PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

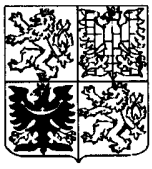
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3767-98

(19)

ČESKÁ REPUBLIKA



ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22. 05. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.05.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/019542**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14. 04. 99**
(Věstník č. 4/99)

(86) PCT číslo: **PCT/US97/08864**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/44033**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[6]:
C 07 D 235/00
A 61 K 31/415

(71) Přihlášovatel:
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, Philadelphia, PA, US;

(72) Původce:
Luengo Juan I., Audubon, PA, US;
Chan James A., West Chester, PA, US;
Breen Ann L., Audubon, PA, US;

(74) Zástupce:
Zelený Pavel JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Nepeptidové látky podobné G-CSF

(57) Anotace:
Předmětem řešení jsou nepeptidová G-CSF mimetika. Předmětem vynálezu jsou také substituované 2,5-diimino-3a, 6a-diaryl-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo/4,5-d/ imidazoly, farmaceutické přípravky obsahující tyto sloučeniny a způsoby pro použití těchto sloučenin jako G-CSF mimetik. Předmětem řešení jsou také nové způsoby pro přípravu těchto sloučenin.

CZ 3767-98 A3

3767-98

28.01.99

Nepeptidové látky podobné G-CSF

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nepeptidových látek podobných G-CSF (dále G-CSF) mimetik a způsobu jejich přípravy, farmaceutických přípravků obsahujících tyto sloučeniny a způsobů jejich přípravy a použití.

Dosavadní stav techniky

Granulocytární kolonie stimulující faktor (G-CSF) je glykoprotein secernovaný makrofágy, fibroblasty a endotelovými buňkami, který byl původně identifikován podle své schopnosti stimulovat přežívání, proliferaci a diferenciaci in vitro především neutrofilních granulocytů z progenitorových buněk kostní dřeně (Nicola, N.A. Annu. Rev. Biochem. (1989), 58: 45). Kapacita G-CSF regulovat in vivo granulopoesu je prokázána studiemi na zvířatech a klinickými studiemi, které demonstrují reversibilní nárůst hladin cirkulujících neutrofilů v odpovědi na podaný rekombinantní G-CSF (Gabrilove, J.L. a kol., N. Engl. J. Med. (1988) 318: 1414). G-CSF má pleotropní účinky na zralé neutrofily, zvyšuje jejich přežívání a stimuluje funkční aktivaci, včetně indukce alkalické fosfatasy neutrofilů (Sato, N. a kol., J. Cell. Physiol. (1988) 37: 272) a vysokoafinitních IgA F_C receptorů (Weisbart, R.H. a kol., Nature (Lond.) (1988) 332: 647), navozuje respirační vzplanutí (Nathan, C.F. Blood (1989), 73: 301) a zvyšuje chemotaxi (Wang, J.M., Blood (1988) 72: 1456). Účinky G-CSF byly také pozorovány na hematopoetické buňky, které nepatří do granulocytární linie, například stimulace diferenciace monocytů in vitro v některých myeloidních leukemických buňkách (Geissler, K. J.

28.01.99

Immunol. (1989) 143: 140) a proliferace in vitro některých multipotentních hematopoetických prekursorů (Ferrero, D. Blood (1989) 73: 402).

Podání rekombinantního G-CSF pacientům s neutropenií způsobenou různými příčinami ukázalo, že G-CSF je výhodný jako adjuvantní lék při chemoterapii a transplantaci kostní dřeně (Morstyn, G. Trends Pharmacol. Sci. 10, (1989) 154 - 159). Aktivita G-CSF je také spojena s mobilizací hematopoetických kmenových buněk ze dřeně do periferní krve (Viz přehledný článek, Good Rewiew article Haylock a kol., Blood 89: 2233 - 2258, 1997).

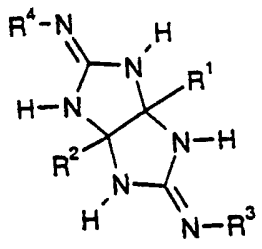
Je žádoucí poskytnout sloučeniny, které umožní léčbu neutropenie zvýšením produkce leukocytů tím, že budou účinkovat jako G-CSF mimetika.

Jak je zde popsáno, neočekávaně bylo zjištěno, že některé nepeptidové sloučeniny jsou účinné jako G-CSF mimetika.

Jak je zde popsáno, neočekávaně bylo zjištěno, že některé vybrané 2,5-diimino-3a,6a-diaryl-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydro-imidazo(4,5-d)imidazoly jsou účinné jako G-CSF mimetika.

Podstata vynálezu

Vynález se týká sloučenin podle vzorce (I):



(I)

28.01.99

kde R^1, R^2, R^3 a R^4 jsou nezávisle aryl,

kde aryl je cyklický nebo polycyklický aromatický C_3-C_{12}, volitelně obsahující jeden nebo více heteroatomů, s podmínkou, že když C je 3, tak aromatický kruh obsahuje alespoň dva heteroatomy a když C je 4, tak aromatický kruh obsahuje alespoň jeden heteroatom, a volitelně substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny skládající se z: $C(O)NR^6R^7$ a NR^6R^7, aryloxy, cykloalkyl, substituovaný cykloalkyl, alkyl, C_6-C_{12} aryl, alkoxy, acyloxy, substituovaný C_6-C_{12} aryl, amino, N-acylamino, nitro, kyano, halogen, hydroxy, $-C(O)OR^6$, $-S(O)_nR^5$, chráněná -OH a alkyl substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny skládající se z: alkoxy, acyloxy, C_6-C_{12} aryl, substituovaný C_6-C_{12} aryl, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, cykloalkyl, substituovaný cykloalkyl, $-C(O)OR^6$,$-S(O)_nR^7$, aryloxy, nitro, kyano, halogen a chráněná -OH, kde

R^6 je vodík nebo alkyl,

n je 0-2,

R^7 je vodík nebo alkyl a

R^5 je vodík, cykloalkyl, C_6-C_{12} aryl, substituovaný cykloalkyl, substituovaný C_6-C_{12} aryl, alkyl nebo alkyl substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny skládající se z: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, $-C(O)OR^6$,$-S(O)_nR^7$, nitro, kyano, cykloalkyl, substituovaný cykloalkyl, halogen, C_6-C_{12} aryl, substituovaný C_6-C_{12} aryl a chráněná -OH, kde R^6 je vodík nebo alkyl, n je 0-2 a R^7 je vodík nebo alkyl; a

jejich farmaceuticky přijatelných solí, hydratů, solvatů a esterů.

Předkládaný vynález se také týká objevu, že sloučeniny podle

28.01.99

vzorce (I) jsou aktivní jako G-CSF mimetika.

Vynález se také týká způsobu pro léčbu neutropenie, včetně neutropenie indukované chemoterapií a transplantací kostní dřeně a způsobu pro mobilizaci kmenových buněk periferní krve a pro léčbu jiných stavů s potlačenou produkcí leukocytů u savců, včetně lidí, kde při uvedeném způsobu je subjektu, který potřebuje takovou léčbu, podáno účinné množství G-CSF mimetických sloučenin podle předkládaného vynálezu.

Vynález se také týká způsobu pro léčbu bakteriálních a mykotických infekcí u lidí, při kterém je subjektu, který potřebuje takovou léčbu, podáno účinné množství G-CSF mimetických sloučenin podle předkládaného vynálezu.

V dalším aspektu vynálezu je poskytnut nový proces použitelný v přípravě G-CSF mimetických sloučenin podle předkládaného vynálezu.

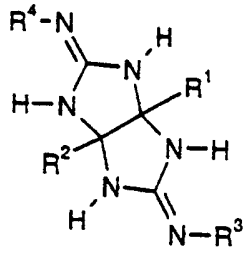
Předkládaný vynález obsahuje farmaceutické přípravky obsahující farmaceutický nosič a sloučeniny použitelné ve způsobech podle předkládaného vynálezu.

Předkládaný vynález také obsahuje způsoby pro současné podání G-CSF mimetických sloučenin podle předkládaného vynálezu a dalších aktivních činidel.

Vynález se také týká objevu, že jisté nepeptidové sloučeniny jsou účinné jako G-CSF mimetika.

28.01.99

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu, které působí jako G-CSF mimetika, mají následující vzorec (I):



(I)

kde R^1, R^2, R^3 a R^4 jsou nezávisle aryl,

kde aryl je cyklický nebo polycyklický aromatický C_3-C_{12}, volitelně obsahující jeden nebo více heteroatomů, s podmínkou, že když C je 3, tak aromatický kruh obsahuje alespoň dva heteroatomy a když C je 4, tak aromatický kruh obsahuje alespoň jeden heteroatom, a volitelně substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny skládající se z: $C(O)NR^6R^7$ a NR^6R^7, aryloxy, cykloalkyl, substituovaný cykloalkyl, alkyl, C_6-C_{12} aryl, alkoxy, acyloxy, substituovaný C_6-C_{12} aryl, amino, N-acylamino, nitro, kyano, halogen, hydroxy, $-C(O)OR^6$, $-S(O)_nR^5$, chráněná -OH a alkyl substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny skládající se z: alkoxy, acyloxy, C_6-C_{12} aryl, substituovaný C_6-C_{12} aryl, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, cykloalkyl, substituovaný cykloalkyl, $-C(O)OR^6$,$-S(O)_nR^7$, aryloxy, nitro, kyano, halogen a chráněná -OH, kde

R^6 je vodík nebo alkyl,

n je 0-2,

R^7 je vodík nebo alkyl a

R^5 je vodík, cykloalkyl, C_6-C_{12} aryl, substituovaný cykloalkyl, substituovaný C_6-C_{12} aryl, alkyl nebo alkyl substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny skládající se z: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino,

28.01.99

N-acylamino, oxo, hydroxy, $-C(O)OR^6$, $-S(O)_nR^7$, nitro, kyano, cykloalkyl, substituovaný cykloalkyl, halogen, C_6-C_{12} aryl, substituovaný C_6-C_{12} aryl a chráněná -OH, kde R^6 je vodík nebo alkyl, n je 0-2 a R^7 je vodík nebo alkyl; a

jejich farmaceuticky přijatelné soli, hydraty, solvaty a estery.

Z těchto sloučenin vzorce (I) podle předkládaného vynálezu jsou výhodné ty sloučeniny, kde aryl je: C_5-C_{12} aryl, volitelně obsahující jeden nebo dva heteroatomy a volitelně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny skládající se z: $-OC_6$-C_{12}aryl, $-(CH_2)_mOH$, C_6-C_{12}aryl, C_1-C_4alkyl, $-OC_1$-C_4alkyl, amino, nitro, kyano, N-acylamino, trifluormethy, C_3-C_7cykloalkyl, halogen, $-(CH_2)_pCOOH$, $-S(O)_nR^7$ a chráněná -OH, kde m je 0-4, p je 0-3, n je 0-2 a R^7 je vodík nebo C_1-C_4alkyl; a jejich farmaceuticky přijatelné soli, hydraty, solvaty a estery.

