

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

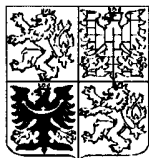
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2344-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22. 07. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **24.07.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/19629817**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18. 03. 98**
(**Věstník č. 3/98**)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 233/54
C 07 D 257/04
C 07 D 211/18
A 61 K 31/445
A 61 K 31/19

(71) Přihlášovatel:

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

(72) Původce:

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;

(74) Zástupce:

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

nebo -C---C- nebo dvouvazný zbytek pěti- nebo šestičlenného popřípadě heterocyklického a popřípadě substituovaného kruhu, D a F jsou vždy přímá vazba nebo skupina definovaná v nárocích, E je zbytek šestičlenného aromatického popřípadě heterocyklického a popřípadě substituovaného kruhového systému, a G je skupina definovaná v nárocích. Způsob jejich přípravy, farmaceutické přípravky, které je obsahují, a jejich použití jako léčiv. Tyto sloučeniny se používají jako antagonisté receptoru vitronektinu a inhibitory resorpce kostí.

R¹-Y-A-B-D-E-F-G (I)

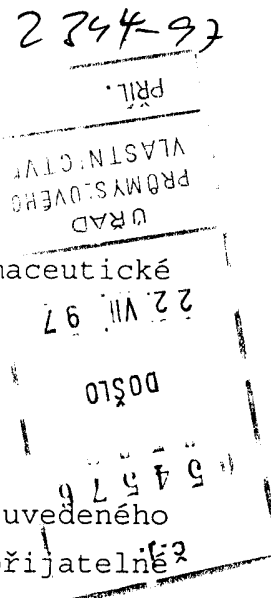
(54) Název přihlášky vynálezu:

Iminoderiváty, způsob jejich přípravy a farmaceutické přípravky, které je obsahují

(57) Anotace:

Iminoderiváty obecného vzorce I, kde R¹ je popřípadě substituovaná skupina H-C/=NH/-NH, H₂N-C/=NH/- či H₂N-C/=NH/-NH-, nebo zbytek čtyř až desetičlenného popřípadě heterocyklického a popřípadě substituovaného kruhového systému, Y je přímá vazba nebo popřípadě substituovaná skupina -NH-, A je přímá vazba nebo skupina definovaná v nárocích, B je přímá vazba, /C₁-C₈/-alkandiyl, popřípadě substituovaná skupina -CH=CH-

CZ 2344-97 A3



Iminoderiváty, způsob jejich přípravy a farmaceutické přípravky, které je obsahují

Oblast techniky

Předmětem vynálezu jsou sloučeniny níže uvedeného obecného vzorce I, jakož i jejich fyziologicky přijatelné soli a farmaceutické přípravky, které takové sloučeniny obsahují, dále jejich příprava a použití jako léčiv, zejména jako inhibitorů resorpce kostí způsobované osteoklasty, jako inhibitorů růstu nádorů a metastázování nádorů, jako protizánětlivých činidel, k léčení nebo profylaxi kardiovaskulárních onemocnění, jako je arteriosklerosa nebo restenosa, k léčení nebo profylaxi nefropatií a retinopatií, jako je například diabetická retinopatie, jakož i jako antagonistů receptoru vitronektinu k léčení a profylaxi onemocnění, která jsou založena na vzájemném působení receptorů vitronektinu a jejich ligandů při interakčních procesech buňka-buňka nebo buňka-matrix. Vynález se dále týká použití sloučenin obecného vzorce I, jakož i jejich fyziologicky přijatelných solí, a farmaceutických přípravků, které tyto sloučeniny obsahují, jako léčiv pro zmírnění nebo léčení onemocnění, která jsou alespoň zčásti podmíněna nežádoucí přílišnou resorpcí kostí, angiogenezí nebo proliferací buněk hladkých svalů cév.

Dosavadní stav techniky

U lidských kostí probíhá neustálý dynamický proces jejich přestavování, který zahrnuje resorpci kostí a výstavbu kostí. Tyto procesy jsou řízeny typy buněk specializovanými pro daný účel. Výstavba kostí je založena na ukládání kostní matrix činností osteoblastů, resorpce kostí je založena na odbourávání kostní matrix činností osteoklastů. Řada onemocnění kostí je způsobena narušením rovnováhy mezi výstavbou

kostí a resorpcí kostí. Osteoporosa je charakterizována úbytkem kostní matrix. Aktivované osteoklasty jsou vícejader-
né buňky o průměru do 400 μm , které odbourávají kostní
matrix. Aktivované osteoklasty se usazují na povrchu kostní
matrix a vylučují proteolytické enzymy a kyseliny do takzvané
"spojovací zóny" ("sealing zone"), oblasti mezi jejich
buněčnou membránou a kostní matrix. Kyselé prostředí a
proteasy způsobují odbourávání kosti.

Bylo zjištěno, že usazování osteoklastů na kostech je
řízeno receptory integrinů na buněčném povrchu osteoklastů.

Integriny jsou skupinou receptorů, ke kterým patří mimo
jiné receptor fibrinogenu $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ na krevních destičkách a
receptor vitronektinu $\alpha_v\beta_3$. Receptor vitronektinu $\alpha_v\beta_3$ je
glykoprotein umístěný v membráně, který je exprimován na
buněčném povrchu řady buněk, jako jsou endothelové buňky,
buňky hladkých svalů cév, osteoklasty a nádorové buňky.
Receptor vitronektinu $\alpha_v\beta_3$, který je exprimován na membráně
osteoklastů, řídí proces usazování na kostech a resorpce
kostí, a přispívá tak k osteoporose.

$\alpha_v\beta_3$ se při tom váže na proteiny kostní matrix, jako je
osteopontin, kostní sialoprotein a thrombospondin, které
obsahují tripeptidový motiv Arg-Gly-Asp (neboli RGD).

Horton a kol. popisují RGD-peptidy a protilátku proti
receptoru vitronektinu (23C6), které inhibují odbourávání
zubů způsobované osteoklasty a přemístování osteoklastů
(Horton a kol., Exp. Cell. Res. 1991, 195, 368). Sato a kol.
popisují v J. Cell Biol. 1990, 111, 1713 echistatin, což je
RGD-peptid z hadího jedu, jako silný inhibitor resorpce kostí
v tkáňové kultuře a jako látku zabraňující přichycení
osteoklastů na kosti. Fischer a kol. (Endocrinology, 1993,
132, 1411) prokázali na krysách, že echistatin zabraňuje
resorpci kostí rovněž in vivo.

Receptor vitronektinu $\alpha_v\beta_3$ na lidských buňkách hladkých

svalů cév aorty stimuluje přemístování těchto buněk do neointimy, což nakonec vede k arteriosklerose a restenose po angioplastii (Brown a kol., Cardiovascular Res. 1994, 28, 1815).

Brooks a kol. (Cell 1994, 79, 1157) uvádějí, že protilátky proti $\alpha_v\beta_3$, nebo antagonisté $\alpha_v\beta_3$, mohou způsobit scvrknutí nádorů, tím, že indukují apoptosu buněk krevních cév během angiogeneze. Chersch a kol. (Science 1995, 270, 1500) popisují protilátky proti $\alpha_v\beta_3$, nebo antagonisty $\alpha_v\beta_3$, kteří inhibují angiogenetické procesy indukované bFGF v očích krys, což by mohlo být terapeuticky využitelné při léčení retinopatií.

V patentové přihlášce WO 94/12181 jsou popsány substituované aromatické nebo nearomatické kruhové systémy a ve WO 94/08577 substituované heterocykly působící jako antagonisté receptoru fibrinogenu a inhibitory agregace destiček. Z EP-A-518 586 a EP-A-528 587 jsou známé aminoalkylem nebo heterocyklem substituované deriváty fenylalaninu a z WO 95/32710 arylové deriváty působící jako látky zabraňující resorpci kostí způsobované osteoklasty. Ve WO 96/00574 jsou popsány benzodiazepiny a ve WO 96/00730 templáty antagonistů receptoru fibrinogenu, obzvláště benzodiazepiny, které jsou navázány na pětičlenný kruh nesoucí atom dusíku, působící jako antagonisté receptoru vitronektinu.

Podstata vynálezu

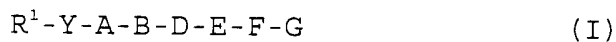
Sloučeniny níže uvedeného obecného vzorce I podle vynálezu inhibují resorpci kostí způsobovanou osteoklasty. Onemocněními kostí, proti kterým lze použít sloučeniny podle vynálezu, jsou především osteoporosa, hyperkalcinemie, osteopenie, například vyvolané metastázami, onemocnění zubů, hyperparathyroidismus, periartikulární eroze při revmatické

artritidě a Pagetova nemoc.

Dále lze sloučeniny obecného vzorce I použít ke zmírnění, profylaxi nebo terapii onemocnění kostí, která jsou vyvolána terapií používající glukokortikoidů, steroidů nebo kortikosteroidů, nebo nedostatkem sexuálního hormonu (nebo hormonů). Všechna tato onemocnění se vyznačují úbytkem kostí, který je způsoben nerovnováhou mezi výstavbou kostí a resorpcí kostí.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou dále sloužit jako nosiče účinných látek pro cílený transport účinné látky na místo působení ("drug targeting", viz například Targeted Drug Delivery, R. C. Juliano, Handbook of Experimental Pharmacology, svazek 100, Editor Born, G. V. R. a kol., Springer Verlag). V případě těchto účinných látek se jedná o látky, které lze použít k ošetření výše uvedených onemocnění.

