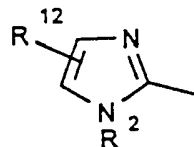
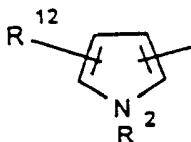
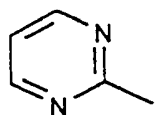
A predstavuje priamu väzbu, alkándiyllovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu  $-NR^2-N=CR^2-$ ,  $-NR^2-C(O)-$ ,  $-C(O)-NR^2-$ , arylénovú skupinu a 5 až 10 atómami uhlíka, skupinu  $-CO-$ ,  $-NR^2-$ ,  $-CO_2-$ ,  $-N=CR^2-$ ,  $-R^2C=N-$ , alebo  $-CR^2=CR^3-$ , pričom tieto skupiny môžu byť vždy raz alebo dvakrát substituované alkándiyllovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka,

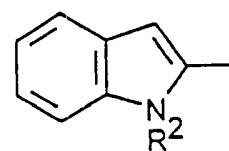
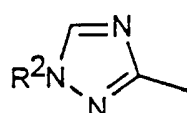
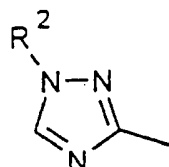
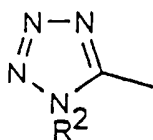
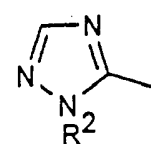
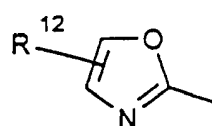
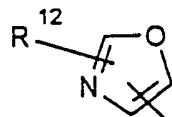
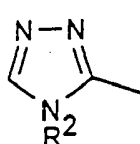
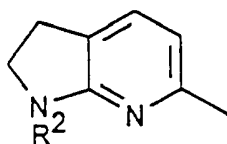
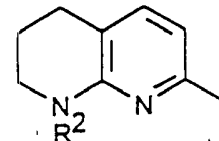
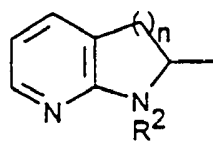
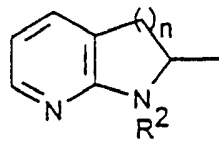
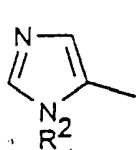
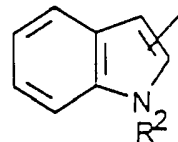
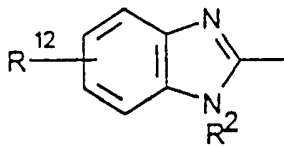
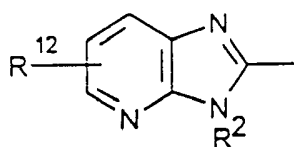
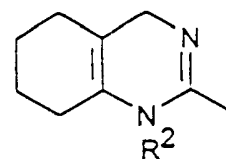
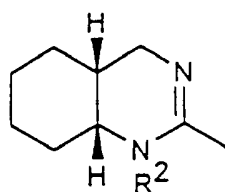
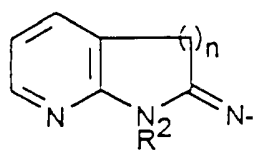
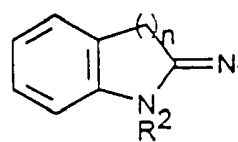
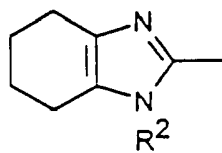
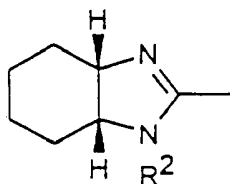
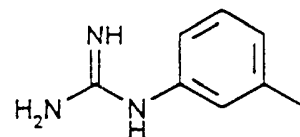
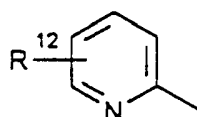
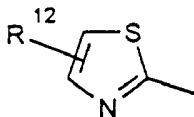
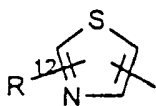
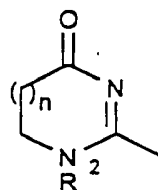
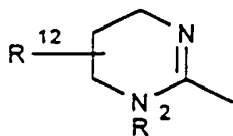
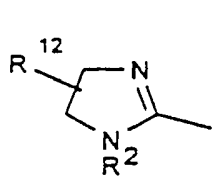
- B predstavuje priamu väzbu, alkándiylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo skupinu  $-\text{CR}^2=\text{CR}^3-$ , ktorá môže byť raz alebo dvakrát substituovaná alkándiylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka,
- D znamená priamu väzbu, alkándiylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu  $-(\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{NR}^2-\text{CO}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{S})-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{CR}^2=\text{CR}^3-$ ,  $-\text{NR}^2-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{N}=\text{CR}^2-$ , alebo  $-\text{R}^2\text{C}=\text{N}-$ , pričom tieto skupiny môžu byť vždy raz alebo dvakrát substituované alkándiylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka,
- E predstavuje fenylénovú alebo pyridíndiylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným až tromi rovnakými alebo rozdielnymi zvyškami vybranými zo skupiny zahrňujúcej zvyšky  $\text{R}^2$  a  $\text{R}^3$ ,
- F znamená priamu väzbu, alkándiylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu  $-(\text{O})-$ ,  $-\text{CO}-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{NR}^2-\text{CO}-$ ,  $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{CO}-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{NR}^2-\text{S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{CR}^2=\text{CR}^3-$ , alebo  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ , pričom tieto skupiny môžu byť vždy raz alebo dvakrát substituované alkándiylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka,
- G znamená skupinu