Z těchto sloučenin podle předkládaného vynálezu jsou zejména výhodné ty sloučeniny, kde R^1 a R^2 jsou nezávisle fenyl, naftyl, furyl, thienyl, pyridyl, indolyl nebo chinolyl, kde všechny jsou nesubstituované nebo substituované jedním substituentem vybraným ze skupiny skládající se z: halogen, C_1-C_5alkyl, C_3-C_7cykloalkyl a $-O$-C_1-C_4alkyl;

R^3 a R^4 jsou nezávisle fenyl, naftyl, thienyl, pyridyl, chinolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, thiazolyl nebo imidazolyl, kde všechny jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny skládající se z: halogen, amino, kyano, N-acylamino, C_{1-3}alkyl, $-O$-C_{1-3}alkyl, nitro, $-CO_2H$ a CF_3; a

jejich farmaceuticky přijatelné soli, hydraty, solvaty

28.01.99

a estery.

Z těchto sloučenin podle předkládaného vynálezu jsou zejména výhodné ty sloučeniny, kde R^1 a R^2 jsou nezávisle fenyl, furyl, thienyl nebo pyridyl, kde všechny jsou nesubstituované nebo substituované substituentem vybraným ze skupiny skládající se z: halogen, C_1-C_5alkyl, C_3-C_6cykloalkyl a -O-C_1-C_3alkyl;

R^3 a R^4 jsou nezávisle pyridyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, thiazolyl nebo imidazolyl, kde všechny jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny skládající se z: halogen, amino, kyano, N-acylamino, C_{1-3}alkyl, -O-C_{1-3}alkyl, nitro, -CO_2H a CF_3; a

jejich farmaceuticky přijatelné soli, hydraty, solvaty a estery.

Nejvýhodnějšími sloučeninami podle předkládaného vynálezu jsou ty sloučeniny, kde R^1 a R^2 jsou 2-pyridyl, kde oba jsou nezávisle nesubstituované nebo substituované C_1-C_3alkylem;

R^3 a R^4 jsou 2-benzimidazolyl, kde oba jsou nesubstituované nebosubstituované C_{1-3}alkylem, s podmínkou, že R^3a R^4 nejsou oba substituované.

Výhodné z těchto sloučenin podle předkládaného vynálezu jsou:

2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a-(2-pyridyl)-6a-fenyl-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

28.01.99

5-(2-benzimidazolylimino)-2-((4-methyl-2-benzimidazolyl)-imino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,2a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo-(4,5-d)-imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl,

5-(2-benzimidazolylimino)-2-((5-methyl-2-benzimidazolyl)-imino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo-(4,5-d)-imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl,

2,5-bis((1-methyl-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a-bis(2--pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl,

5-(2-benzimidazolylimino)-2-((5,6-dimethyl-2-benzimidazolyl)-imino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,2a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo-(4,5-d)-imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl,

2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a,6a-difenyl-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a,6a-bis(2-furyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-bis(2-pyridyl)oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a,6a-bis(3-methoxyfenyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a,6a-bis(4-methylfenyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a,6a-bis(4-fluorofenyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

28.01.99

2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a,6a-bis(6-methyl-2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a-(4-pyridyl)-6a-fenyl-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

2,5-bis((5-methyl-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a-bis(2--pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

2,5-bis((5-nitro-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a-bis(2--pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

2,5-bis((5-chloro-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a-bis(2--pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

2,5-bis((4-methyl-2-thiazolyl)imino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

2,5-bis(2-benzoxazolylimino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

2,5-bis((4-methyl-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)--1,2,2a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

5-(2-benzimidazolylimino)-2-((5-fluoro-2-benzimidazolyl)-imino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a--oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl,

2,5-bis((5-fluoro-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl,

28.01.99

5-(2-benzimidazolylimino)-2-((1-methyl-2-benzimidazolyl)-imino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a--oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl,

5-(2-benzimidazolylimino)-2-((4-methyl-2-thiazolyl)-imino)--3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,2a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl,

2,5-bis((5-bromo-4-methyl-2-thiazolyl)imino)-3a,6a-bis-(2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

5-(2-benzimidazolylimino)-2-((5-chloro-2-benzimidazolyl)-imino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,2a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo-(4,5-d)imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl,

2,5-bis((5,6-dimethyl-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a-bis(2--pyridyl)-1,2,2a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl,

2,5-bis((5-karboxy-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a-bis(2--pyridyl)-1,2,2a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl,

5-(2-benzimidazolylimino)-2-(2-benzoxazolylimino)-3a,6a--bis(2-pyridyl)-1,2,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl,

2,5-bis(2-benzothiazolylimino)-3a,6a-bis-(2-pyridyl)-1,2,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

5-(2-benzimidazolylimino)-2-(2-benzothiazolylimino)-3a,6a-

-bis(2-pyridyl)-1,2,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl,

5-((2-benzimidazolylimino))-2-((5-karboxy-2-benzimidazolyl)-imino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo-(4,5-d)-imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl,

2,5-bis((5-jodo-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a-bis(2--pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl, a

5-((2-benzimidazolylimino))-2-((5-jodo-2-benzimidazolyl)-imino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,2a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo-(4,5-d)-imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl.

2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a,6a-bis-(4-bromofenyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a,6a-bis-(4--trifluormethylfenyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazol,

2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a-(3-chlorofenyl)-6a-fenyl--1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a-(2-chlorofenyl)-6a-fenyl--1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a-(2-chlorofenyl)-6a-fenyl--1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

5-((2-benzimidazolylimino))-2-((5-methyl-2-benzimidazolyl)-imino)-6a-fenyl-3a-(2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydro-imidazo(4,5-d)-imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl,

2,5-bis(1-methyl-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a-difenyl--1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

2,5-bis(1-methyl-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a-bis(4--methylfenyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol, a

2,5-bis(1-methyl-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a-bis(4--bromofenyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol.

Termín "chráněná hydroxy" nebo "chráněná -OH", jak je zde použit, znamená alkoholové nebo karboxylové -OH skupiny, které mohou být chráněné v oboru běžnými blokátorovými skupinami, jak jsou popsány v "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodor W. Green, Wiley-Interscience, 1981, New York.

Termín "C_5-C_{12}aryl", jak je zde použito, pokud není definován jinak, znamená cyklický nebo polycyklický aromatický C_5-C_{12} volitelně obsahující jeden nebo dva heteroatomy.

Termín "C_6-C_{12}aryl", jak je zde použito, pokud není definován jinak, znamená fenyl, naftyl, 3,4-methylendioxyfenyl, pyridyl nebo bifenyl.

Termín "substituovaný", jak je zde použito, pokud není definován jinak, znamená že uvedená chemická skupina má jeden nebo více substituentů vybraných ze skupiny skládající se z: hydroxyalkyl, alkoxy, acyloxy, alkyl, amino, N-acylamino,

hydroxy, $-(CH_2)_gC(O)OR^6$, $-S(O)_nR^7$, nitro, kyano, halogen, trifluormethyl a chráněná -OH, kde g je 0-6, R^6 je vodík nebo alkyl, n je 0-2 a R^7 je vodík nebo alkyl.

Termín "alkoxy", jak je zde použito, znamená -Oalkyl, kde alkyl, jak je zde popsán, zahrnuje $-OCH_3$ a $-OC(CH_3)_2CH_3$.

Termín "cykloalkyl", jak je zde použito, pokud není definován jinak, znamená nearomatický, nenasycený nebo nasycený, cyklický nebo polycyklický C_3-C_{12}.

Příklady cykloalkylů a substituovaných cykloalkylových substituentů jak jsou zde použity zahrnují: cyklohexyl, 4-hydroxy-cyklohexyl, 2-ethylcyklohexyl, propy 4-methoxycyklohexyl, 4-methoxycyklohexyl, 4-karboxycyklohexyl a cyklopentyl.

Termín "acyloxy", jak je zde použit, znamená -OC(O)alkyl, kde alkyl je stejný jak je zde popsáno. Příklady acyloxy substituentů jak jsou zde použity zahrnují: $-OC(O)CH_3$, $-OC(O)CH(CH_3)_2$ a $-OC(O)(CH_2)_3CH_3$.

Termín "N-acylamino", jak je zde použit, znamená -N(H)C(O)alkyl, kde alkyl je stejný jak je zde popsáno. Příklady N-acylamino substituentů jak jsou zde použity zahrnují: $-N(H)C(O)CH_3$, $-N(H)C(O)CH(CH_3)_2$ a $-N(H)C(O)(CH_2)_3CH_3$.

Termín "aryloxy", jak je zde použit, znamená $-OC_6$-C_{12}aryl, kde C_6-C_{12}aryl je fenyl, naftyl, 3,4-methylendioxyfenyl, pyridyl nebo bifenyl volitelně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny skládající se z: alkyl,

28.01.99

hydroxyalkyl, alkoxy, trifluormethyl, acyloxy, amino, N-acylamino, hydroxy, $-(CH_2)_gC(O)OR^6$, $-S(O)_nR^7$, nitro, kyano, halogen a chráněná -OH, kde g je 0-6, R^6 je vodík nebo alkyl, n je 0-2 a R^7 je vodík nebo alkyl. Příklady aryloxy substituentů jak jsou zde použity zahrnují: fenoxy, 4-fluorofenoxy a bifenyloxy.

Termín "heteroatom", jak je zde použit, znamená kyslík, dusík nebo síru.

Termín "halogen", jak je zde použit, znamená substituent vybraný z bromu, jodu, chloru a fluoru.

Termín "alkyl" a jeho deriváty a ve všech uhlíkových řetězcích, jak je zde použit, znamneá lineární nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový řetězec mající C_1-C_{12} atomů uhlíku. Příklady alkylových substituentů jak jsou zde použity zahrnují: $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-(CH_2)_3-CH_3$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$ a $-CH(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH=CH_2$.

Termín "léčba" a odvozené termíny jak jsou zde použity, znamenají profylaktickou nebo terapeutickou terapii.

Fráze "mobilizace kmenových buněk periferní krve", jak je zde použita, znamená mobilizaci hematopoetických kmenových buněk z dřeně do periferní krve.

Fráze "nepeptidový bifunkční ligand", jak je zde použita, znamená ligand schopný aktivace G-CSF receptoru vazbou na dvě nesousedící místa.

28.01.99

Fráze "nepeptidový", jak je zde použita, znamená protein nebo peptid neobsahující především přirozené aminokyseliny.