Předmětem vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I



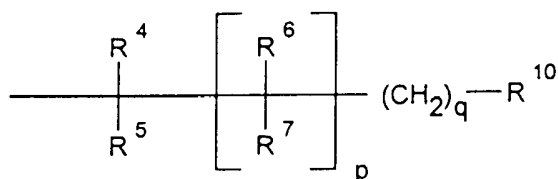
ve kterém

A představuje přímou vazbu, alkandiylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, skupinu $-NR^2-N=CR^2-$, $-NR^2-C(O)-NR^2-$, $-NR^2-C(O)O-$, $-NR^2-C(O)S-$, $-NR^2-C(S)-NR^2-$, $-NR^2-C(S)-O-$, $-NR^2-C(S)-S-$, $-NR^2-S(O)_n-NR^2-$, $-NR^2-S(O)_n-O-$ nebo $-NR^2-S(O)_n-$, cykloalkandiylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku, skupinu $-C\equiv C-$, $-NR^2-C(O)-$ nebo $-C(O)-NR^2-$, skupinu $-arylen-C(O)-NR^2-$ s 5 až 14 atomy uhlíku v arylenové části, atom kyslíku, skupinu $-S(O)_n-$, arylenovou skupinu s 5 až 14 atomy uhlíku, skupinu $-CO-$, skupinu $-arylen-CO-$ s 5 až 14 atomy uhlíku v arylenové části, skupinu $-NR^2-$, $-SO_2-NR^2-$, $-CO_2-$, $-N=CR^2-$, $-R^2C=N-$ nebo $-CR^2=CR^3-$ nebo skupinu $-arylen-S(O)_n-$ s 5 až 14 atomy uhlíku v arylenové části, přičemž tyto skupiny mohou být vždy jednou nebo dvakrát substituovány

alkandiylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, jako je tomu například u skupiny -alkandiyyl-CO-NR²-alkandiyyl- s 1 až 8 atomy uhlíku v každé alkandiylové části, skupiny -alkandiyyl-CO-NR²- s 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiylové části nebo skupiny -CO-NR²-alkandiyyl- s 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiylové části,

- B představuje přímou vazbu, alkandiylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, skupinu -CR²=CR³- nebo -C≡C-, přičemž tyto skupiny mohou být vždy jednou nebo dvakrát substituovány alkandiylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, jako je tomu například u skupiny -CH₂-C≡C-CH₂- nebo -CH₂-CR²=CR³-, nebo představuje dvouvazný zbytek pěti- nebo šestičlenného nasyceného nebo nenasyceného kruhu, který může obsahovat 1 nebo 2 atomy dusíku a může být substituován jednou nebo dvakrát alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo kyslíkem nebo sírou, navázanými dvojnou vazbou,
- D znamená přímou vazbu, alkandiylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, skupinu -O-, -NR²-, -CO-NR²-, -NR²-CO-, -NR²-C(O)-NR²-, -NR²-C(S)-NR²-, -OC(O)-, -C(O)O-, -CO-, -CS-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂-NR²-, -NR²-S(O)-, -NR²-S(O)₂-, -S-, -CR²=CR³-, -C≡C-, -NR²-N=CR²-, -N=CR²-, -R²C=N- nebo -CH(OH)-, přičemž tyto skupiny mohou být vždy jednou nebo dvakrát substituovány alkandiylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku,
- E představuje zbytek šestičlenného aromatického kruhového systému, který popřípadě obsahuje až 4 atomy dusíku, a popřípadě je substituován jedním až čtyřmi stejnými nebo rozdílnými zbytky vybranými ze skupiny zahrnující zbytky R², R³, atom fluoru, chloru, bromu a jodu, nitroskupinu a hydroxyskupinu,
- F má význam definovaný v případě symbolu D,

G znamená skupinu



Y znamená přímou vazbu nebo skupinu $\text{-NR}^2\text{-}$,

R² představuje skupinu $\text{R}^2\text{-C(=NR}^2\text{)-NR}^2\text{-}$, $\text{R}^2\text{R}^3\text{N-C(=NR}^2\text{)-}$, $\text{R}^2\text{R}^3\text{N-C(=NR}^2\text{)-NR}^2\text{-}$, nebo čtyř- až desetičlenný mono- nebo polycyklický aromatický nebo nearomatický kruhový systém, který může popřípadě obsahovat 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru, a popřípadě může být jednou nebo vícekrát substituován substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího skupiny R^{12} , R^{13} , R^{14} a R^{15} ,

symboly R^2 a R^3 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, která je popřípadě jednou nebo vícekrát substituována fluorem, cykloalkylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylalkandiylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiylové části, arylovou skupinu s 5 až 14 atomy uhlíku, arylalkandiylovou skupinu s 5 až 14 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiylové části, aminoskupinu, skupinu $(\text{R}^8\text{O})\text{R}^8\text{NR}^9$, R^8OR^9 , $\text{R}^8\text{OC(O)R}^9$, $\text{R}^8\text{-arylen-R}^9$ s 5 až 14 atomy uhlíku v arylenové části, $\text{R}^8\text{R}^8\text{NR}^9$, $\text{HO-alkandiylo-NR}^8\text{R}^9$ s 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiylové části, $\text{R}^8\text{R}^8\text{NC(O)R}^9$, $\text{R}^8\text{C(O)NR}^8\text{R}^9$, $\text{R}^8\text{C(O)R}^9$, $\text{R}^8\text{R}^8\text{N-C(=NR}^8\text{)-}$, $\text{R}^8\text{R}^8\text{N-C(=NR}^8\text{)-NR}^8\text{-}$ nebo alkyلكarboxyloxyalkandiyloxykarboxylovou skupinu s 1 až 18 atomy uhlíku v alkylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkandiyloxylové části,

symboly R^4 , R^5 , R^6 a R^7 nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, atom fluoru, hydroxylovou skupinu,

alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylalkandiylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiylové části, nebo skupinu R^8OR^9 , R^8SR^9 , $R^8CO_2R^9$, $R^8OC(O)R^9$, R^8 -arylen- R^9 s 5 až 14 atomy uhlíku v arylenové části, $R^8N(R^2)R^9$, $R^8R^8NR^9$, $R^8N(R^2)C(O)OR^9$, $R^8S(O)_nN(R^2)R^9$, $R^8OC(O)N(R^2)R^9$, $R^8C(O)N(R^2)R^9$, $R^8N(R^2)C(O)N(R^2)R^9$, $R^8N(R^2)S(O)_nN(R^2)R^9$, $R^8S(O)_nR^9$, $R^8SC(O)N(R^2)R^9$, $R^8C(O)R^9$, $R^8N(R^2)C(O)R^9$ nebo $R^8N(R^2)S(O)_nR^9$,

R^8 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylalkandiylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiylové části, arylovou skupinu s 5 až 14 atomy uhlíku nebo arylalkandiylovou skupinu s 5 až 14 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiylové části, přičemž alkylové zbytky mohou být jednou nebo vícekrát substituovány fluorem,

R^9 představuje přímou vazbu nebo alkandiylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,

R^{10} znamená skupinu $C(O)R^{11}$, $C(S)R^{11}$, $S(O)_nR^{11}$, $P(O)(R^{11})_n$ nebo zbytek čtyř- až osmičlenného, nasyceného nebo nenasyčeného heterocyklu, který obsahuje 1, 2, 3 nebo 4 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru, jako je například tetrazolylová, imidazolylová, pyrazolylová, oxazolylová nebo thiadiazolylová skupina,

R^{11} představuje hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, arylalkandiyloxyskupinu s 5 až 14 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiyloxylové části, aryloxyskupinu s 5 až 14 atomy uhlíku, alkylkarbonyloxyalkandiyloxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v

alkandiyloxylové části, arylalkandiylylkarbonyloxyalkandiyloxyskupinu s 5 až 14 atomy uhlíku v arylové části, 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkandiyloxylové části, aminoskupinu, mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v každé alkylové části, arylalkandiylylaminoskupinu s 5 až 14 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiylové části, dialkylaminokarbonylmethylenoxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v každé alkylové části, aryldialkylaminokarbonylmethylenoxyskupinu s 5 až 14 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 8 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo arylaminoskupinu s 5 až 14 atomy uhlíku, nebo zbytek L- nebo D-aminokyseliny,

symboly R^{12} , R^{13} , R^{14} a R^{15} nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, která je popřípadě jednou nebo vícekrát substituována fluorem, cykloalkylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylalkandiylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiylové části, arylovou skupinu s 5 až 14 atomy uhlíku, arylalkandiylovou skupinu s 5 až 14 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiylové části, aminoskupinu, skupinu $(R^8O)R^8NR^9$, R^8OR^9 , $R^8OC(O)R^9$, $R^8R^8NR^9$, R^8 -arylen- R^9 s 5 až 14 atomy uhlíku v arylenové části, HO-alkandiylyl- $N(R^2)R^9$ s 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiylové části, $R^8N(R^2)C(O)R^9$, $R^8C(O)N(R^2)R^9$, $R^8C(O)R^9$, $R^2R^3N-C(=NR^2)-NR^2-$, $R^2R^3N-C(=NR^2)-$, $=O$ nebo $=S$,

n má hodnotu 1 nebo 2, a

symboly p a q mají nezávisle na sobě vždy hodnotu 0 nebo 1,

ve všech jejich stereoizomerních formách a jejich směsích ve všech poměrech,

a jejich fyziologicky přijatelné soli,

příčemž ve sloučeninách obecného vzorce I alespoň jedna ze skupin A, D nebo F představuje skupinu $-NR^2-N=CR^2-$, $-N=CR^2-$ nebo $-R^2C=N-$.

Alkylové zbytky vyskytující se v substituentech mohou být přímé nebo rozvětvené, nasycené nebo jednou nebo vícekrát nenasycené. To platí odpovídajícím způsobem i pro zbytky od nich odvozené, jako jsou například alkoxylové zbytky. Cykloalkylové zbytky mohou být mono-, bi- nebo tricyklické.

Monocyklickými cykloalkylovými zbytky jsou zejména cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová, cykloheptylová a cyklooktylová skupina, které však mohou být rovněž substituovány například alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku. Jako příklady substituovaných cykloalkylových zbytků lze uvést 4-methylcyklohexylovou a 2,3-dimethylcyklopentylovou skupinu.

Bicyklické a tricyklické cykloalkylové zbytky mohou být nesubstituované nebo substituované v libovolných vhodných polohách jednou nebo několika oxoskupinami nebo/a jednou nebo několika stejnými nebo různými alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, například methylovými nebo isopropylovými skupinami, výhodně methylovými skupinami. Volná vazba bicyklického nebo tricyklického zbytku se může nacházet v libovolné poloze molekuly, zbytek může být tedy navázán přes atom na styku kruhů nebo atom v můstku. Volná vazba se může rovněž nacházet v libovolné stereochemické poloze, například v exo- nebo endo-poloze.

Mezi příklady zbytků šestičlenných aromatických kruhových systémů patří fenylová, pyridylová, pyridazinylová, pyrimidinylová, pyrazinylová, 1,3,5-triazinylová, 1,2,4-triazinylová, 1,2,3-triazinylová a tetrazinylová skupina.

Jako příklady základních těles bicyklických kruhových

systémů lze uvést norbornan (= bicyklo[2,2,1]heptan), bicyklo[2,2,2]oktan a bicyklo[3,2,1]oktan. Příkladem systému substituovaného oxoskupinou je kafr (= 1,7,7-trimethyl-2-oxobicyklo[2,2,1]heptan).