- Y znamená priamu väzbu alebo skupinu  $-\text{NH}-$ ,

$\text{R}^1$  je vybraný zo súboru zahrňujúceho skupiny  $\text{R}^2-\text{C}(=\text{NR}^2)-\text{NR}^2-$ ,  $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}-\text{C}(=\text{NR}^2)-$ ,





symbolsy  $R^2$  a  $R^3$  nezávisle na sebe znamenajú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne raz alebo viackrát, najmä raz až šesťkrát, substituovaná fluórom, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylalkándiylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkándiylovej časti, arylovú skupinu s 5 až 10 atómami uhlíka, arylalkándiylovú skupinu s 5 až 10 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkándiylovej časti, aminoskupinu, skupinu  $R^8OR^9$ ,  $R^8R^9NR^9$ ,  $R^8NHC(O)R^9$ ,  $H_2N-C(=NH)-$  alebo  $H_2N-C(=NH)-NH-$ ,

symbolsy  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  a  $R^7$  nezávisle na sebe predstavujú vždy atóm vodíka, atóm fluóru, hydroxylovú skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylalkándiylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkándiylovej časti, alebo skupinu  $R^8OR^9$ ,  $R^8CO_2R^9$ ,  $R^8OC(O)R^9$ ,  $R^8$ -arylén- $R^9$  s 5 až 10 atómami uhlíka v arylénovej časti,  $R^8NHR^9$ ,  $R^8R^9NR^9$ ,  $R^8NHC(O)OR^9$ ,  $R^8S(O)_nNHR^9$ ,  $R^8OC(O)NHR^9$ ,  $R^8C(O)NHR^9$ ,  $R^8C(O)R^9$ ,  $R^8NHC(O)NHR^9$ ,  $R^8NHS(O)_nNHR^9$ ,  $R^8NHC(O)R^9$  alebo  $R^8NHS(O)_nR^9$ ,

$R^8$  znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylalkándiylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkándiylovej časti, arylovú skupinu s 5 až 10 atómami uhlíka alebo arylalkándiylovú skupinu s 5 až 10 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkándiylovej časti, pričom alkylové zvyšky môžu byť substituované jedným až šiestimi atómami fluóru,

$R^9$  predstavuje priamu väzbu alebo alkándiylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