Termín "především", jak je zde použit, pokud není definován jinak, znamená méně než 60% hmotnosti přirozených aminokyselinových zbytků.

Všechny publikace, včetně, ale bez omezení na patenty a patentové přihlášky, citované v této přihlášce, jsou zde uvedeny jako odkaz, jakoby pro každou jednotlivou publikaci bylo specificky a jednotlivě uvedeno, že je zde uvedena jako odkaz.

Sloučeniny podle vzorce (I) jsou obsaženy ve farmaceutických přípravcích podle předkládaného vynálezu a jsou použity ve způsobech podle předkládaného vynálezu. Tam, kde je přítomna -COOH nebo -OH skupina, mohou být použity farmaceuticky přijatelné estery, například methyl, ethyl, pivaloyloxymethyl a podobně pro -COOH, a octan, maleinan a podobně pro -OH, a tyto estery, o kterých je známo, že modifikují solubilitu nebo hydrolyzační charakteristiky, mohou být použity jako přípravky se zpomaleným uvolňováním nebo jako prekurzory léčiva (dále "proléčiva").

Termín "současné podání" a odvozené termíny, jak jsou zde použity, znamenají buď simultání podání nebo jakýkoliv způsob separátního podání G-CSF mimetických sloučenin, jak jsou zde popsány, a další aktivní složky nebo složek, jako jsou antibakteriální činidla, antimykotická činidla, stejně jako činidla známá pro léčbu neutropenie včetně neutropenie indukované chemoterapií a transplantací kostní dřeně a pro mobilizaci kmenových buněk periferní krve a pro léčbu jiných

28.01.99

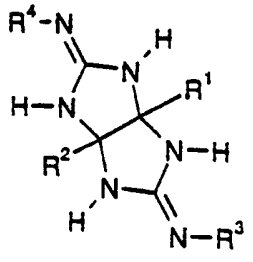
stavů s potlačenou produkcí leukocytů. Výhodně, pokud podání není simultání, jsou sloučeniny podány v krátkém časovém úseku jedna od druhé. Kromě toho, není významné, zda jsou sloučeniny podány ve stejné dávkové formě, například, jedna sloučenina může být podána lokálně a jiná sloučenina může být podána orálně.

Nové sloučeniny vzorce (I) jsou připraveny podle schematu I, dále, s podmínkou, že 'R' substituenty neobsahují žádné substituenty, které by způsobily nefunkčnost procesu podle schematu I. 1,2-diketony vzorce (2) jsou komerčně dostupné nebo jsou připraveny z arylaldehydů benzoinovou kondenzací podle postupu podrobně popsaného v Ide et al. (Organic Reactions vol. IV, 269), po kterém následuje oxidace meziproduktových alfa-hydroxyketonů jak je popsáno v Mancuso et al. (J. Org. Chem. 1979, 44, 4148). Guanidinové deriváty vzorce (3) jsou komerčně dostupné nebo mohou být snadno připraveny z komerčně dostupných o-fenylendiaminů podle postupu popsaného v King et al. (J. Chem. Soc. 1948, 1366).

Schema (I)

Příprava sloučenin vzorce (I)

Sloučeniny vzorce (I)

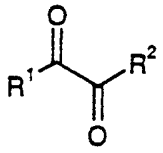


(I)

28.01.99

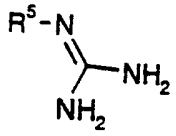
kde R^1, R^2, R^3 a R^4 jsou stejné jak je popsáno ve vzorci (I), výše;

jsou připraveny reakcí 1,2-diketonu vzorce (2)



(2)

kde R^1 a R^2 jsou stejné jak je popsáno ve vzorci (I), s jedním nebo více guanidinovými deriváty vzorce (3)



(3)

kde R^5 je R^3 nebo R^4, tak, že pokud je použit více než jeden guanidinový derivát vzorce (3), tak R^5 není stejný substituent. Reakce je provedena v rozpouštědle jako je benzen nebo pyridin při refluxu s azeotropickým odstraněním vody například za použití Dean-Stark přístroje nebo, alternativně, za přítomnosti bazického katalyzátoru (jako je hydroxid sodný) ve vhodném protickém rozpouštědle (jako je methanol, ethanol nebo voda).

Farmaceuticky přijatelné soli, hydraty a solvaty jsou tvořeny za použití vhodných metod odborníkům v oboru dobře známých.

Protože jsou farmaceuticky aktivní sloučeniny podle předkládaného vynálezu aktivní jako G-CSF mimetika, vykazují terapeutický význam v léčbě bakteriálních infekcí, mykotických infekcí, neutropenie, včetně neutropenie indukované chemoterapií a transplantací kostní dřeně a při mobilizaci kmenových buněk periferní krve a při léčbě jiných stavů

28.01.99

s potlačenou produkcí leukocytů.

Pro určení účinnosti jako G-CSF mimetika byly použity následující testy:

Luciferasový test

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu byly testovány na svou účinnost jako mimetika G-CSF receptoru v Luciferasovém testu jak je popsán v Lamb, a kol., Nucleic Acids Research 23: 3283 - 3289 (1995) a Seidel a kol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92: 3041 - 3045 (1995) substitucí NFS60 buněk za HepG2 buňky zde použité. NFS60 buňky (Holmes a kol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82: 6687 - 6691 (1985)) byly substituovány za HepG2 buňky v Lambově testu, jelikož NSF60 buňky exprivují endogenní G-CSF receptor těsně odpovídající charakteru STAT (signální přenašeče a aktivátory transkripce) aktivace pozorované v primárních myších a lidských buňkách kostní dřeně.

Některé z nejvýhodnějších sloučenin podle předkládaného vynálezu byly také aktivní v CFU-G testu, jehož příklad je popsán v King A.G., Talmadge J., Badger A.M., Pelus, L.M. Regulation of colony stimulating activity production from bone marrow stromal cells by the hematoregulatory peptide, HP-5. Exp. Hematol. 20: 223 - 228, 1992.

Farmaceuticky aktivní sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou použitelné jako G-CSF mimetika u savců, včetně lidí, potřebujících takovou terapii.

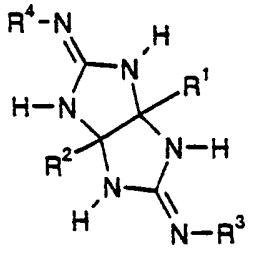
Sloučeniny příkladů 1, 2, 4-8, 13, 15-18, 20, 25, 26, 30,

28.01.99

32b, 34, 35, 37 a 39 vykazují aktivaci vyšší než 150% kontroly v koncentracích v rozmezí od 1 do 32 μM v luciferasovém testu.

Sloučeniny příkladů 3, 9-12, 14, 19, 21-24, 27-29, 31, 32a, 33, 36, 38 a 40, ačkoliv nevykazují aktivaci vyšší než 150% kontroly v koncentracích v rozmezí od 1 do 32 μM, tak se předpokládá, že budou vykazovat aktivaci vyšší než 150% kontroly při koncentraci > 32 μM v luciferasovém testu.

Předkládaný vynález proto poskytuje způsob pro léčbu bakteriálních infekcí, mykotických infekcí, neutropenie, včetně neutropenie indukované chemoterapií a transplantací kostní dřeně a pro mobilizaci kmenových buněk periferní krve a pro léčbu jiných stavů s potlačenou produkcí leukocytů, který obsahuje podání sloučeniny podle vzorce (I)



(I)

kde R^1, R^2, R^3 a R^4 jsou nezávisle aryl,

kde aryl je cyklický nebo polycyklický aromatický C_3-C_{12}, volitelně obsahující jeden nebo více heteroatomů, s podmínkou, že když C je 3, tak aromatický kruh obsahuje alespoň dva heteroatomy a když C je 4, tak aromatický kruh obsahuje alespoň jeden heteroatom, a volitelně substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny skládající se z: $C(O)NR^6R^7$ a NR^6R^7, aryloxy, cykloalkyl, substituovaný cykloalkyl, alkyl, C_6-C_{12} aryl, alkoxy, acyloxy, substituovaný C_6-C_{12} aryl, amino,

28.01.99

N-acylamino, nitro, kyano, halogen, hydroxy, $-C(O)OR^6$, $-S(O)_nR^5$, chráněná -OH a alkyl substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny skládající se z: alkoxy, acyloxy, C_6-C_{12} aryl, substituovaný C_6-C_{12} aryl, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, cykloalkyl, substituovaný cykloalkyl, $-C(O)OR^6$,$-S(O)_nR^7$, aryloxy, nitro, kyano, halogen a chráněná -OH, kde

R^6 je vodík nebo alkyl,

n je 0-2,

R^7 je vodík nebo alkyl a

R^5 je vodík, cykloalkyl, C_6-C_{12} aryl, substituovaný cykloalkyl, substituovaný C_6-C_{12} aryl, alkyl nebo alkyl substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny skládající se z: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, $-C(O)OR^6$,$-S(O)_nR^7$, nitro, kyano, cykloalkyl, substituovaný cykloalkyl, halogen, C_6-C_{12} aryl, substituovaný C_6-C_{12} aryl a chráněná -OH, kde R^6 je vodík nebo alkyl, n je 0-2 a R^7 je vodík nebo alkyl; a

jejích farmaceuticky přijatelných solí, hydratů, solvatů a esterů v množství účinném pro zvýšení produkce leukocytů. Sloučeniny podle vzorce (I) také poskytují způsob pro léčbu výše uvedených patologických stavů díky své prokázané schopnosti účinkovat jako G-CSF mimetika. Lék může být podán pacientovi, který potřebuje takovou léčbu, jakýmkoliv běžným způsobem podání, včetně, ale bez omezení, intravenosního, intramuskulárního, orálního, subkutáního, intradermálního a parenterálního podání.

Farmaceuticky účinné sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou obsaženy v běžných dávkových formách jako jsou kapsle, tablety nebo injekční přípravky. Jsou použity pevné nebo

28.01.99

kapalné farmaceutické nosiče. Pevné nosiče zahrnují škrob, laktosu, dihydrat síranu vápenatého, terra alba, sacharosu, talek, želatinu, agar, pektin, akacii, stearan hořečnatý a kyselinu stearovou. Kapalné nosiče zahrnují sirup, podzemnicový olej, olivový olej, fyziologický roztok a vodu. Podobně, nosič nebo ředidlo může obsahovat jakýkoliv materiál prodlužující uvolňování, jako je glycerylmonostearat nebo glyceryldistearat, samostatně nebo s voskem. Množství pevného nosiče se velmi liší, ale výhodně bude v rozmezí od 25 mg do 1 g na dávkovou jednotku. Pokud je použit kapalný nosič, pak bude přípravek ve formě sirupu, elixiru, emulse, kapsle z měkké želatiny, sterilní injikovatelné kapaliny jako je ampule nebo vodné nebo nevodné kapalné suspenze.