Jako příklady základních těles tricyklických kruhových systémů lze uvést twistan (= tricyklo[4,4,0,0^{3,8}]dekan), adamantan (= tricyklo[3,3,1,1^{3,7}]dekan), noradamantan (= tricyklo[3,3,1,0^{3,7}]nonan), tricyklo[2,2,1,0^{2,6}]heptan, tricyklo[5,3,2,0^{4,9}]dodekan, tricyklo[5,4,0,0^{2,9}]undekan nebo tricyklo[5,5,1,0^{3,11}]tridekan.

Arylovými skupinami jsou například fenylová, naftylová, bifenylylová, anthrylová nebo fluorenylová skupina, přičemž je výhodná 1-naftylová, 2-naftylová a zejména fenylová skupina. Arylové zbytky, zejména fenylové zbytky, mohou být jednou nebo vícekrát, výhodně jednou, dvakrát nebo třikrát, substituovány stejnými nebo rozdílnými zbytky vybranými ze souboru zahrnujícího alkylové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku, zejména alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku, zejména alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atomy halogenů, jako je fluor, chlor a brom, nitro skupinu, aminoskupinu, trifluormethylovou skupinu, hydroxy skupinu, methylen-dioxy skupinu, kyanoskupinu, hydroxykarbonylovou skupinu, aminokarbonylovou skupinu, alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, fenylovou skupinu, fenoxyskupinu, benzylovou skupinu, benzyloxyskupinu, tetrazolylovou skupinu, skupiny (R¹⁷O)₂P(O)- a (R¹⁷O)₂P(O)-O-, kde R¹⁷ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, arylovou skupinu se 6 až 14 atomy uhlíku nebo arylalkylovou skupinu se 6 až 14 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části.

V případě monosubstituovaných fenylových zbytků se substituent může nacházet v poloze 2, 3 nebo 4, přičemž jsou výhodné polohy 3 a 4. Pokud je fenylová skupina dvakrát substituovaná, mohou být substituenty ve vzájemné poloze 1,2,

1,3 nebo 1,4. Výhodné jsou dvakrát substituované fenylové zbytky, které mají oba substituenty umístěné v poloze 3 a 4, vzhledem k místu navázání.

Arylovými skupinami mohou být dále mono- nebo polycyklické aromatické kruhové systémy, ve kterých může být 1 až 5 atomů uhlíku nahrazeno 1 až 5 heteroatomy, jako je například 2-pyridylová, 3-pyridylová, 4-pyridylová, pyrrolylová, furylová, thienylová, imidazolylová, pyrazolylová, oxazolylová, isoxazolylová, thiazolylová, isothiazolylová, tetrazolylová, pyridylová, pyrazinylová, pyrimidinylová, indolylová, isoindolylová, indazolylová, ftalazinylová, chinolylová, isochinolylová, chinoxalinylová, chinazolinyllová, cinnolinylová nebo β -karbolinylová skupina, nebo benzoanelované, cyklopenta-, cyklohexa- nebo cykloheptaanelované deriváty těchto skupin.

Tyto heterocykly mohou být substituovány stejnými substituenty jako výše uvedené karbocyklické arylové systémy.

Z těchto arylových skupin jsou výhodné mono- nebo bicyklické aromatické kruhové systémy s 1 až 3 heteroatomy vybranými ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru, které mohou být substituované 1 až 3 substituenty vybranými se souboru zahrnujícího alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru, nitroskupinu, aminoskupinu, trifluormethylovou skupinu, hydroxyskupinu, alkoxykarbonylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, fenylovou skupinu, fenoxyskupinu, benzyloxyskupinu a benzylovou skupinu.

Obzvláště výhodné jsou zde mono- nebo bicyklické aromatické pěti- až desetičlenné kruhové systémy s 1 až 3 heteroatomy vybranými ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru, které mohou být substituované 1 až 2 substituenty vybranými se souboru zahrnujícího alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou

skupinu, fenoxyskupinu, benzylovou skupinu a benzyloxy-
skupinu.

Výhodné jsou rovněž sloučeniny obecného vzorce I, které
nesou lipofilní zbytek R^4 , R^5 , R^6 nebo R^7 , jako například
benzyloxykarbonylaminoskupinu, cyklohexylmethylkarbonylamino-
skupinu atd.

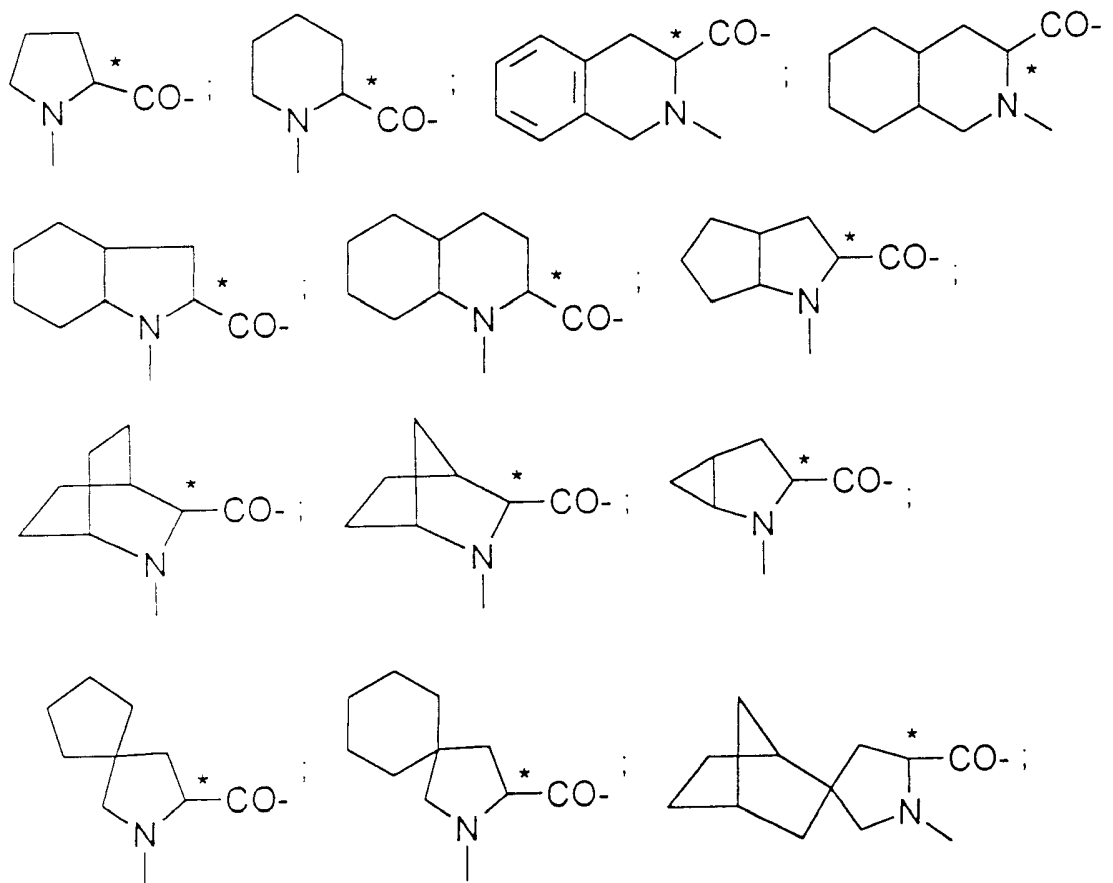
L- nebo D-aminokyselinami mohou být přirozené nebo
nepřirozené aminokyseliny. Výhodné jsou α -aminokyseliny.
Jako příklady lze uvést (srov. Houben-Weyl, Methoden der
organischen Chemie, svazek XV/1 a 2, Georg Thieme Verlag,
Stuttgart, 1974):

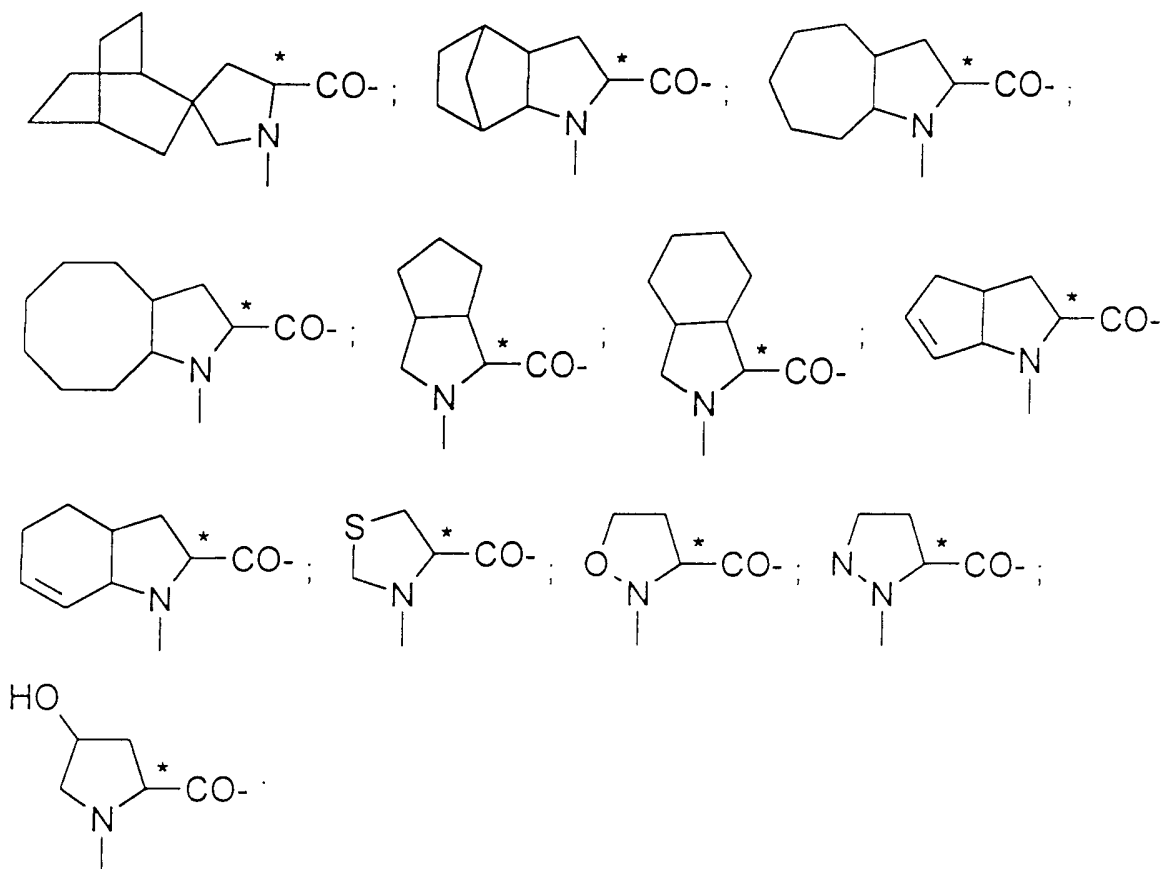
AAd, Abu, γ Abu, ABz, 2ABz, ϵ Aca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib,
 β Aib, Ala, β Ala, Δ Ala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr,
Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys,
(Cys)₂, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa,
Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu,
His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe hPro, hSer, hThr, hTrp,
hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu,
Lsg, Lys, β Lys, Δ Lys, Met, Mim, Min, nArg, Nle, Nva, Oly,
Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, Δ Pro, Pse, Pya, Pyr,
Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, β Thi, Thr, Thy, Thx,
Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, terc.butylglycin (Tbg),
neopentylglycin (Npg), cyklohexylglycin (Chg), cyklohexylala-
nin (Cha), 2-thienylalanin (Thia), 2,2-difenylaminoctovou
kyselinu, 2-(p-tolyl)-2-fenylaminoctovou kyselinu a 2-(p-
-chlorfenyl)aminoctovou kyselinu,