$R^{10}$  znamená skupinu  $C(O)R^{11}$ ,

$R^{11}$  predstavuje hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, arylalkándiylloxyskupinu s 5 až 10 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkándiylloxyllovej časti, aryloxyskupinu s 5 až 10 atómami uhlíka, alkylkarbonyloxyalkándiylloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkándiylloxyllovej časti, arylalkándiylkarbonyloxyalkándiylloxyskupinu s 5 až 10 atómami uhlíka v arylovej časti, 1 až 4 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkándiylloxyllovej časti, aminoskupinu, alebo mono- alebo dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti,

$R^{12}$  znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne raz alebo viackrát substituovaná fluórom, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylalkándiyllovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti, arylovú skupinu s 5 až 10 atómami uhlíka, arylalkándiyllovú skupinu s 5 až 10 atómami uhlíka v arylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti, aminoskupinu, skupinu  $R^aOR^a$ ,  $R^aOC(O)R^a$ ,  $R^a$ -arylén- $R^a$  s 5 až 10 atómami uhlíka v arylénovej časti,  $R^aR^aNR^a$ ,  $R^aNHC(O)R^a$ ,  $R^aC(O)NHR^a$ ,  $H_2N-C(=NH)-$ ,  $H_2N-C(=NH)-NH-$  alebo  $=O$

$n$  má hodnotu 1 alebo 2, a

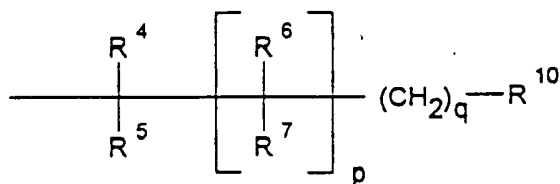
symboly  $p$  a  $q$  majú nezávisle na sebe vždy hodnotu 0 alebo 1,

vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch,

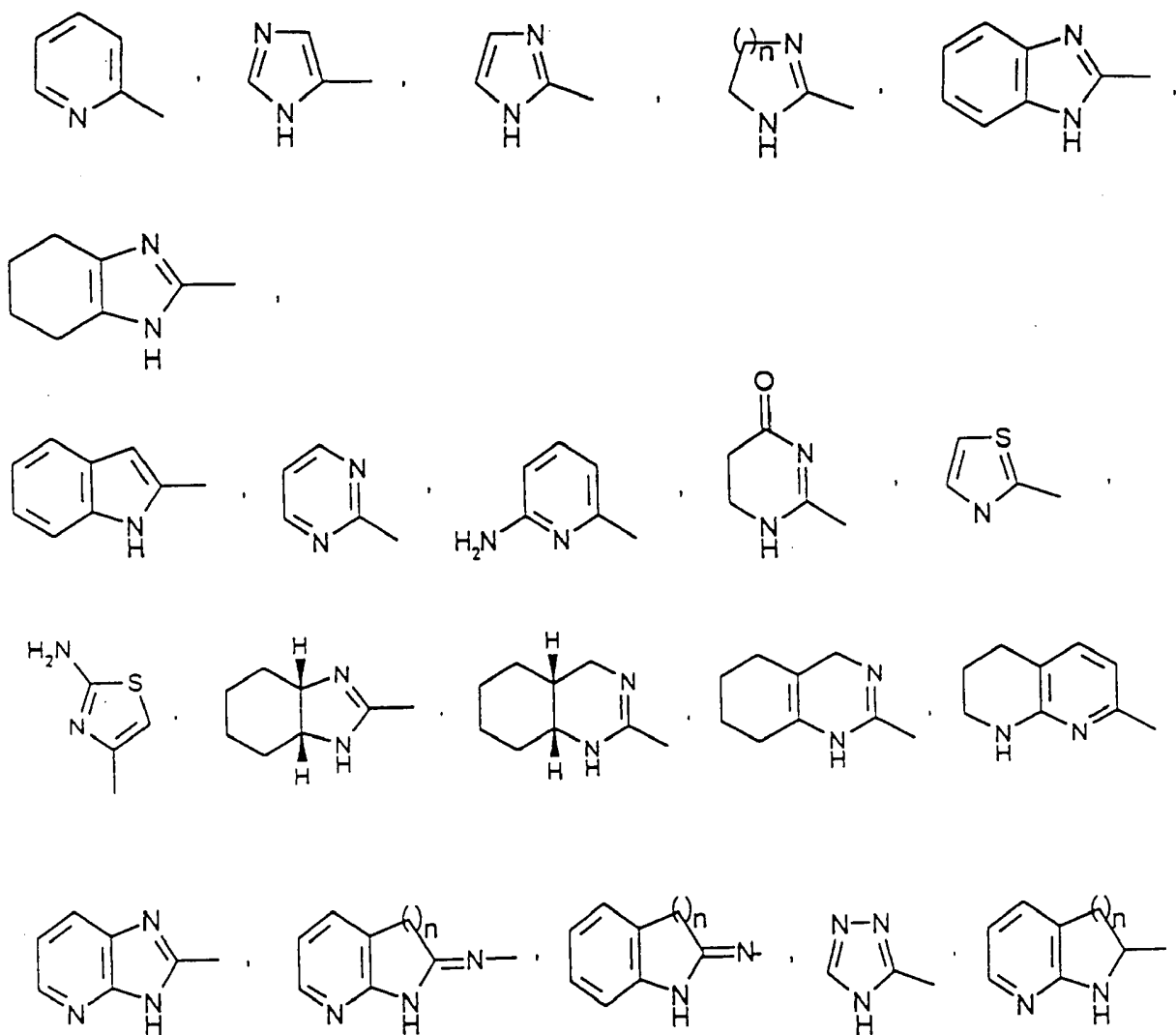
a ich fyziologicky prijateľné soli.