Farmaceutické přípravky jsou vyrobeny běžnými technikami farmaceutické chemie včetně mísení, granulování a komprese, pokud je nutná, pro tabletovou formu, nebo mísení, plnění a rozpuštění složek, jak je to vhodné, za zisku orálních nebo parenterálních produktů.

Dávky farmaceuticky aktivních sloučenin podle předkládaného vynálezu ve farmaceutických dávkových jednotkách jak jsou popsány výše budou účinná, netoxická množství výhodně v rozmezí od 0,001 do 100 mg/kg aktivní sloučeniny, výhodně 0,001 - 50 mg/kg. Při léčbě lidských pacientů potřebujících G-CSF mimetika je vybraná dávka podána výhodně 1-6-krát denně, orálně nebo parenterálně. Výhodné formy parenterálního podání zahrnují lokální, rektální, transdermální, injekční podání nebo podání kontinuální infusí. Orální dávkové jednotky pro podání u lidí výhodně obsahují od 0,05 do 3500 mg aktivní sloučeniny. Orální podání, které využívá menší dávky, je preferováno. Parenterální

28.01.99

podání může být, při vyšších dávkách, nicméně také použito, pokud je bezpečné a vhodné pro pacienta.

Optimální podané dávky mohou být snadno určeny odborníky v oboru a budou se lišit podle jednotlivého použitého G-CSF mimetika, síly přípravku, způsobu podání a závažnosti léčeného stavu. Další faktory závisející na jednotlivém pacientovi, který je léčen, povedou k úpravě dávek, včetně věku pacienta, hmotnosti, dietních zvyklostí a doby podání.

Způsob podle předkládaného vynálezu pro indukci G-CSF mimetické aktivity u savců, včetně lidí, obsahuje podání účinného G-CSF mimetického množství farmaceuticky aktivní sloučeniny podle předkládaného vynálezu subjektu, který potřebuje takovou aktivitu.

Vynález také poskytuje použití sloučenin vzorce (I) pro výrobu léku pro použití jako G-CSF mimetikum.

Vynález také poskytuje použití sloučenin vzorce (I) pro výrobu léku pro použití v terapii.

Vynález také poskytuje použití sloučenin vzorce (I) pro výrobu léku pro použití při zvýšení produkce leukocytů.

Vynález také poskytuje použití sloučenin vzorce (I) pro výrobu léku pro použití pro léčbu bakteriálních a mykotických infekcí.

Vynález také poskytuje farmaceutický přípravek pro použití jako G-CSF mimetikum, který obsahuje sloučeninu vzorce (I) a

29.01.99

farmaceuticky přijatelný nosič.

Vynález také poskytuje farmaceutický přípravek pro použití při léčbě neutropenie, který obsahuje sloučeninu vzorce (I) a farmaceuticky přijatelný nosič.

Vynález také poskytuje farmaceutický přípravek pro použití při zvýšení produkce leukocytů, který obsahuje sloučeninu vzorce (I) a farmaceuticky přijatelný nosič.

Vynález také poskytuje farmaceutický přípravek pro použití při léčbě bakteriálních infekcí, který obsahuje sloučeninu vzorce (I) a farmaceuticky přijatelný nosič.

Vynález také poskytuje farmaceutický přípravek pro použití při léčbě mykotických infekcí, který obsahuje sloučeninu vzorce (I) a farmaceuticky přijatelný nosič.

Vynález také poskytuje způsob pro přípravu farmaceutického přípravku obsahujícího farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo a sloučeninu vzorce I, který obsahuje asociování sloučeniny vzorce I s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem.

Při podání sloučenin podle předkládaného vynálezu způsobem podle předkládaného vynálezu nejsou očekávány žádné nepřijatelné toxické účinky.

Kromě toho, farmaceuticky aktivní sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být podány současně s dalšími aktivními přísadami, jako jsou jiné sloučeniny pro léčbu

28.01.99

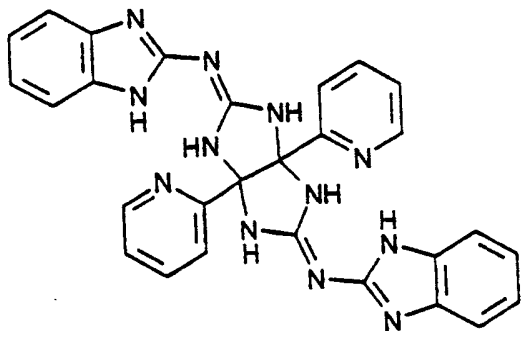
bakteriálních infekcí, mykotických infekcí, neutropenie, včetně neutropenie indukované chemoterapií a transplantací kostní dřeně a pro mobilizaci kmenových buněk periferní krve a pro léčbu jiných stavů s potlačenou produkcí leukocytů, nebo sloučeniny, o kterých je známo, že jsou užitečné při podání v kombinaci s G-CSF mimetikem.

Bez dalšího popisu se předpokládá, že odborník v oboru může, za použití předešlého popisu, použít předkládaný vynález v jeho plném rozsahu. Následující příklady jsou, proto, vytvořeny pouze pro ilustraci a nijak neomezují rozsah předkládaného vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava 2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)--1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazolu (sloučenina 1)



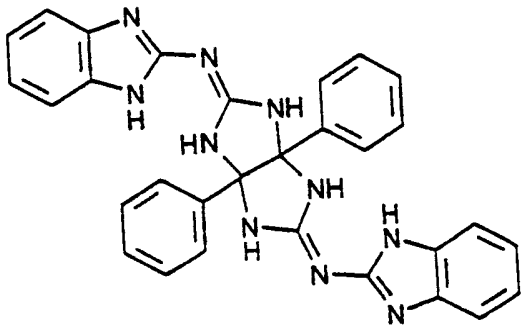
Směs 2,2'-pyridylu (15,8 g, 74,4 mmol)

28.01.99

a 2-guanidinbenzimidazolu (19,5 g, 111,7 mmol) v methanolu (440 ml) se ošetří roztokem hydroxidu sodného (2,97 g, 74,4 mmol) v 74 ml a vzniklá směs se nechá stát při pokojové teplotě po dobu 4 dnů. Krystalický materiál se filtruje a suší ve vakuu za zisku 21,1 g titulní sloučeniny jako špinavě bílých krystalů (72%). Teplota tání: 305 - 307 ^{0}C (rozklad); ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ 11,5 (široký s, NH, 2H), 10,0 (široký s, NH, 2H), 8,6 (široký s, NH, 2H), 8,38 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 7,55 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,27 - 7,21 (m, 4H), 7,14 (široký s, 2H), 6,98 (dd, J = 5,8, 3,2 Hz, 4H); MS (ESI) m/z 527 $(M + H)^{+}$; Analýza (%): vypočteno pro $C_{28}H_{22}N_{12}.2/3H_2O$: C, 62,44; H, 4,37; N, 31,21; nalezeno: C 62,72; H, 4,08; N, 30,86.

Příklad 2

Příprava 2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a,6a-difenyl--1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazolu (sloučenina 2)



Směs benzilu (1,05 g, 5,0 mmol) a 2-guanidinbenzimidazolu (1,57 g, 9,0 mmol) v benzenu (25 ml) se refluxuje v pyridinu (10 ml) po dobu 1 hodiny. Po odpaření většiny pyridinu za

28.01.99

sníženého tlaku se zbytek ošetří horkým toluenem a vzniklá sraženina se filtruje. Sraženina se potom rozpustí v 9:1 roztoku voda:kyselina octová (30 ml); roztok se filtruje a filtrát se neutralizuje na pH 7 fosfatovým pufrem. Vzniklá sraženina se potom odebere a trituruje se vodou za zisku titulní sloučeniny (0,42 g, 16%). ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ 11,5 (široký s, NH, 2H), 10,0 (široký s, NH, 2H), 8,6 (široký s, NH, 2H), 7,28 - 7,10 (m, 14H), 6,97 (dd, J = 6,0, 3,0 Hz, 4H); MS (ESI) m/z 525 $(M + H)^+$; Analýza (%): vypočteno pro $C_{30}H_{24}N_{10}.1/2\ CH_3CO_2H.3/4H_2O$: C, 65,37; H, 4,88; N, 24,65; nalezeno: C 65,36; H, 4,79; N, 24, 48.

Příklad 3

Příprava 2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a,6a-bis(2-furyl)--1,2,3,3a,4,5,6,6a-bis(2-pyridyl)oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazolu

Podle postupu příkladu 1 se 2,2'-furyl (1,91 g, 10 mmol) a 2-guanidinbenzimidazol (2,10 g, 12,0 mmol) v methanolu (60 ml) ošetří roztokem hydroxidu sodného (400 mg, 10 mmol) v 10 ml vody. Černá sraženina se filtruje, rozpustí se ve 30 ml 10% kyseliny octové a filtruje se. Filtrát se neutralizuje vodným hydroxidem sodným. Titulní sloučenina se sráží jako šedá pevná substance (105 mg, 10% výtěžek). Teplota tání: 222 - 225 ^{0}C (rozklad); MS (ESI) m/z 505 $(M + H)^+$.

Příklad 4

Příprava 2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a,6a-bis(3--methoxyfenyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)-

28.01.99

imidazolu

Podle postupu příkladu 1 se 3,3'dimethoxybenzil (1,0 g, 3, 69 mmol) a 2-guanidinbenzimidazol (540 mg, 3,08 mmol) v methanolu (40 ml) ošetří roztokem hydroxidu sodného (200 mg, 5 mmol) v 5 ml vody. Titulní sloučenina se izoluje jako světle žluté krystaly (655 mg, 73% výtěžek). Teplota tání: 276 - 278 ^{0}C (roz (ESI) m/z 585 $(M + H)^{+}$.

Příklad 5

Příprava 2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a,6a-bis(4-methylfenyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazolu

Podle postupu příkladu 1 se 4,4'-dimethylbenzil (1,91 g, 12 mmol) a 2-guanidinbenzimidazolu (2,10 g, 10,0 mmol) v methanolu (60 ml) ošetří roztokem hydroxidu sodného (400 mg, 10 mmol) v 10 ml vody. Oranžová pevná substance se filtruje, rozpustí se ve 40 ml 10% kyseliny octové a filtruje se. Filtrát se potom neutralizuje vodným hydroxidem sodným za zisku titulní sloučeniny, která se sráží jako světle žlutá pevná substance (185 mg, 7% výtěžek). Teplota tání: 245 - 248 ^{0}C (rozklad); MS (ESI) m/z 553 $(M + H)^{+}$.