dále:

pyrrolidin-2-karboxylovou kyselinu, piperidin-2-karboxylovou
kyselinu, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylovou kyse-
linu, dekahydroisochinolin-3-karboxylovou kyselinu, okta-
hydroindol-2-karboxylovou kyselinu, dekahydrochinolin-2-
-karboxylovou kyselinu, oktahydrocyklopenta[b]pyrrol-2-karbo-
xylovou kyselinu, 2-azabicyklo[2,2,2]oktan-3-karboxylovou

kyselinu, 2-azabicyklo[2,2,1]heptan-3-karboxylovou kyselinu, 2-azabicyklo[3,1,0]hexan-3-karboxylovou kyselinu, 2-azaspiro[4,4]nonan-3-karboxylovou kyselinu, 2-azaspiro[4,5]dekan-3-karboxylovou kyselinu, spiro(bicyklo[2,2,1]heptan)-2,3-pyrrolidin-5-karboxylovou kyselinu, spiro(bicyklo[2,2,2]oktan)-2,3-pyrrolidin-5-karboxylovou kyselinu, 2-azatricyklo[4,3,0,1^{6,3}]dekan-3-karboxylovou kyselinu, dekahydrocyklohepta[b]pyrrol-2-karboxylovou kyselinu, dekahydrocyklookta[c]pyrrol-2-karboxylovou kyselinu, oktahydrocyklopenta[c]pyrrol-2-karboxylovou kyselinu, oktahydroisoindol-1-karboxylovou kyselinu, 2,3,3a,4,6a-hexahydrocyklopenta[b]pyrrol-2-karboxylovou kyselinu, 2,3,3a,4,5,7a-hexahydroindol-2-karboxylovou kyselinu, tetrahydrothiazol-4-karboxylovou kyselinu, isoxazolidin-3-karboxylovou kyselinu, pyrazolidin-3-karboxylovou kyselinu a hydroxypyrrolidin-2-karboxylovou kyselinu, přičemž všechny tyto kyseliny mohou být popřípadě substituovány (viz následující vzorce):





Heterocykly tvořící základ výše uvedených zbytků jsou známé například 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 mohou být dále rovněž ve formě esterů popřípadě amidů, jako například methylesterů, ethylesterů, isopropylesterů, isobutylesterů, terc.butylesterů, benzylesterů, ethylamidů, semikarbazidů nebo ω -aminoalkylamidů se 2 až 8 atomy uhlíku.

Funkční skupiny aminokyselin mohou být chráněny. Vhodné chránící skupiny, jako například urethanové chránící skupiny, karboxylové chránící skupiny a chránící skupiny postranních

řetězců, popsali Hubbuch, Kontakte (Merck) 1979, č. 3, str. 14 až 23 a Büllesbach, Kontakte (Merck), 1980, č. 1, str. 23 až 35. Obzvláště lze uvést následující skupiny: Alloc, Pyoc, Fmoc, Tcboc, Z, Boc, Ddz, Bpoc, Adoc, Msc, Moc, Z(NO₂), Z(Hal_n), Bobz, Iboc, Adpoc, Mboc, Acn, terc.butyl, OBzl, ONbzl, OMbzl, Bzl, Mob, Pic, Trt.

Fyziologicky přijatelnými solemi sloučenin obecného vzorce I jsou obzvláště farmaceuticky použitelné nebo netoxické soli. Takovéto soli mohou být například v případě sloučenin obecného vzorce I, které obsahují kyselé skupiny, například karboxylovou skupinu, tvořeny s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin, jako například se sodíkem, draslíkem, hořčíkem a vápníkem, jakož i s fyziologicky přijatelnými organickými aminy, jako například triethylaminem, ethanolaminem nebo tris-(2-hydroxyethyl)aminem. Sloučeniny obecného vzorce I, které obsahují báze skupiny, například aminoskupinu, amidinoskupinu nebo guanidinoskupinu, tvoří soli s anorganickými kyselinami, jako například s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou sírovou nebo kyselinou fosforečnou, a s organickými karboxylovými nebo sulfonovými kyselinami, jako například s kyselinou octovou, citronovou, benzoovou, maleinovou, fumarovou, vinnou, methansulfonovou nebo p-toluensulfonovou.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu mohou obsahovat opticky aktivní atomy uhlíku, které mohou být nezávisle na sobě v R- nebo S-konfiguraci, a tudíž se mohou vyskytovat ve formě čistých enantiomerů nebo čistých diastereomerů nebo ve formě směsí enantiomerů nebo směsí diastereomerů. Předmětem vynálezu jsou jak čisté enantiomery a směsi enantiomerů tak rovněž diastereomery a směsi diastereomerů. Vynález zahrnuje směsi dvou a více než dvou stereoizomerů obecného vzorce I, a všechny poměry stereoizomerů v těchto směsích.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se mohou,

jelikož alespoň jeden ze zbytků A, D nebo F, nezávisle na druhých, představuje skupinu $-NR^2-N=CR^2-$, $-N=CR^2-$ nebo $-R^2C=N-$, a pokud jeden nebo více zbytků v obecném vzorci I znamená skupinu $-CR^2=CR^3-$, vyskytovat ve formě směsí E/Z-izomerů. Předmětem vynálezu jsou jak čisté E- popřípadě Z-izomery tak rovněž směsi E/Z-izomerů ve všech poměrech. Diastereomery, včetně E/Z-izomerů, lze chromatograficky rozdělit na jednotlivé izomery. Racemáty lze rozdělit buďto chromatograficky na chirálních fázích nebo štěpením racemátu na oba enantiomery.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu mohou kromě toho obsahovat pohyblivé atomy vodíku, a mohou se tedy vyskytovat v různých tautomerních formách. Takovéto tautomery jsou rovněž předmětem vynálezu.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých

A představuje přímou vazbu, alkandiylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu $-NR^2-N=CR^2-$, $-NR^2-C(O)-NR^2-$, $-NR^2-C(O)O-$, $-NR^2-C(O)S-$, $-NR^2-C(S)-NR^2-$, $-NR^2-C(S)-O-$, $-NR^2-C(S)-S-$, $-NR^2-S(O)_n-NR^2-$, $-NR^2-S(O)_n-O-$ nebo $-NR^2-S(O)_n-$, cykloalkandiylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, skupinu $-C\equiv C-$, $-NR^2-C(O)-$ nebo $-C(O)-NR^2-$, skupinu $-arylen-C(O)-NR^2-$ s 5 až 12 atomy uhlíku v arylenové části, atom kyslíku, skupinu $-S(O)_n-$, arylenovou skupinu s 5 až 12 atomy uhlíku, skupinu $-CO-$, skupinu $-arylen-CO-$ s 5 až 12 atomy uhlíku v arylenové části, skupinu $-NR^2-$, $-SO_2-NR^2-$, $-CO_2-$, $-N=CR^2-$, $-R^2C=N-$ nebo $-CR^2=CR^3-$ nebo skupinu $-arylen-S(O)_n-$ s 5 až 12 atomy uhlíku v arylenové části, přičemž tyto skupiny mohou být vždy jednou nebo dvakrát substituovány alkandiylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku,

B představuje přímou vazbu, alkandiylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, skupinu $-CR^2=CR^3-$ nebo $-C\equiv C-$, přičemž tyto skupiny mohou být vždy jednou nebo dvakrát

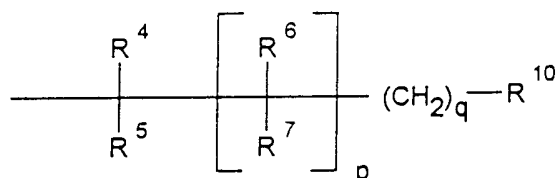
substituovány alkandiylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku,

D znamená přímou vazbu, alkandiylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, skupinu -O-, -NR²-, -CO-NR²-, -NR²-CO-, -NR²-C(O)-NR²-, -NR²-C(S)-NR²-, -OC(O)-, -C(O)O-, -CO-, -CS-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂-NR²-, -NR²-S(O)-, -NR²-S(O)₂-, -S-, -CR²=CR³-, -C≡C-, -NR²-N=CR²-, -N=CR²- nebo -R²C=N-, přičemž tyto skupiny mohou být vždy jednou nebo dvakrát substituovány alkandiylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,

E představuje zbytek šestičlenného aromatického kruhového systému, který popřípadě obsahuje 1 nebo 2 atomy dusíku, a popřípadě je substituován jedním až třemi stejnými nebo rozdílnými zbytky vybranými ze skupiny zahrnující zbytky R², R³, atom fluoru, atom chloru a hydroxyskupinu,