4. Iminoderiváty všeobecného vzorca I podľa jedného alebo niekoľkých z nárokov 1 až 3, v ktorých,

- A predstavuje priamu väzbu, skupinu  $-\text{NR}^2-\text{N}=\text{CR}^2-$ , alebo  $-\text{N}=\text{CR}^2-$ ,
- B predstavuje priamu väzbu, alebo alkándiylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,
- D znamená priamu väzbu, alkándiylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu  $-(\text{O})-$ ,  $-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{NR}^2-\text{CO}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{N}=\text{CR}^2-$ , alebo  $-\text{R}^2\text{C}=\text{N}-$ , pričom tieto skupiny môžu byť vždy raz alebo dvakrát substituované alkándiylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka,
- E predstavuje fenylénovú alebo pyridíndiylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným alebo dvomi zvyškami vybranými zo skupiny zahrňujúcej zvyšky  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,
- F znamená priamu väzbu, alkándiylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu  $-\text{O}-$ ,  $-\text{CO}-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{NR}^2-\text{CO}-$ ,  $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^2-$ ,  $-\text{CR}^2=\text{CR}^3-$ , alebo  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ , pričom tieto skupiny môžu byť vždy raz alebo dvakrát substituované alkándiylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka,
- G znamená skupinu



- Y znamená priamu väzbu alebo skupinu  $-\text{NH}-$ ,
- $\text{R}^1$  je vybraný zo súboru zahrňujúceho skupiny  $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}-\text{C}(=\text{NR}^2)-$ ,



symbolsy  $R^2$  a  $R^3$  nezávisle na sebe znamenajú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, trifluórmetylovú skupinu, pentafluóretylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu s 5 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylalkándiyllovú skupinu s 5 až 6 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 2 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti, fenylovú skupinu, benzylovú skupinu, aminoskupinu, skupinu  $R^8OR^9$ ,  $R^8R^9NR^9$ ,  $R^8NHC(O)R^9$ ,  $H_2N-C(=NH)-$  alebo  $H_2N-C(=NH)-NH-$ ,

symbolsy  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  a  $R^7$  nezávisle na sebe predstavujú vždy atóm vodíka, atóm fluóru, hydroxylovú skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 5 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylalkándiyllovú skupinu



s 5 až 6 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 6 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti, alebo skupinu  $R^9OR^9$ ,  $R^9$ -arylén- $R^9$  s 5 až 10 atómami uhlíka v arylénovej časti,  $R^9R^9NR^9$ ,  $R^9NHC(O)OR^9$ ,  $R^9S(O)_nNHR^9$ ,  $R^9OC(O)NHR^9$ , alebo  $R^9C(O)NHR^9$ ,