Příklad 6

Příprava 2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a,6a-bis(4--fluorfenyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazolu

28.01.99

Podle postupu příkladu 1 se 4,4'difluorbenzil (1,0 g, 4,06 mmol) a 2-guanidinbenzimidazol (0,6 g, 3,4 mmol) v methanolu (40 ml) ošetří roztokem hydroxidu sodného (200 mg, 5 mmol) v 5 ml vody. Titulní sloučenina se izoluje jako světle žluté krystaly (750 mg, 79% výtěžek). MS (ESI) m/z 561 $(M + H)^+$.

Příklad 7

Příprava 2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a,6a-bis(6-methyl--2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazolu

Podle postupu příkladu 1 se 6,6'-dimethyl-2,2'-pyridyl (100 mg, 0,41 mmol) a 2-guanidinbenzimidazol (60 mg, 0,35 mmol) v methanolu (5 ml) ošetří roztokem hydroxidu sodného (20 mg, 0,55 mmol) v 0,5 ml vody. Titulní sloučenina se izoluje jako světle žluté krystaly (55 mg, 28% výtěžek). MS (ESI) m/z 555 $(M + H)^+$.

Příklad 8

Příprava 2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a-(2-pyridyl)-6a--fenyl-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazolu

Podle postupu příkladu 1 se 1-fenyl-2-(2-pyridyl)-ethandion (800 mg, 3,79 mmol) a 2-guanidinbenzimidazol (560 mg, 3,15 mmol) v methanolu (20 ml) ošetří roztokem hydroxidu sodného (40 mg, 1,0 mmol) v 1 ml vody. Titulní sloučenina se izoluje jako světle žluté krystaly (160 mg, 20% výtěžek). ^1H NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ 12,0 (široký s, NH, 1H), 10,0 (široký s, NH, 1H), 8,6 (široký s, NH, 1H), 8,41 (m, 2H),

28.01.99

7,55 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 7, 30 - 7,10 (m, 8H), 6,98 (dd, J = 6,0, 3, 1 Hz, 4H); MS (ESI) m/z 526 $(M + H)^+$.

Příklad 9

Příprava 2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a-(4-pyridyl)-6a--fenyl-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazolu

Podle postupu příkladu 1 se 1-fenyl-2-(4-pyridyl)-ethandion (500 mg, 2,42 mmol) a 2-guanidinbenzimidazol (1,0 g, 6,00 mmol) v methanolu (10 ml) ošetří roztokem hydroxidu sodného (40 mg, 1,0 mmol) v 1 ml vody. Titulní sloučenina se izoluje jako světle žluté krystaly (45 mg, 3% výtěžek). ^1H NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ 11,5 (široký s, NH, 1H), 10,0 (široký s, NH, 1H), 8,6 (široký s, NH, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,40 - 6,80 (m, 15H); MS (ESI) m/z 526 $(M + H)^+$.

Příklad 10

Příprava 2,5-bis(5-methyl-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a--bis(2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazolu

Podle postupu příkladu 1 se 2,2'pyridil (603 mg, 2,84 mmol) a 5-methyl-2-guanidinbenzimidazol (489 mg 2,58 mmol) v methanolu (17 ml) ošetří roztokem hydroxidu sodného (113,6 mg, 2,84 mmol) v 2,8 ml vody. Titulní sloučenina se izoluje jako šedý prášek (450 mg, 63% výtěžek). Teplota tání: 290 - 291 ^0C (rozklad); ^1H NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ 11,3 (široký s, NH, 2H), 10,0 (široký s, NH, 2H), 8,5 (široký s, NH, 2H), 8,32 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 7,54 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,31 (d,

28.01.99

J = 7,6 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 7,09 (s, 2H), 7,14 (široký s, 2H), 6,86 (dd, J = 7,8 Hz, 2H), 2,34 (s, 6H); MS (ESI) m/z 555 $(M + H)^+$.

Příklad 11

Příprava 2,5-bis((5-nitro-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a--bis(2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazolu

Podle postupu příkladu 1 se 2,2'-pyridyl (245 mg, 1,15 mmol) a 5-nitro-2-guanidinbenzimidazol (254 mg, 1,15 mmol) v methanolu (6,9 ml) ošetří roztokem hydroxidu sodného (46 mg, 1,15 mmol) v 1,1 ml vody. Titulní sloučenina se izoluje jako oranžové krystaly (182 mg, 51% výtěžek). Teplota tání: 340 - 350 ^{0}C (rozklad). MS (ESI) m/z 617 $(M + H)^+$.

Příklad 12

Příprava 2,5-bis((5-chlor-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a--bis(2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazolu

Podle postupu příkladu 1 se 2,2'-pyridyl (352 mg, 1,66 mmol) a 5-methyl-2-guanidinbenzimidazol (350 mg, 1,66 mmol) v methanolu (10 ml) ošetří roztokem hydroxidu sodného (66,4 mg, 1,66 mmol) v 2,5 ml vody. Titulní sloučenina se izoluje jako hnědavá pevná látka (247 mg, 50% výtěžek). MS (ESI) m/z 596 $(M + H)^+$.

Příklad 13

28.01.99

Příprava 2,5-bis(4-methyl-2-thizolyl)imino)-3a,6a-bis-(2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazolu

Podle postupu příkladu 1 se 2,2'-pyridyl (1,06 g, 5,0 mmol) a 4-methylthiazol-2-ylguanidinhydrochlorid (1,35 g, 7,00 mmol) v methanolu (30 ml) ošetří roztokem hydroxidu sodného (450 mg, 11,25 mmol) v 7,5 ml vody. Sraženina se filtruje, rozpustí se ve 30 ml 10% kyseliny octové a filtruje se. Filtrát se potom neutralizuje vodným hydroxidem sodným. Titulní sloučenina se sráží jako hnědá pevná substance (265 mg, 16% výtěžek). Teplota tání: >300 ^{0}C (rozklad); MS (ESI) m/z 489 $(M + H)^{+}$.

Příklad 14

Příprava 2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a,6a-bis-(2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazolu

Podle postupu příkladu 1 se 2,2'-pyridyl (301 mg, 1,42 mmol) a 2-guanidinbenzimidazol (250 mg, 1,42 mmol) v methanolu (12 ml) ošetří roztokem hydroxidu sodného (56,7 mg, 1,42 mmol) ve 2 ml vody. Titulní sloučenina se izoluje jako hnědavá pevná substance (151 mg, 40% výtěžek). ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ 10,28 (s, NH, 4H), 8,36 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 7,57 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 2), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 7,19 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 2H), 7,16 - 7,10 (m, 4H); MS (ESI) m/z 529 $(M + H)^{+}$.

28.01.99

Příklad 15

Příprava 2,5-bis((4-methyl-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a--bis(2-pyridyl)-1,2,2a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazolu

Podle postupu příkladu 1 se 2,2'-pyridyl (1,87 g, 8,83 mmol) a 4-methyl-2-guanidinbenzimidazol (2,0 g, 10,5 mmol) v methanolu (63 ml) ošetří roztokem hydroxidu sodného (420 mg, 10,5 mmol) ve 6 ml vody. Titulní sloučenina se izoluje jako bílé krystaly (1,9 g, 65%). MS (ESI) m/z 555 $(M + H)^+$.

Příklad 16

Příprava 5-(2-benzimidazolylimino)-2-((4-methyl-2--benzimidazolyl)imino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,2a,4,5,6,6a--oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazolu ve formě bis(trifluor-acetatové) soli

Směs 2,2'-pyridylu (135 mg, 0,636 mmol), 2-guanidinbenzimidazolu (98,2 mg, 0,530 mmol) a 4-methyl-2--guanidinbenzimidazolu (100 mg, 0,530 mmol) v methanolu (3 ml) se ošetří roztokem hydroxidu sodného (38 mg, 0,95 mmol) ve 0,5 ml vody a vzniklá směs se nechá stát při pokojové teplotě po dobu 2 dnů. Krystalický materiál se filtruje a přečistí se preparativní HPLC s reversní fází (Rainin Dynamax, 5 μM C18 kolona: 21,4 mm x 25 cm, eluce gradientem acetonitril:voda obsahující 0,1% kyselinu trifluoroctovou) za zisku titulní sloučeniny jako bílého prášku (100 mg, 25%). MS (ESI) m/z 541 $(M + H)^+$.

28.01.99

Příklad 17

Příprava 5-(2-benzimidazolylimino)-2-((5-methyl-2--benzimidazolyl)imino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a--oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazolu ve formě bis(trifluor-acetatové) soli

Podle postupu příkladu 16, s výjimkou náhrady 5-methyl--2-guanidinbenzimidazolu za 4-methyl-2-guanidinbenzimidazol se připraví titulní sloučenina (88 mg, 11%). ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ 13,0 (široký s, NH, 4H), 9,80 (široký s, NH, 4H), 8,39 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 7,64 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,49 - 7,46 (m, 2H), 7,38 - 7,33 (m, 3H, 7,27 (s, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 3H), 2,44 (s, 3H); MS (ESI) m/z 541 $(M + H)^+$.

Příklad 17

Příprava 2,5-bis((1-methyl-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a--bis(2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazolu ve formě bis(trifluoracetatové) soli

Podle postupu příkladu 1 se 2,2'-pyridyl (187 mg, 0,88 mmol) a 1-methyl-2-guanidinbenzimidazolu (0,20 g, 1,57 mmol) v methanolu (6 ml) ošetří roztokem hydroxidu sodného (60 mg, 1,5 mmol) ve 0,6 ml vody. Krystalický materiál se filtruje a přečistí se preparativní HPLC s reversní fází (Rainin Dynamax, 5 μM C18 kolona: 21,4 mm x 25 cm, eluce gradientem acetonitril:voda obsahující 0,1% kyselinu trifluoroctovou) za zisku titulní sloučeniny jako bílého prášku (200 mg, 48%).

28.01.99

^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ 9,9 (široký s, NH, 4H), 8,41 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 7,68 - 7,62 (m, 4H), 7,54 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 7,39 - 7,36 (m, 4H), 7,20 (ddd, J = 7,3, 4,9, 1,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 6H); MS (ESI) m/z 555 $(M + H)^+$.

Příklad 19

Příprava 5-(2-benzimidazolylimino)-2-((5-fluor-2--benzimidazolyl)imino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a--oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazolu ve formě bis(trifluor-acetatové soli

Směs 2,2'-pyridylu (345 mg, 1,6 mmol), 2-guanidinbenzimidazolu (181 mg, 1,036 mmol) a 5-fluor-2--guanidinbenzimidazolu (250 mg, 1,036 mmol) v methanolu (3 ml) se ošetří roztokem hydroxidu sodného (60 mg, 1,5 mmol) ve 0,5 ml vody a vzniklá směs se nechá stát při pokojové teplotě po dobu 2 dnů. Krystalický materiál se filtruje a přečistí se preparativní HPLC s reversní fází (Rainin Dynamax, 5 μM C18 kolona: 21,4 mm x 25 cm, eluce gradientem acetonitril:voda obsahující 0,1% kyselinu trifluoroctovou) za zisku titulní sloučeniny jako bílého prášku (92 mg, 12%). ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ 13,2 (široký s, NH, 2H), 9,80 (široký s, NH, 4H), 8,40 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 7,64 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,49 - 7,43 (m, 3H), 7,34 - 7,30 (m, 3H), 7,19 (dd, J = 7,5, 5,0 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 545 $(M + H)^+$.