F má význam definovaný v případě symbolu D,

G znamená skupinu



Y znamená přímou vazbu nebo skupinu -NR²-,

R¹ představuje skupinu R²-C(=NR²)-NR³-, R²R³N-C(=NR²)-, R²R³N-C(=NR²)-NR²-, nebo čtyř- až desetičlenný mono- nebo polycyklický aromatický nebo nearomatický kruhový systém, který může popřípadě obsahovat 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru, a popřípadě může být jednou nebo vícekrát substituován substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího skupiny R¹², R¹³, R¹⁴ a R¹⁵,

symboly R² a R³ nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku,

alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, která je popřípadě jednou nebo vícekrát substituována fluorem, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylalkandiylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkandiylové části, arylovou skupinu s 5 až 12 atomy uhlíku, arylalkandiylovou skupinu s 5 až 12 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkandiylové části, aminoskupinu, skupinu $(R^8O)R^8NR^9$, R^8OR^9 , $R^8OC(O)R^9$, R^8 -arylen- R^9 s 5 až 12 atomy uhlíku v arylenové části, $R^8R^8NR^9$, HO-alkandiylo- NR^8R^9 s 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiylové části, $R^8R^8NC(O)R^9$, $R^8C(O)NR^8R^9$, $R^8C(O)R^9$, $R^8R^8N-C(=NR^8)-$, $R^8R^8N-C(=NR^8)-NR^8-$ nebo alkylkarbonyloxyalkandiyloxykarbonylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkandiyloxylové části,

symboly R^4 , R^5 , R^6 a R^7 nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, atom fluoru, hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylalkandiylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiylové části, nebo skupinu R^8OR^9 , R^8SR^9 , $R^8CO_2R^9$, $R^8OC(O)R^9$, R^8 -arylen- R^9 s 5 až 12 atomy uhlíku v arylenové části, $R^8N(R^2)R^9$, $R^8R^8NR^9$, $R^8N(R^2)C(O)OR^9$, $R^8S(O)_nN(R^2)R^9$, $R^8OC(O)N(R^2)R^9$, $R^8C(O)N(R^2)R^9$, $R^8N(R^2)C(O)N(R^2)R^9$, $R^8N(R^2)S(O)_nN(R^2)R^9$, $R^8S(O)_nR^9$, $R^8SC(O)N(R^2)R^9$, $R^8C(O)R^9$, $R^8N(R^2)C(O)R^9$ nebo $R^8N(R^2)S(O)_nR^9$,

R^8 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylalkandiylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkandiylové části, arylovou skupinu s 5 až 12 atomy uhlíku nebo arylalkandiylovou skupinu s 5 až 12 atomy

uhlíku v arylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkandiylové části, přičemž alkylové zbytky mohou být jednou nebo vícekrát substituovány fluorem,

R⁹ představuje přímou vazbu nebo alkandiylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R¹⁰ znamená skupinu C(O)R¹¹, C(S)R¹¹, S(O)_nR¹¹, P(O)(R¹¹)_n nebo zbytek čtyř- až osmičlenného, nasyceného nebo nenasyceného heterocyklu, který obsahuje 1, 2, 3 nebo 4 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru,

R¹¹ představuje hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylalkandiyloxyskupinu s 5 až 12 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkandiyloxylové části, aryloxyskupinu s 5 až 12 atomy uhlíku, alkylkarbonyloxyalkandiyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkandiyloxylové části, arylalkandiyalkarbonyloxyalkandiyloxyskupinu s 5 až 12 atomy uhlíku v arylové části, 1 až 6 atomy uhlíku v alkandiylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkandiyloxylové části, aminoskupinu, mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části, arylalkandiyaminoskupinu s 5 až 12 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkandiylové části nebo dialkylaminokarbonylmethylenoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části,

symboly R¹², R¹³, R¹⁴ a R¹⁵ nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, která je popřípadě jednou nebo vícekrát substituována fluorem, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylalkandiylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkandiylové části, arylovou skupinu s 5 až 12 atomy

uhlíku, arylalkandiylovou skupinu s 5 až 12 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkandiylové části, aminoskupinu, skupinu $(R^8O)R^8NR^9$, R^8OR^9 , $R^8OC(O)R^9$, R^8 -arylen- R^9 s 5 až 12 atomy uhlíku v arylenové části, $R^8R^8NR^9$, HO-alkandiylo-N(R^2) R^9 s 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiylové části, $R^8N(R^2)C(O)R^9$, $R^8C(O)N(R^2)R^9$, $R^8C(O)R^9$, $R^2R^3N-C(=NR^2)-$, $R^2R^3N-C(=NR^3)-NR^2-$, =O nebo =S,

n má hodnotu 1 nebo 2, a

symboly p a q mají nezávisle na sobě vždy hodnotu 0 nebo 1,

ve všech jejich stereoizomerních formách a jejich směsích ve všech poměrech,

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Zvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých

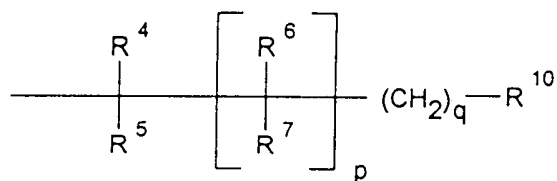
- A představuje přímou vazbu, alkandiylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu $-NR^2-N=CR^2-$, $-NR^2-C(O)-$, $-C(O)-NR^2-$, arylenovou skupinu s 5 až 10 atomy uhlíku, skupinu $-CO-$, $-NR^2-$, $-CO_2-$, $-N=CR^2-$, $-R^2C=N-$ nebo $-CR^2=CR^3-$, přičemž tyto skupiny mohou být vždy jednou nebo dvakrát substituovány alkandiylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,
- B představuje přímou vazbu, alkandiylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu $-CR^2=CR^3-$, která může být jednou nebo dvakrát substituována alkandiylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,
- D znamená přímou vazbu, alkandiylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu $-O-$, $-NR^2-$, $-NR^2-CO-$, $-C(O)-NR^2-$, $-NR^2-C(O)-NR^2-$, $-NR^2-C(S)-NR^2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)-$, $-CR^2=CR^3-$, $-NR^2-S(O)_2-$, $-N=CR^2-$ nebo $-R^2C=N-$, přičemž tyto skupiny mohou být vždy jednou nebo dvakrát

substituovány alkandiylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,

E představuje fenylenovou nebo pyridindiylovou skupinu, která je popřípadě substituována jedním až třemi stejnými nebo rozdílnými zbytky vybranými ze skupiny zahrnující zbytky R^2 a R^3 ,

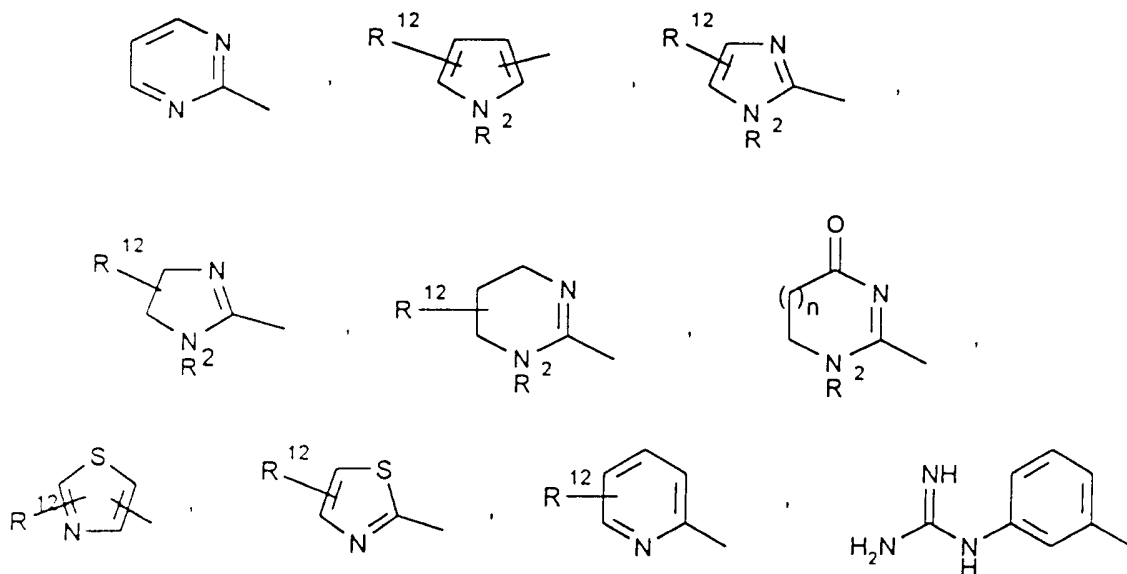
F znamená přímou vazbu, alkandiylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu $-O-$, $-CO-NR^2-$, $-NR^2-CO-$, $-NR^2-C(O)-NR^2-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-CO-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2-NR^2-$, $-NR^2-S(O)_2-$, $-CR^2=CR^3-$, nebo $-C\equiv C-$, přičemž tyto skupiny mohou být vždy jednou nebo dvakrát substituovány alkandiylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,