$R^9$  znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 5 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylalkándiyllovú skupinu s 5 až 6 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti a 1 až 2 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti, aryllovú skupinu s 5 až 6 atómami uhlíka alebo arylalkándiyllovú skupinu s 5 až 6 atómami uhlíka v aryllovej časti a 1 až 2 atómami uhlíka v alkándiyllovej časti,

$R^9$  predstavuje priamu väzbu alebo alkándiyllovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

$R^{10}$  znamená skupinu  $C(O)R^{11}$ ,

$R^{11}$  predstavuje hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, fenoxyskupinu, benzyloxyskupinu, alkylkarboxyloxyalkándiylloxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej časti a 1 až 4 atómami uhlíka v alkándiylloxylovej časti, aminoskupinu, alebo mono- alebo dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti,

$n$  má hodnotu 1 alebo 2, a

symboly  $p$  a  $q$  majú nezávisle na sebe vždy hodnotu 0 alebo 1,

vo všetkých ich stereoizomérnych formách a ich zmesiach vo všetkých pomeroch,

a ich fyziologicky prijateľné soli,

5. Spôsob prípravy iminoderivátu všeobecného vzorca podľa jedného alebo niekoľkých z nárokov 1 až 4, v y z n a č u j ú -

c i s a t ý m, že sa spoja dva alebo viac fragmentov, ktoré možno retrosynteticky odvodiť zo všeobecného vzorca I.

6. Iminoderiváty všeobecného vzorca I podľa jedného alebo niekoľkých z nárokov 1 až 4 alebo/a ich fyziologicky prijateľné soli na použitie ako liečivo.

7. Iminoderiváty všeobecného vzorca I podľa jedného alebo niekoľkých z nárokov 1 až 4 alebo/a ich fyziologicky prijateľné soli ako inhibítory resorpcie kostí spôsobovanej osteoklastmi, ako inhibítormi rastu nádorov a metastázovania nádorov, ako protizápalové činidlá, na liečenie alebo profylaxiu nefropatií a retinopatií, alebo ako antagonisti receptora vitronektínu na liečenie a profylaxiu ochorení, ktoré sú založené na vzájomnom pôsobení receptorov vitronektínu a ich ligandov pri interakčných procesoch bunka-bunka alebo bunka-matrix.

8. Farmaceutický prípravok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje aspoň jeden iminoderivát všeobecného vzorca I podľa jedného alebo niekoľkých z nárokov 1 až 4 alebo/a jeho fyziologicky prijateľné soli, okrem farmaceuticky nezávadných nosných a pomocných látok.

9. Použitie iminoderivátu všeobecného vzorca I podľa jedného alebo niekoľkých z nárokov 1 až 4 alebo/a jeho fyziologicky prijateľných solí ako liečiva.

10. Použitie iminoderivátu všeobecného vzorca I podľa jedného alebo niekoľkých z nárokov 1 až 4 alebo/a jeho fyziologicky prijateľných solí ako inhibítory resorpcie kostí spôsobovanej osteoklastmi, ako inhibítora rastu nádorov a metastázovania nádorov, ako protizápalového činidla, na liečenie alebo profylaxiu kardiovaskulárnych ochorení, na liečenie alebo profylaxiu nefropatií a retinopatií, alebo ako antagonisti receptora vitronektínu na liečenie a profylaxiu ochorení, ktoré sú založené na vzájomnom pôsobení receptorov vitronektínu a ich ligandov pri interakčných procesoch bunka-bunka alebo bunka-matrix.