Příklad 20

28.01.99

Příprava 2,5-bis((5-fluor-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a--bis(2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazolu ve formě bis(trifluoracetatové) soli

Směs 2,2'-pyridylu (262 mg, 1,2 mmol) a 5-fluor-2--guanidinbenzimidazolu (200 mg, 1,04 mmol) v methanolu (3 ml) se ošetří roztokem hydroxidu sodného (60 mg, 1,5 mmol) ve 0,6 ml vody. Krystalický materiál se filtruje a přečistí se preparativní HPLC s reversní fází (Rainin Dynamax, 5 μM C18 kolona: 21,4 mm x 25 cm, eluce gradientem acetonitril:voda obsahující 0,1% kyselinu trifluoroctovou) za zisku titulní sloučeniny jako bílého prášku (147 mg, 37%). ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ 13,0 (široký s, NH, 2H), 9,90 (široký s, NH, 4H), 8,39 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 7,64 (td, J = 7,7, 1,6 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,45 - 7,41 (m, 2H), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 7,32 - 7,28(m, 2H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 7,15 - 7,11 (m, 2H); MS (ESI) m/z 563 $(M + H)^+$.

Příklad 21

Příprava 5-(2-benzimidazolylimino)-2-((1-methyl-2--benzimidazolyl)imino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a--oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazolu ve formě bis(trifluor-acetatové) soli

Směs 2,2'-pyridylu (265 mg, 1,25 mmol), 2-guanidinbenzimidazolu (231 mg, 1,32 mmol) a 1-methyl-2--guanidinbenzimidazolu (350 mg, 1,59 mmol) v methanolu (3 ml) se ošetří roztokem hydroxidu sodného (95 mg, 2,4 mmol) v 0,5 ml vody a vzniklá směs se nechá stát při pokojové teplotě po dobu 2 dní. Krystalický materiál se filtruje a přečistí se

2801-99

preparativní HPLC s reversní fází (Rainin Dynamax, 5 μM C18 kolona: 21,4 mm x 25 cm, eluce gradientem acetonitril:voda obsahující 0,1% kyselinu trifluoroctovou) za zisku titulní sloučeniny jako bílého prášku (125 mg, 14%). ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ 13,2 (široký s, NH, 2H), 9,90 (široký s, NH, 4H), 8,40 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 7,68 - 7,62 (m, 3H), 7,57 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,50 - 7,47 (m, 3H), 7,38 - 7,30 (m, 4H), 7,20 (ddd, J = 7,3, 5,3, 1,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H); MS (ESI) m/z 541 $(M + H)^+$.

Příklad 22

Příprava 5-(2-benzimidazolylimino)-2-((4-methyl-2--thiazolyl)imino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,2a,4,5,6,6a--oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazolu ve formě bis(trifluor-acetatové) soli

Podle postupu příkladu 19 s výjimkou náhrady 4-methylthiazol-2-ylguanidinu za 5-fluor-2--guanidinbenzimidazol se připraví titulní sloučenina (63 mg, 7%). MS (ESI) m/z 510 $(M + H)^+$.

Příklad 23

Příprava 2,5-bis((5-brom-4-methyl-2-thiazolyl)imino)-3a,6a--bis(2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazolu

Podle postupu příkladu 1 se 2,2'-pyridyl (215 mg, 1,016 mmol) a 5-brom-4-methyl-2-guanidinbenzimidazol (200 mg, 0,847 mmol) v methanolu (3 ml) ošetří roztokem hydroxidu

28.01.98

sodného (51 mg, 1,27 mmol) v 0,5 ml vody. Titulní sloučenina se izoluje jako bílé krystaly (50 mg, 18% výtěžek). MS (ESI) m/z 647 $(M + H)^+$.

Příklad 24

Příprava 5-(2-benzimidazolylimino)-2-((5-chlor-2--benzimidazolyl)imino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,2a,4,5,6,6a--oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazolu ve formě bis(trifluor-acetatové) soli

Směs 2,2'-pyridylu (242 mg, 1,14 mmol), 2-guanidinbenzimidazolu (166 mg, 0,95 mmol) a 5-chlor-2--guanidinbenzimidazolu (200 mg, 0,95 mmol) v methanolu (3 ml) se ošetří roztokem hydroxidu sodného (57 mg, 1,42 mmol) v 0,5 ml vody a vzniklá směs se nechá stát při pokojové teplotě po dobu 2 dní. Krystalický materiál se filtruje a přečistí se preparativní HPLC s reversní fází (Rainin Dynamax, 5 μM C18 kolona: 21,4 mm x 25 cm, eluce gradientem acetonitril:voda obsahující 0,1% kyselinu trifluoroctovou) za zisku titulní sloučeniny jako bílého prášku (173 mg, 23%). MS (ESI) m/z 562 $(M + H)^+$.

Příklad 25

Příprava 2,5-bis((5,6-dimethyl-2-benzimidazolyl)imino)--3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,2a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazolu ve formě bis(trifluoracetatové) soli

Směs 2,2'-pyridylu (254 mg, 1,2 mmol) a 5,6-dimethyl-2--guanidinbenzimidazolu (203 mg, 1,0 mmol) v methanolu (3 ml)

28.01.99

se ošetří roztokem hydroxidu sodného (60 mg, 1,5 mmol) v 0,6 ml vody. Krystalický materiál se filtruje a přečistí se preparativní HPLC s reversní fází (Rainin Dynamax, 5 μM C18 kolona: 21,4 mm x 25 cm, eluce gradientem acetonitril:voda obsahující 0,1% kyselinu trifluoroctovou) za zisku titulní sloučeniny jako bílého prášku (170 mg, 42%). MS (ESI) m/z 583 $(M + H)^+$.

Příklad 26

Příprava 5-(2-benzimidazolylimino)-2-((5,6-dimethyl-2--benzimidazolyl)imino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,2a,4,5,6,6a--oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazolu ve formě bis(trifluor-acetatové) soli

Směs 2,2'-pyridylu (254 mg, 1,20 mmol), 2-guanidinbenzimidazolu (175 mg, 1,0 mmol) a 5,6-dimethyl-2--guanidinbenzimidazolu (203 mg, 1,0 mmol) v methanolu (3 ml) se ošetří roztokem hydroxidu sodného (60 mg, 1,50 mmol) v 0,5 ml vody a vzniklá směs se nechá stát při pokojové teplotě po dobu 2 dní. Krystalický materiál se filtruje a přečistí se preparativní HPLC s reversní fází (Rainin Dynamax, 5 μM C18 kolona: 21,4 mm x 25 cm, eluce gradientem acetonitril:voda obsahující 0,1% kyselinu trifluoroctovou) za zisku titulní sloučeniny jako bílého prášku (96 mg, 12%). ^1H NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ 13,1 (široký s, NH, 2H), 12,9 (široký s, NH, 2H), 9,9 (široký s, NH, 2H), 9,8 (široký s, NH, 2H), 8,39 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 7,64 (td, J = 7,9 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,48 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 2H), 7,34 - 7,31 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,19 (dd, J = 7,0, 5,0 Hz, 2H), 2,33 (s, 6H); MS (ESI) m/z 555 $(M + H)^+$.

28.01.99

Příklad 27

Příprava 2,5-bis((5-karboxy-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a--bis(2-pyridyl)-1,2,2a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazolu ve formě bis(trifluoracetatové) soli

Podle postupu příkladu 25 s výjimkou náhrady 4-karboxy-2-guanidinbenzimidazolu za 5,6-dimethyl-2--guanidinbenzimidazol se připraví titulní sloučenina po přečištění preparativní HPLC s reversní fází (42 mg, 10%). MS (ESI) m/z 615 $(M + H)^+$.

Příklad 28

Příprava 5-(2-benzimidazolylimino)-2-(2-benzoxazolyl)imino)--3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazolu ve formě bis(trifluoracetatové) soli

Směs 2,2'-pyridylu (143 mg, 0,68 mmol), 2-guanidinbenzimidazolu (100 mg, 0,56 mmol) a 2-guanidinobenzoxazolu (100 mg, 0,56 mmol) v methanolu (3 ml) se ošetří roztokem hydroxidu sodného (34 mg, 0,85 mmol) v 0,5 ml vody a vzniklá směs se nechá stát při pokojové teplotě po dobu 2 dní. Krystalický materiál se filtruje a přečistí se preparativní HPLC s reversní fází (Rainin Dynamax, 5 μM C18 kolona: 21,4 mm x 25 cm, eluce gradientem acetonitril:voda obsahující 0,1% kyselinu trifluoroctovou) za zisku titulní sloučeniny jako bílého prášku (42 mg, 10%). MS (ESI) m/z 528 $(M + H)^+$.

28.01.99

Příklad 29

Příprava 2,5-bis(2-benzothiazolyl)imino)-3a,6a-bis-(2-pyridyl)-1,2,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazolu

Směs 2,2'-pyridylu (212 mg, 1,0 mmol) a 2-guanidinbenzothiazolu (403 mg, 2,2 mmol) v methanolu (10 ml) ošetří roztokem hydroxidu sodného (30 mg, 0,75 mmol) v 0,3 ml vody. Titulní sloučenina se získá jako krystalický prášek (407 mg, 73%). ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ 10,3 (široký s, NH, 2H), 8,38 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,94 (s, J = 7,8 Hz, 2H), 7,64 (m, 4H), 7,41 (m, 4H), 7,30 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,18 (dd, J = 7,5, 4,9 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 561 $(M + H)^+$.

Příklad 30

Příprava 5-(2-benzimidazolylimino)-2-(2-benzothiazolyl-imino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo-(4,5-d)-imidazol ve formě bis(trifluoracetatové) soli

Směs 2,2'-pyridylu (255 mg, 1,20 mmol), 2-guanidinbenzimidazolu (175,2 mg, 1,0 mmol) a 2-guanidinobenzothiazolu (192 mg, 1,0 mmol) v methanolu (10 ml) se ošetří roztokem hydroxidu sodného (40 mg, 1,00 mmol) v 0,4 ml vody a vzniklá směs se nechá stát při pokojové teplotě po dobu 2 dní. Krystalický materiál se filtruje a přečistí se preparativní HPLC s reversní fází (Rainin Dynamax, 5 μM C18 kolona: 21,4 mm x 25 cm, eluce gradientem acetonitril:voda obsahující 0,1% kyselinu trifluoroctovou) za zisku titulní sloučeniny jako bílého prášku (30 mg, 4%). ^{1}H

28.01.99

NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ 13,0 (široký s, NH, 2H), 9,80 (široký s, NH, 2H), 8,40 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 7,7 Hz, H), 7,55 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 7,7, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 4H), 7,38 - 7,25 (m, 3H), 7,23 - 7,15 (m, H); MS (ESI) m/z 544 $(M + H)^+$.