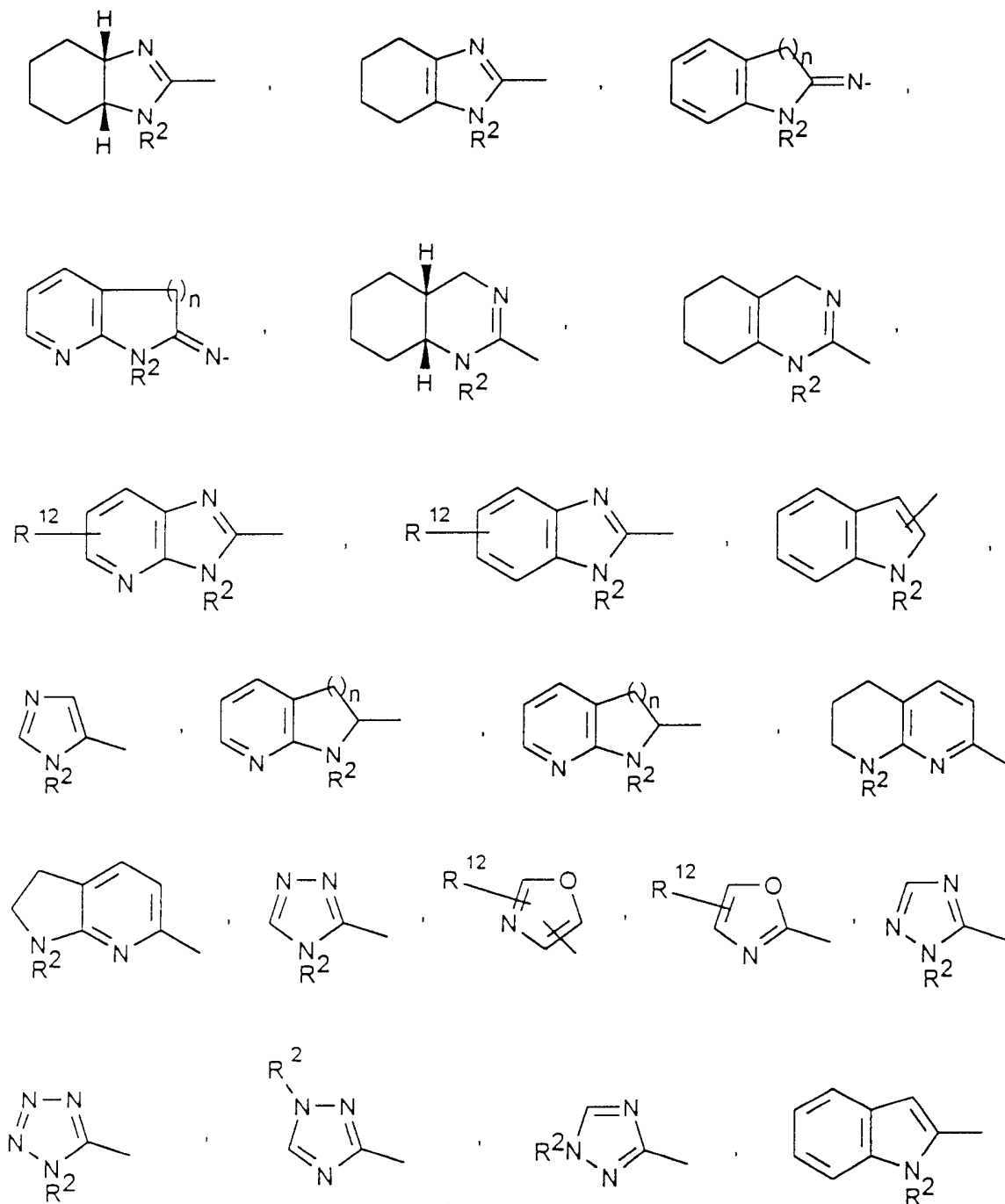
G znamená skupinu



Y znamená přímou vazbu nebo skupinu $-NH-$,

R^2 je vybrán ze souboru zahrnujícího skupiny $R^2-C(=NR^2)-NR^2-$, $R^2R^3N-C(=NR^2)-$,





symboly R^2 a R^3 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě jednou nebo vícekrát, zejména jednou až šestkrát, substituována fluorem, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkandiylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 4

atomy uhlíku v alkandiylové části, arylovou skupinu s 5 až 10 atomy uhlíku, arylalkandiylovou skupinu s 5 až 10 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkandiylové části, aminoskupinu, skupinu R^3OR^3 , $R^3R^3NR^3$, $R^3NHC(O)R^3$, $H_2N-C(=NH)-$ nebo $H_2N-C(=NH)-NH-$,

symboly R^4 , R^5 , R^6 a R^7 nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, atom fluoru, hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkandiylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkandiylové části, nebo skupinu R^8OR^9 , $R^8CO_2R^9$, $R^8OC(O)R^9$, R^8 -arylen- R^9 s 5 až 10 atomy uhlíku v arylenové části, R^8NHR^9 , $R^8R^8NR^9$, $R^8NHC(O)OR^9$, $R^8S(O)_nNHR^9$, $R^8OC(O)NHR^9$, $R^8C(O)NHR^9$, $R^8C(O)R^9$, $R^8NHC(O)NHR^9$, $R^8NHS(O)_nNHR^9$, $R^8NHC(O)R^9$ nebo $R^8NHS(O)_nR^9$,

R^8 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkandiylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkandiylové části, arylovou skupinu s 5 až 10 atomy uhlíku nebo arylalkandiylovou skupinu s 5 až 10 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkandiylové části, přičemž alkylové zbytky mohou být substituovány jedním až šesti atomy fluoru,

R^9 představuje přímou vazbu nebo alkandiylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^{10} znamená skupinu $C(O)R^{11}$,

R^{11} představuje hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylalkandiyloxyskupinu s 5 až 10 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkandiyloxylové části, aryloxyskupinu s 5 až 10 atomy uhlíku, alkyلكarboxyloxyalkandiyloxyskupinu s 1 až 6

atomy uhlíku v alkylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkandiyloxylové části, arylalkandiyloxyalkandiyloxyskupinu s 5 až 10 atomy uhlíku v arylové části, 1 až 4 atomy uhlíku v alkandiylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkandiyloxylové části, aminoskupinu nebo mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části,

R^{12} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě jednou nebo vícekrát substituována fluorem, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkandiylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkandiylové části, arylovou skupinu s 5 až 10 atomy uhlíku, arylalkandiylovou skupinu s 5 až 10 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkandiylové části, aminoskupinu, skupinu R^3OR^9 , $R^8OC(O)R^9$, R^8 -arylen- R^9 s 5 až 10 atomy uhlíku v arylenové části, $R^8R^8NR^9$, $R^8NHC(O)R^9$, $R^8C(O)NHR^9$, $H_2N-C(=NH)-$, $H_2N-C(=NH)-NH-$ nebo $=O$,

n má hodnotu 1 nebo 2, a

symboly p a q mají nezávisle na sobě vždy hodnotu 0 nebo 1, ve všech jejich stereoizomerních formách a jejich směsích ve všech poměrech,

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých

A představuje přímou vazbu, skupinu $-NR^2-N=CR^2-$ nebo $-N=CR^2-$,

B představuje přímou vazbu nebo alkandiylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

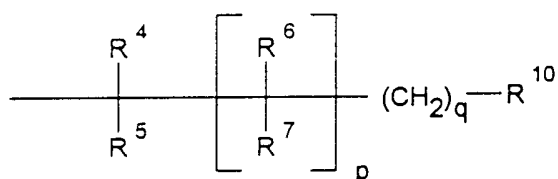
D znamená přímou vazbu, alkandiylovou skupinu s 1 až 4

atomy uhlíku, skupinu -O-, -NR²-, -NR²-CO-, -C(O)-NR²-, -NR²-C(O)-NR²-, -N=CR²- nebo -R²C=N-, přičemž tyto skupiny mohou být vždy jednou nebo dvakrát substituovány alkandiylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,

E představuje fenylenovou nebo pyridindiylovou skupinu, která je popřípadě substituována jedním nebo dvěma zbytky vybranými ze skupiny zahrnující zbytky R² a R³,

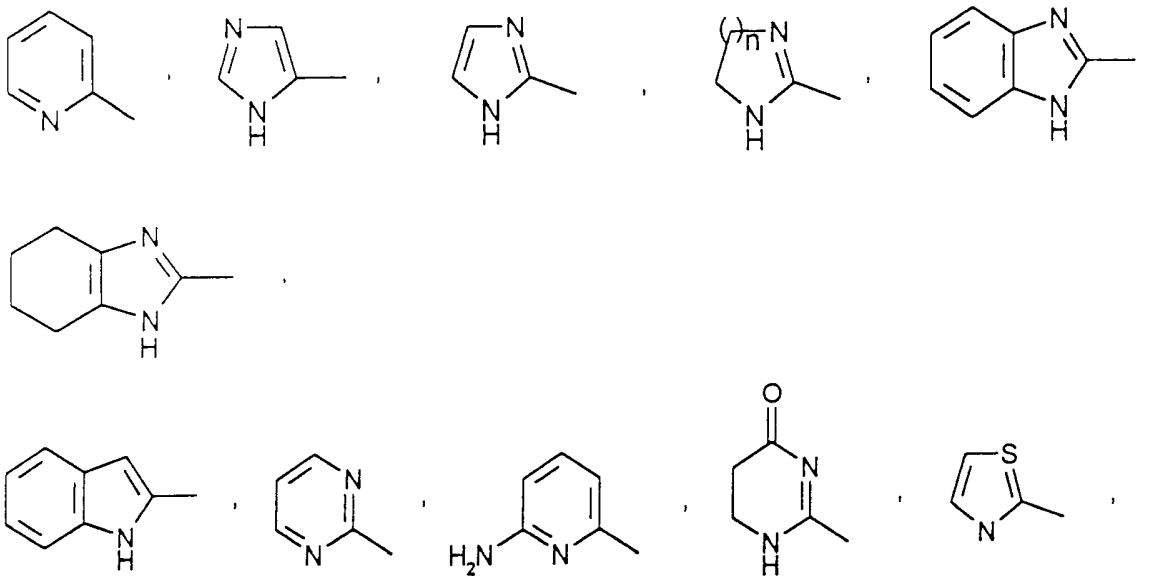
F znamená přímou vazbu, alkandiylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu -O-, -CO-NR²-, -NR²-CO-, -NR²-C(O)-NR²-, -CR²=CR³-, nebo -C≡C-, přičemž tyto skupiny mohou být vždy jednou nebo dvakrát substituovány alkandiylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

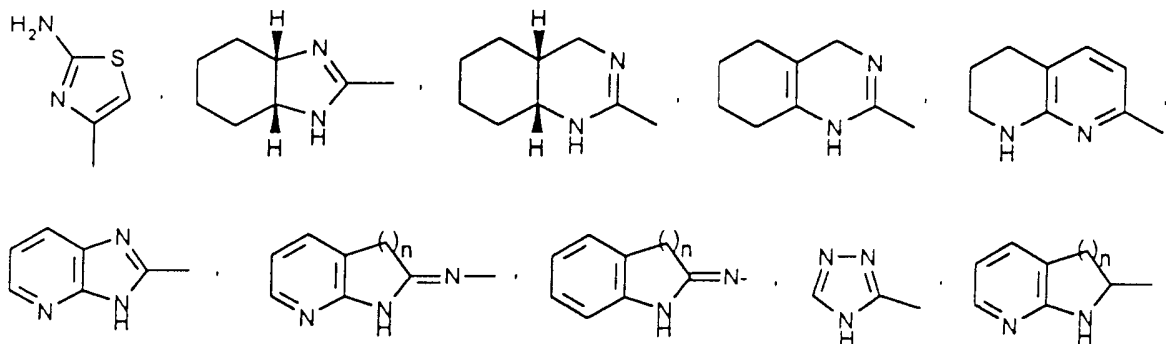
G znamená skupinu



Y znamená přímou vazbu nebo skupinu -NH-,

R¹ je vybrán ze souboru zahrnujícího skupiny R²R³N-C(=NR²)-,





symboly R^2 a R^3 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu s 5 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkandiylovou skupinu s 5 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 2 atomy uhlíku v alkandiylové části, fenylovou skupinu, benzylovou skupinu, aminoskupinu, skupinu R^8OR^9 , R^8NHR^9 , $R^8R^9NR^9$, $R^9NHC(O)R^9$, $H_2N-C(=NH)-$ nebo $H_2N-C(=NH)-NH-$,

symboly R^4 , R^5 , R^6 a R^7 nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, atom fluoru, hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkandiylovou skupinu s 5 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkandiylové části, nebo skupinu R^8OR^9 , R^8 -arylen- R^9 s 5 až 10 atomy uhlíku v arylenové části, $R^8R^9NR^9$, $R^8NHC(O)OR^9$, $R^8S(O)_nNHR^9$, $R^8OC(O)NHR^9$ nebo $R^8C(O)NHR^9$,

R^8 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkandiylovou skupinu s 5 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 2 atomy uhlíku v alkandiylové části, arylovou skupinu s 5 až 6 atomy uhlíku nebo arylalkandiylovou skupinu s 5 až 6 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 2 atomy uhlíku v

alkandiylové části,

R^9 představuje přímou vazbu nebo alkandiylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^{10} znamená skupinu $C(O)R^{11}$,

R^{11} představuje hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenoxyskupinu, benzyloxyskupinu, alkylkarbonyloxyalkandiyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkandiyloxylové části, aminoskupinu nebo mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části,

n má hodnotu 1 nebo 2, a

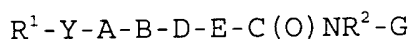
symboly p a q mají nezávisle na sobě vždy hodnotu 0 nebo 1,

ve všech jejich stereoizomerních formách a jejich směsích ve všech poměrech,

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Sloučeniny obecného vzorce I lze obecně, například v průběhu konvergentní syntézy, připravit spojením dvou nebo více fragmentů, které je možné retrosynteticky odvodit z obecného vzorce I. Při přípravě sloučenin obecného vzorce I může být obecně v průběhu syntézy nutné dočasně blokovat funkční skupiny, které by v daném stupni syntézy mohly vést k nežádoucím reakcím nebo vedlejším reakcím, pomocí chránících skupin přizpůsobených dané syntéze, jak je odborníkovi známo. Způsob spojování fragmentů není omezen na následující příklady, nýbrž je obecně použitelný pro syntézy sloučenin obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce I typu



ve kterých symbol F , přítomný v obecném vzorci I, odpovídá skupině $-C(O)NR^2-$ lze připravit například kondenzací

sloučeniny obecného vzorce II



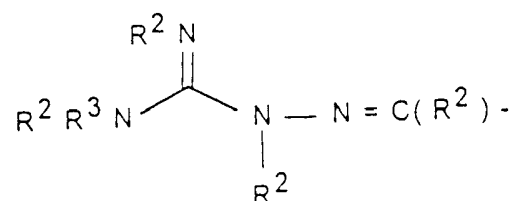
ve kterém M představuje hydroxykarbonylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo aktivovaný derivát karboxylové kyseliny, jako chlorid kyseliny, aktivní ester nebo směsný anhydrid, se sloučeninou HNR^2-G .

Ke kondenzaci dvou fragmentů za vzniku amidické vazby se výhodně používají o sobě známé kondenzační postupy chemie peptidů (viz například Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, svazek 15/1 a 15/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974). Přitom je zpravidla nutné, aby byly přítomné nereagující aminoskupiny chráněny během kondenzace pomocí reverzibilních chránících skupin. Totéž platí pro karboxylové skupiny nepodílející se na reakci, které se výhodně používají chráněné ve formě alkylesteru s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, benzylesteru nebo terc.butylesteru. Chránění aminoskupin je možné se vyhnout, pokud jsou aminoskupiny, které mají být vytvořeny, ještě přítomné jako nitro- nebo kyanoskupiny a vytvoří se teprve po kondenzaci pomocí hydrogenace. Po kondenzaci se přítomné chránící skupiny odštěpí vhodným způsobem. Nitroskupiny (v případě guanidínového chránění), benzyloxykarbonylové skupiny a benzylesterové skupiny lze například odstranit hydrogenací. Chránící skupiny typu terc.butylové skupiny se odštěpují působením kyseliny, zatímco 9-fluorenylmethyloxykarbonylový zbytek se odstraňuje pomocí sekundárních aminů.

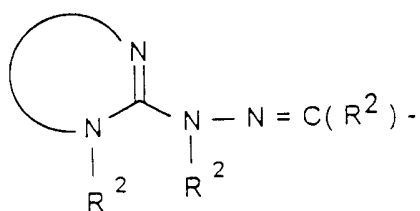
Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých má R^1 výše uvedený význam, Y představuje skupinu $-NR^2-$ a A znamená skupinu $-C(O)-$, lze připravit například pomocí obecně známých kondenzačních postupů chemie peptidů kondenzací sloučeniny R^1-NR^2H se sloučeninou $HO_2C-B-D-E-F-G$.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých zbytek R^1-Y-A

představuje skupinu



nebo cyklický guanylhydrazon typu



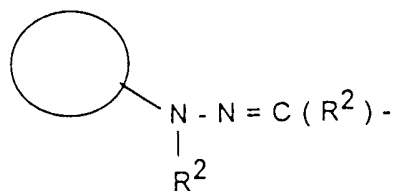
se připraví například kondenzací sloučeniny



s ketony nebo aldehydy typu $\text{O}=\text{C}(\text{R}^2)-$ nebo odpovídajícími acetalny nebo ketalny, pomocí obvyklých způsobů známých z literatury, například analogicky k pracem, které 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 nebo jak je popsáno v příkladu 1 (kondenzace za katalyzy kyselinou chlorovodíkovou v kyselině octové).

Výše uvedené guanylhydrazony mohou popřípadě vznikat jako směsi E/Z-izomerů, které lze rozdělit pomocí obvyklých chromatografických postupů.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých zbytek $\text{R}^1\text{-Y-A}$ představuje skupinu $\text{R}^2\text{-C}(=\text{NR}^2)\text{-NR}^2\text{-N}=\text{C}(\text{R}^2)-$ nebo mono- nebo polycykly obsahující systém typu



lze získat analogicky.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých D představuje skupinu $-N=C(R^2)-$, se získají například kondenzací ketonů nebo aldehydů typu $O=C(R^2)-E-F-G$ s aminy typu $R^1-Y-A-B-NH_2$ pomocí obvyklých postupů popsaných v literatuře (viz například J. March, *Advanced Organic Chemistry*, třetí vydání, John Wiley and Sons, 1985, str. 796 a násl.). Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých D představuje skupinu $-R^2C=N-$, lze získat například kondenzací ketonů nebo aldehydů typu $R^1-Y-A-B-C(R^2)=O$ s aminy typu $H_2N-E-F-G$.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých F znamená skupinu $-N=C(R^2)-$ nebo $-R^2C=N-$, lze připravit jak je popsáno výše v případě sloučenin obecného vzorce I, ve kterých D představuje skupinu $-N=C(R^2)-$ nebo $-R^2C=N-$.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R^{10} znamená skupinu SO_2R^{11} , se připraví například tak, že se sloučeniny obecného vzorce I, kde R^{10} představuje skupinu SH, pomocí postupů známých z literatury (srov. Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, svazek E12/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985, str. 1058 a násl.) oxidují na sloučeniny obecného vzorce I, kde R^{10} znamená skupinu SO_3H , ze kterých se potom přímo nebo přes odpovídající halogenidy sulfonových kyselin esterifikací nebo vytvořením amidické vazby připraví sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R^{10} představuje skupinu SO_2R^{11} (přičemž R^{11} neznámá hydroxyskupinu). Skupiny citlivé na oxidaci, které jsou přítomné v molekule, jako například aminoskupiny, amidinoskupiny nebo guanidinoskupiny, se, pokud je to potřeba, chrání před proběhnutím oxidace

pomocí vhodných chránících skupin.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R^{10} znamená skupinu $S(O)R^{11}$, se připraví například tak, že se sloučeniny obecného vzorce I, kde R^{10} představuje skupinu SH, převedou na odpovídající sulfid (ve kterém R^{10} představuje S^-) a poté se pomocí meta-chlorperoxybenzoové kyseliny oxidují na sulfinové kyseliny (ve kterých R^{10} znamená skupinu SO_2H) (srov. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, svazek E11/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985, str. 618 a násl.), ze kterých lze pomocí způsobů známých z literatury připravit odpovídající estery nebo amidy sulfinových kyselin, kde R^{10} představuje skupinu $S(O)R^{11}$ (příčemž R^{11} neznámá hydroxyskupinu). Obecně lze k přípravě sloučenin obecného vzorce I, ve kterých R^{10} představuje skupinu $S(O)_nR^{11}$ (kde n má hodnotu 1 nebo 2) použít rovněž jiné způsoby známé z literatury (srov. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, svazek E11/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985, str. 618 a násl. nebo svazek E11/2, Stuttgart 1985, str. 1055 a násl.).

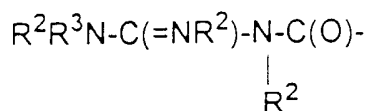
Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R^{10} představuje skupinu $P(O)(R^{11})_n$ (kde n má hodnotu 1 nebo 2) se připraví pomocí způsobů známých z literatury (srov. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, svazky E1 a E2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1982) z vhodných meziproductů, přičemž se vybraný způsob syntézy přizpůsobí konečné požadované molekule.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R^{10} představuje skupinu $C(S)R^{11}$, lze připravit pomocí způsobů známých z literatury (srov. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, svazky E5/1 a E5/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985).