Příklad 31

Příprava 5-(2-benzimidazolylimino)-2-(5-karboxy-2--benzimidazolylimino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a--oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazolu ve formě bis(trifluor-acetatové) soli

Směs 2,2'-pyridylu (508 mg, 2,40 mmol), 2-guanidinbenzimidazolu (350 mg, 2,0 mmol) a 5-karboxy-2-guanidinobenzothiazolu (428 mg, 2,0 mmol) v methanolu (6 ml) se ošetří roztokem hydroxidu sodného (120 mg, 3,00 mmol) v 0,8 ml vody a vzniklá směs se nechá stát při pokojové teplotě po dobu 2 dní. Získá se celkem 490 mg krystalického materiálu, část z něho (250 mg) se filtruje a přečistí se preparativní HPLC s reversní fází (Rainin Dynamax, 5 μM C18 kolona: 21,4 mm x 25 cm, eluce gradientem acetonitril:voda obsahující 0,1% kyselinu trifluoroctovou) za zisku titulní sloučeniny jako bílého prášku (50 mg, 6%). MS (ESI) m/z 571 $(M + H)^+$.

Příklad 32

Příprava 2,5-bis((5-jod-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a--bis(2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)--imidazolu ve formě bis(trifluoracetatové) soli a 5-(2-

28.01.99

-benzimidazolylimino)-2-((5-jod-2-benzimidzolylimino)-3a,6a--bis(2-pyridyl)-1,2,2a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazol ve formě bis(trifluoracetatové soli)

Roztok 2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazolu (2,0g, 3,8 mmol) ve směsi 35 ml N,N-dimethylformamidu, 3,5 ml kyseliny octové a 3,5 ml se ošetří N-jodsukcinimidem (1,71 g, 7,6 mmol) a vzniklá směs se míchá po dobu 3 dní při pokojové teplotě. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se rozdělí mezi ethylacetat a vodu; vodná vrstva se neutralizuje roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se dvakrát ethylacetatem. Kombinované organické extrakty se promyjí vodou, roztokem chloridu sodného a suší se přes anhydrický síran sodný. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku za zisku solidního materiálu (3,2 g); jehož část (1,0) g) se přečistí preparativní HPLC s reversní fází (Rainin Dynamax, 5 μM C18 kolona: 21,4 mm x 25 cm, eluce gradientem acetonitril:voda obsahující 0,1% kyselinu trifluoroctovou) za zisku titulní sloučeniny jako bílého prášku, 5-jododerivátu (12,5 mg, 1%). ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ 13,0 (široký s, NH, 2H), 10,0 (široký s, NH, 2H), 8,39 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 7,64 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 7,40 - 7,60 (m, 4H), 7,32 (m, 2H), 6,98 (dd, J = 4,6, 3,2 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 653 $(M + H)^+$. 5,5'-Dijododerivát (62,5 mg, 12%): ^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO) δ 9,9 (široký s, NH, 2H), 8,40 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 7,74 (s, 2H), 7,62 (t, J = 5,9, 1,7 Hz, 2H), 7,45 - 7,56 (m, 4H), 7,28 (d, 2H), 7,19 (m, 3H); MS (ESI) m/z 779 $(M + H)^+$.

Příklad 33

28.01.99

Příprava 2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a,6a-bis-(4-bromfenyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)--imidazolu

Podle postupu příkladu 1 se 4,4'-dibrombenzyl (4,42 mg, 12 mmol) a 2-guanidinbenzimidazol (1,75 g, 10 mmol) v methanolu (100 ml) ošetří roztokem hydroxidu sodného (400 mg, 10 mmol) v 10 ml vody. Titulní sloučenina se získá jako světle žluté krystaly (800 mg, 24%). Teplota tání: 274 - 278 ^{0}C (rozklad); MS (ESI) m/z 683 $(M + H)^{+}$.

Příklad 34

Příprava 2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a,6a-bis-(4-trifluormethylfenyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo-(4,5-d)-imidazolu

Podle postupu příkladu 1 se 4,4'-trifluormethylbenzyl (0,253 g, 0,73 mmol) a 2-guanidinbenzimidazol (0,154 g, 0,88 mmol) v methanolu (10 ml) ošetří roztokem hydroxidu sodného (35,2 mg, 0,88 mmol) v 1 ml vody. Titulní sloučenina se získá jako světle žluté krystaly (180 mg, 62%). MS (ESI) m/z 661 $(M + H)^{+}$.

Příklad 35

Příprava 2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a-(3-chlorfenyl)--6a-fenyl-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo-(4,5-d)-imidazolu

Podle postupu příkladu 1 se 1,1-(3-chlorfenyl)-2-

28.01.99

-fenylethandion (0,25 g, 1,0 mmol) a 2-guanidinbenzimidazol (0,215 g, 1,2 mmol) v methanolu (12 ml) ošetří roztokem hydroxidu sodného (48 mg, 1,20 mmol) v 1,2 ml vody. Titulní sloučenina se získá jako světle žluté krystaly (130 mg, 39% výtěžek). MS (ESI) m/z 559 $(M + H)^+$.

Příklad 36

Příprava 2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a-(2-chlorfenyl)--6a-fenyl-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo-(4,5-d)-imidazolu

Podle postupu příkladu 1 se 1,1-(2-chlorfenyl)-2--fenylethandion (0,25 g, 1,0 mmol) a 2-guanidinbenzimidazol (0,215 g, 1,2 mmol) v methanolu (12 ml) ošetří roztokem hydroxidu sodného (48 mg, 1,20 mmol) v 1,2 ml vody. Titulní sloučenina se získá jako světle žluté krystaly (130 mg, 39% výtěžek). MS (ESI) m/z 559 $(M + H)^+$.

Příklad 37

Příprava 5-(2-benzimidazolylimino)-2-((5-methyl-2--benzimidazolylimino)-3a-(2-pyridyl)-6a-fenyl-1,2,3,3a,4,5,6,6a--oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazolu ve formě bis(trifluor-acetatové) soli

Směs 2-fenyl-1-(2-pyridyl)ethnadionu (253 mg, 1,20 mmol), 2-guanidinbenzimidazolu (175 mg, 1,0 mmol) a 5-methyl-2-guanidinobenzimidazolu (189 mg, 1,0 mmol) v methanolu (6 ml) se ošetří roztokem hydroxidu sodného (40 mg, 0,95 mmol) v 1,0 ml vody a vzniklá směs se nechá stát při

28.01.99

pokojové teplotě po dobu 2 dní. Krystalický materiál se filtruje a přečistí se preparativní HPLC s reversní fází (Rainin Dynamax, 5 μM C18 kolona: 21,4 mm x 25 cm, eluce gradientem acetonitril:voda obsahující 0,1% kyselinu trifluoroctovou) za zisku titulní sloučeniny jako bílého prášku (20 mg, 5%). MS (ESI) m/z 540 $(M + H)^+$.

Příklad 38

Příprava 2,5-bis((1-methyl-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a--difenyl-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo-(4,5-d)-imidazolu

Roztok benzilu (210 mg, 1,0 mmol) a 1-methyl-2-guanidinbenzimidazolu (207 g, 1,1 mmol) v ethanolu (5 ml) ošetří roztokem hydroxidu sodného (40 mg, 1,0 mmol) v 0,8 ml vody a vzniklá směs se refluxuje po dobu 2 hodin. Titulní sloučenina se vysráží a izoluje jako světle žlutý prášek (125 mg, 41%). MS (ESI) m/z 553 $(M + H)^+$.

Příklad 39

Příprava 2,5-bis((1-methyl-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a-bis(4-methylfenyl-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo-(4,5-d)--imidazolu

Roztok 4,4'-dimethylbenzilu (238 mg, 1,0 mmol) a 1-methyl-2-guanidinbenzimidazolu (207 g, 1,1 mmol) v ethanolu (5 ml) ošetří roztokem hydroxidu sodného (40 mg, 1,0 mmol) v 0,8 ml vody a vzniklá směs se refluxuje po dobu 2 hodin. Titulní sloučenina se vysráží a izoluje jako světle

28.01.99

žlutý prášek (50 mg, 16% výtěžek). MS (ESI) m/z 581 $(M + H)^+$.

Příklad 40

Příprava 2,5-bis((1-methyl-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a-bis(4-bromfenyl-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo-(4,5-d)--imidazolu

Roztok 4,4'-dibrombenzilu (368 mg, 1,0 mmol) a 1-methyl-2-guanidinbenzimidazolu (207 g, 1,1 mmol) v ethanolu (5 ml) ošetří roztokem hydroxidu sodného (40 mg, 1,0 mmol) v 0,8 ml vody a vzniklá směs se refluxuje po dobu 2 hodin. Titulní sloučenina se vysráží a izoluje jako světle žlutý prášek (320 mg, 82%). MS (ESI) m/z 711 $(M + H)^+$.

Příklad 41

Přípravek ve formě kapslí

Orální dávková forma pro podání agonistů G-CSF receptoru podle předkládaného vynálezu je vyrobena plněním dvou standartních částí kapsle z tuhé želatiny složkami v poměrech uvedených v tabulce 1, dále.

28.01.99

Tabulka 1

Složka	Množství
2,5-Bis(2-benzimidazolylimino)-3a,6a--bis(2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol, (sloučenina 1)	25 mg
Laktosa	55 mg
Talek	16 mg
Stearan hořečnatý	4 mg

Příklad 42

Injekční parenterální přípravek

Injekční forma pro podání agonistů G-CSF receptoru podle předkládaného vynálezu je vyrobena smísením 1,5 % hmotnostního 2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a,6a-difenyl-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazolu (sloučenina 2) v objemově 10% propylenglykolu ve vodě.

Příklad 43

Tabletový přípravek

Sacharosa, dihydrat síranu vápenatého a agonista G-CSF receptoru podle předkládaného vynálezu, jak jsou ukázány v tabulce 2, dále, jsou smíseny a granulovány v uvedených poměrech s 10% roztokem želatiny. Vlhké granule jsou

28.01.99

sítovány, sušeny, smíseny se škrobem, talkem a kyselinou stearovou, sítovány a stlačeny do tablet.

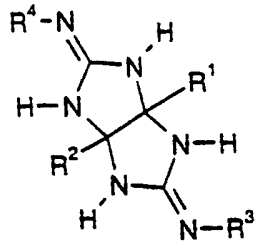
Tabulka 2

Složka	Množství
2,5-Bis(2-benzimidazolylimino)-3a,6a--bis(2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol, (sloučenina 1)	20 mg
Dihydrat síranu vápenatého	30 mg
Sacharosa	4 mg
Škrob	2 mg
Talek	1 mg
Kyselina stearová	0,5 mg

Ačkoliv byla výhodná provedení vynálezu ilustrována výše, mělo by být jasné, že vynález není omezen na přesné instrukce zde popsané a práva na všechny modifikace spadající do rozsahu připojených patentových nároků jsou reservována.

Patentové nároky

1. Sloučenina vzorce (I)



(I)

kde R^1, R^2, R^3 a R^4 jsou nezávisle aryl,

kde aryl je cyklický nebo polycyklický aromatický C_3-C_{12}, popřípadě obsahující jeden nebo více heteroatomů, s podmínkou, že když C je 3, tak aromatický kruh obsahuje alespoň dva heteroatomy a když C je 4, tak aromatický kruh obsahuje alespoň jeden heteroatom, a popřípadě je substituován jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny skládající se z: $C(O)NR^6R^7$ a NR^6R^7, aryloxy, cykloalkyl, substituovaný cykloalkyl, alkyl, C_6-C_{12} aryl, alkoxy, acyloxy, substituovaný C_6-C_{12} aryl, amino, N-acylamino, nitro, kyano, halogen, hydroxy, $-C(O)OR^6$, $-S(O)_nR^5$, chráněná -OH a alkyl substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny skládající se z: alkoxy, acyloxy, C_6-C_{12} aryl, substituovaný C_6-C_{12} aryl, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, cykloalkyl, substituovaný cykloalkyl, $-C(O)OR^6$,$-S(O)_nR^7$, aryloxy, nitro, kyano, halogen a chráněná -OH, kde

28.01.99

R^6 je vodík nebo alkyl,

n je 0-2,

R^7 je vodík nebo alkyl a

R^5 je vodík, cykloalkyl, C_6-C_{12} aryl, substituovaný cykloalkyl, substituovaný C_6-C_{12} aryl, alkyl nebo alkyl substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny skládající se z: alkoxy, acyloxy, aryloxy, amino, N-acylamino, oxo, hydroxy, $-C(O)OR^6$,$-S(O)_nR^7$, nitro, kyano, cykloalkyl, substituovaný cykloalkyl, halogen, C_6-C_{12} aryl, substituovaný C_6-C_{12} aryl a chráněná -OH, kde R^6 je vodík nebo alkyl, n je 0-2 a R^7 je vodík nebo alkyl; a

její farmaceuticky přijatelné soli, hydraty, solvaty a estery.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 a R^2 jsou nezávisle fenyl, furyl, thienyl nebo pyridyl, z nichž všechny jsou nesubstituované nebo substituované jedním substituentem vybraným ze skupiny skládající se z halogenu, C_{1-5}alkylu, C_{3-6}cykloalkylu a $-O-C_{1-3}$alkylu;

R^3 a R^4 jsou nezávisle pyridyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, thiazolyl nebo imidazolyl, kde všechny jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny skládající se z: halogen, amino, kyano, N-acylamino, C_{1-3}alkyl, $-O-C_{1-3}$alkyl, nitro, $-CO_2H$ a CF_3; a

28.01.99

její farmaceuticky přijatelné soli, hydraty, solvaty a estery.

3. Sloučenina podle nároku 1, kterou je:

2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a-(2-pyridyl)-6a-fenyl-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

5-(2-benzimidazolylimino)-2-((4-methyl-2-benzimidazolyl)-imino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,2a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo-(4,5-d)-imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl,

5-(2-benzimidazolylimino)-2-((5-methyl-2-benzimidazolyl)-imino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo-(4,5-d)-imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl,

2,5-bis((1-methyl-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a-bis(2--pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl a

5-(2-benzimidazolylimino)-2-((5,6-dimethyl-2-benzimidazolyl)-imino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,2a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo-(4,5-d)-imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, hydrat nebo solvat.

4. Sloučenina podle nároku 1, kterou je:

28.01.99

2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a,6a-difenyl-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a,6a-bis(2-furyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-bis(2-pyridyl)oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a,6a-bis(3-methoxyfenyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a,6a-bis(4-methylfenyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a,6a-bis(4-fluorfenyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a,6a-bis(6-methyl-2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a-(4-pyridyl)-6a-fenyl-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

2,5-bis((5-methyl-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a-bis(2--pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

2,5-bis((5-nitro-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a-bis(2--pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

2,5-bis((5-chlor-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a-bis(2--pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

2,5-bis((4-methyl-2-thiazolyl)imino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,

28.01.99

2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

2,5-bis(2-benzoxazolylimino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

2,5-bis((4-methyl-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,2a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

5-(2-benzimidazolylimino)-2-((5-fluor-2-benzimidazolyl)-imino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a--oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl,

2,5-bis((5-fluor-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a-bis(2--pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl,

5-(2-benzimidazolylimino)-2-((1-methyl-2-benzimidazolyl)-imino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a--oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl,

5-(2-benzimidazolylimino)-2-((4-methyl-2-thiazolyl)imino)--3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,2a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl,

2,5-bis((5-brom-4-methyl-2-thiazolyl)imino)-3a,6a-bis-(2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

5-(2-benzimidazolylimino)-2-((5-chlor-2-benzimidazolyl)-imino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,2a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo-(4,5-d)imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl,

28.01.99

2,5-bis((5,6-dimethyl-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a-bis(2--pyridyl)-1,2,2a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl,

2,5-bis((5-karboxy-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a-bis(2--pyridyl)-1,2,2a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl,

5-(2-benzimidazolylimino)-2-(2-benzoxazolylimino)-3a,6a--bis(2-pyridyl)-1,2,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl,

2,5-bis(2-benzothiazolylimino)-3a,6a-bis-(2-pyridyl)-1,2,3a, 4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

5-(2-benzimidazolylimino)-2-(2-benzothiazolylimino)-3a,6a--bis(2-pyridyl)-1,2,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl,

5-((2-benzimidazolylimino))-2-((5-karboxy-2-benzimidazolyl)-imino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo-(4,5-d)-imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl,

2,5-bis((5-jod-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a-bis(2--pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl a

5-(2-benzimidazolylimino)-2-((5-jod-2-benzimidazolyl)-imino)-3a,6a-bis(2-pyridyl)-1,2,2a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo-(4,5-d)-imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl,

29.01.99

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, hydrat nebo solvat.

5. Farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje farmaceuticky přijatelný nosič a sloučeninu podle nároku 1.

6. Farmaceutický přípravek pro použití ke zvýšení produkce leukocytů, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.

7. Farmaceutický přípravek pro použití při léčbě bakteriálních infekcí, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.

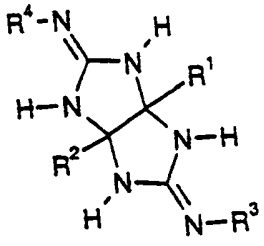
8. Farmaceutický přípravek pro použití při léčbě mykotických infekcí, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.

9. Způsob pro zvýšení produkce leukocytů u subjektu v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 subjektu.

10. Způsob léčby neutropenie u subjektu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 subjektu.

11. Způsob přípravy sloučeniny vzorce (I)

28.01.99

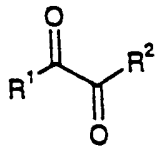


(I)

kde

R^1, R^2, R^3 a R^4 jsou stejné jak je popsáno v nároku 1;

v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje reakci 1,2-diketonu vzorce (2)

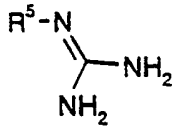


(2)

kde

R^1 a R^2 jsou stejné jak je popsáno v nároku 1,

s jedním nebo více guanidinovými deriváty vzorce (3)



(3)

kde

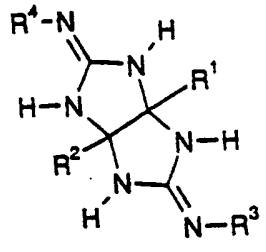
R^5 je R^3 nebo R^4, tak, že pokud je použit více než jeden guanidinový derivát vzorce (3), tak R^5 nesmí být stejný substituent,

v refluxujícím rozpouštědle s azeotropickým odstraněním vody,

28.01.99

a potom popřípadě tvorbu její farmaceuticky přijatelné soli, hydratu nebo solvatu.

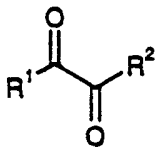
12. Způsob přípravy sloučeniny vzorce (I)



(I)

kde
R^1, R^2, R^3 a R^4 jsou stejné jak je popsáno v nároku 1;

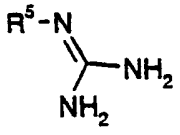
v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje reakci 1,2-diketonu vzorce (2)



(2)

kde
R^1 a R^2 jsou stejné jak je popsáno v nároku 1,

s jedním nebo více guanidinovými deriváty vzorce (3)



(3)

kde
R^5 je R^3 nebo R^4, tak, že pokud je použit více než jeden

guanidinový derivát vzorce (3), tak R^5 nesmí být stejný substituent,

za přítomnosti bazického katalyzátoru ve vhodném protickém rozpouštědle,

a potom popřípadě tvorbu její farmaceuticky přijatelné soli, hydratu nebo solvatu.

13. Sloučenina podle nároku 1, kterou je:

2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a,6a-bis-(4-bromfenyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a,6a-bis-(4--trifluormethylfenyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)-imidazol,

2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a-(3-chlorfenyl)-6a-fenyl--1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

2,5-bis(2-benzimidazolylimino)-3a-(2-chlorfenyl)-6a-fenyl--1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

5-(2-benzimidazolylimino)-2-((5-methyl-2-benzimidazolyl)-imino)-6a-fenyl-3a-(2-pyridyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydro-imidazo(4,5-d)-imidazol, bis(trifluoracetatová) sůl,

2,5-bis((1-methyl-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a-difenyl--1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d)imidazol,

29.01.99

2,5-bis((1-methyl-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a-bis(4--methylfenyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d) imidazol a

2,5-bis((1-methyl-2-benzimidazolyl)imino)-3a,6a-bis(4--bromfenyl)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-oktahydroimidazo(4,5-d) imidazol.

14. Sloučenina vzorce (I) pro použití jako aktivní terapeutická substance.

15. Použití sloučeniny vzorce (I) při výrobě léčiva pro použití v terapii.

16. Způsob přípravy farmaceutického přípravku obsahujícího farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo a účinné množství sloučeniny vzorce (I) podle nároku 1 a její farmaceuticky přijatelné soli, hydraty, solvaty a estery, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje asociování sloučeniny vzorce (I) s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem.

17. Způsob aktivace G-CSF receptoru v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podání nepeptidového bifunkčního ligandu.