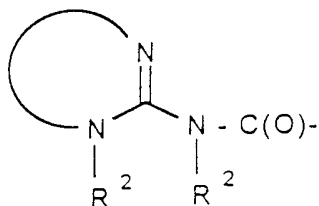
Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R^{10} znamená skupinu $S(O)_nR^{11}$ (kde n má hodnotu 1 nebo 2), $P(O)(R^{11})_n$ (kde n

má hodnotu 1 nebo 2) nebo $C(S)R^{11}$, lze přirozeně připravit rovněž spojováním fragmentů, jak je popsáno výše, což lze například doporučit pokud je ve zbytku F-G v obecném vzorci I obsažena například (komerčně dostupná) aminosulfonová kyselina, aminosulfinová kyselina, aminofosfonová kyselina nebo aminofosfinová kyselina, nebo od nich odvozené deriváty, jako estery nebo amidy.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R^1 -Y-A představuje skupinu



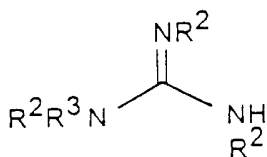
nebo cyklický acylguanidin typu



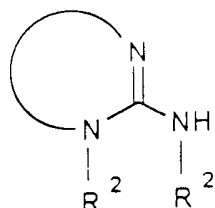
lze připravit například tak, že se sloučenina obecného vzorce III



ve kterém Q představuje snadno nukleofilní substitucí nahraditelnou odštěpitelnou skupinu, podrobí reakci s odpovídajícím guanidinem nebo jeho derivátem typu



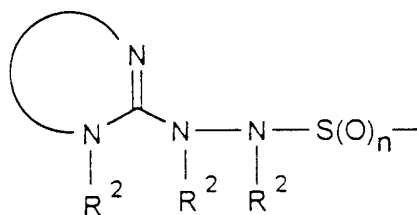
nebo cyklickým guanidinem nebo jeho derivátem typu



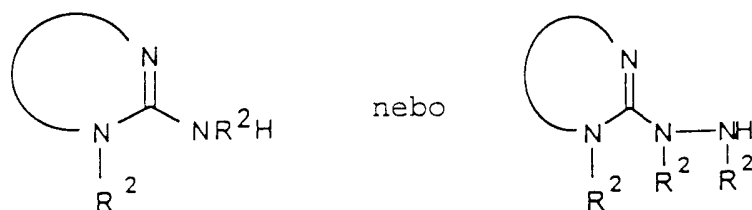
Výše uvedené aktivované deriváty kyselin obecného vzorce III, kde Q představuje alkoxykupinu, zvláště methoxykupinu, fenoxyskupinu, fenylthioskupinu, methylthioskupinu, 2-pyridylthioskupinu nebo zbytek dusíkatého heterocyklu, zvláště 1-imidazolylovou skupinu, se získají výhodně o sobě známým způsobem z výchozích karboxylových kyselin (kde Q znamená hydroxyskupinu) nebo chloridů karboxylových kyselin (kde Q znamená atom chloru). Chloridy karboxylových kyselin se zase získají o sobě známým způsobem z výchozích karboxylových kyselin (kde Q znamená hydroxyskupinu), například reakcí s thionylchloridem.

Kromě chloridů karboxylových kyselin (kde Q znamená atom chloru) lze z výchozích karboxylových kyselin (kde Q představuje hydroxyskupinu) o sobě známým způsobem přímo připravit rovněž další aktivované deriváty kyselin typu Q(O)C-, jako například methylester (Q znamená methoxyskupinu) reakcí s plynným chlorovodíkem v methanolu, imidazolid (Q představuje 1-imidazolylovou skupinu) reakcí s karbonyldiimidazolem (srov. Staab, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1, 351 - 367 (1962)) či směsné anhydridy (Q znamená skupinu $C_2H_5OC(O)O$ popřípadě tosyl-O) reakcí s $Cl-COOC_2H_5$ popřípadě tosylchloridem za přítomnosti triethylaminu v inertním rozpouštědle. Aktivaci karboxylových kyselin lze provádět rovněž dicyklohexylkarbodiimidem (DCCI) nebo O-[(kyan(ethoxykarbonyl)methylen)amino]-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborátem ("TOTU") (Weiss a Krommer, *Chemiker Zeitung* 98, 817 (1974)) a pomocí dalších aktivačních činidel běžných v chemii peptidů. Řada vhodných způsobů přípravy aktivovaných derivátů karboxylových kyselin obecného vzorce III je popsána v odborné literatuře, jejíž seznam je uveden v práci J. March, *Advanced Organic Chemistry*, třetí vydání (John Wiley and Sons, 1985), strana 350.

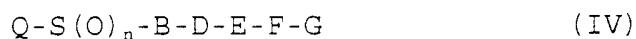
Reakce aktivovaného derivátu karboxylové kyseliny obecného vzorce III s daným guanidinem nebo jeho derivátem se



kde \underline{n} má hodnotu 1 nebo 2, se připraví pomocí postupů známých z literatury reakcí sloučeniny vzorce $R^2R^3N-C(=NR^2)-NR^2H$ nebo $R^2R^3N-C(=NR^2)-NR^2-NR^2H$ popřípadě

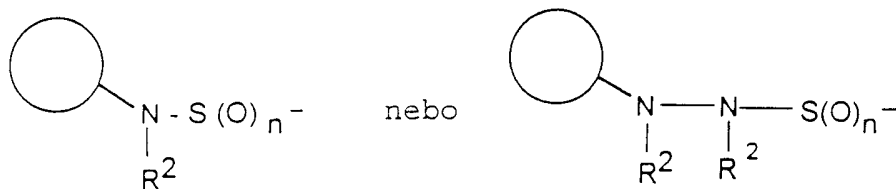


s derivátem sulfinové nebo sulfonové kyseliny obecného vzorce IV



kde Q představuje například atom chloru nebo aminoskupinu, analogicky jako popsali S. Birtwell a kol., J. Chem. Soc. (1946) 491 nebo Houben Weyl, Methoden der Organischen Chemie, svazek E4, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1983, str. 620 a násl.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých zbytek R^1-Y-A představuje skupinu $R^2-C(=NR^2)NR^2-S(O)_n-$, kde \underline{n} má hodnotu 1 nebo 2, nebo skupinu $R^2-C(=NR^2)-NR^2-NR^2-S(O)_n-$, kde \underline{n} má hodnotu 1 nebo 2, popřípadě mono- nebo polycykly obsahující systém typu



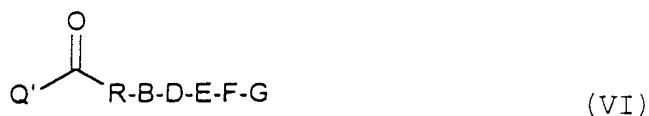
kde \underline{n} má hodnotu 1 nebo 2, lze získat analogicky.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých má Y výše uvedený význam a A znamená skupinu $-NR^2-C(O)-NR^2-$, $-NR^2-C(O)O-$

nebo $-NR^2-C(O)S-$ a R^1 představuje skupinu $R^2R^3N-C(=NR^2)-$, $R^2-C(=NR^2)-$, nebo čtyř- až desetičlenný mono- nebo polycyklický aromatický nebo nearomatický kruhový systém, který je popsán a specifikován výše a může být substituován jak je popsáno výše, se připraví například tak, že se sloučenina obecného vzorce V

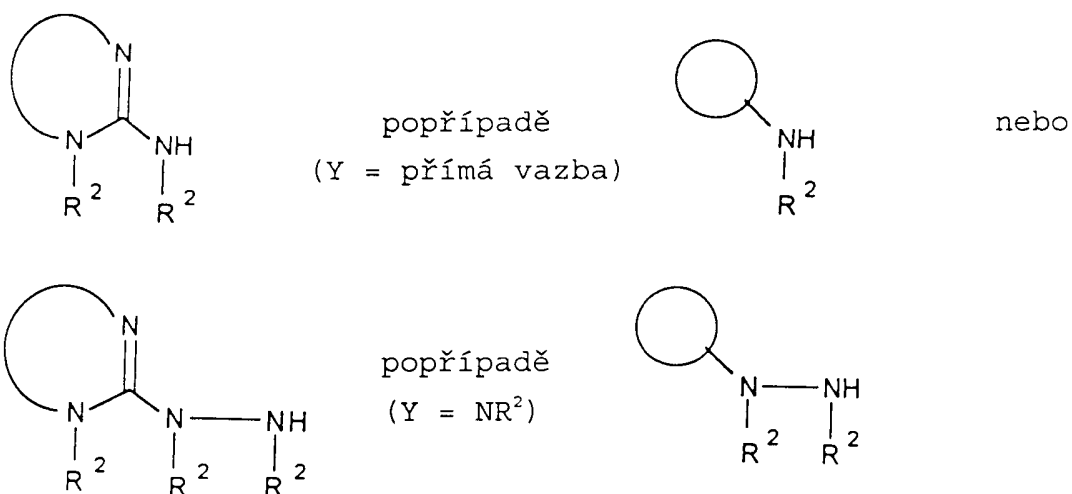


kde Q představuje skupinu HNR^2- , $HO-$ nebo $HS-$, podrobí reakci s vhodným derivátem kyseliny uhličitě, výhodně fosgenem, difosgenem (trichlormethylesterem chlormravenčí kyseliny), trifosgenem (bis-trichlormethylesterem kyseliny uhličitě), ethylesterem chlormravenčí kyseliny, isobutylesterem chlormravenčí kyseliny, bis-(1-hydroxy-1-H-benzotriazolyl)karbonátem nebo N,N' -karbonyldiimidazolem, v rozpouštědle, které je inertní vůči použitým reakčním činidlům, výhodně dimethylformamidu, tetrahydrofuranu nebo toluenu, při teplotě mezi $-20^\circ C$ a teplotou varu rozpouštědla, výhodně mezi $0^\circ C$ a $60^\circ C$, nejprve za vzniku substituovaného derivátu kyseliny uhličitě obecného vzorce VI



kde R znamená skupinu $-NR^2-$, atom kyslíku nebo atom síry a Q' znamená v závislosti na použitém derivátu kyseliny uhličitě atom chloru, ethoxy skupinu, isobutoxy skupinu, benzotriazol-1-oxyskupinu nebo 1-imidazolylovou skupinu.

Reakce těchto derivátů - v případě, že Y představuje přímou vazbu, se sloučeninou $R^2R^3N-C(=NR^2)-NR^2H$ popřípadě $R^2-C(=NR^2)-NR^2H$ nebo v případě, že Y znamená skupinu $-NR^2-$, se sloučeninou $R^2R^3N-C(=NR^2)-NR^2-NR^2H$ popřípadě $R^2-C(=NR^2)-NR^2-NR^2H$ nebo s mono- nebo polycykly obsahujícími systémy typu



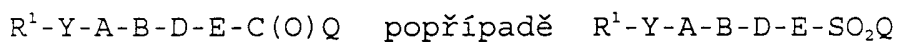
se provádí jak je popsáno výše při přípravě acylguanidinu nebo jeho derivátů.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých F znamená skupinu $-R^2N-C(O)-NR^2-$ nebo $-R^2N-C(S)-NR^2-$, se připraví například tak, že se sloučenina obecného vzorce VII



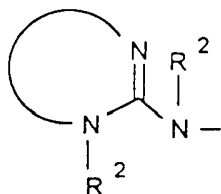
podrobí reakci s isokyanátem $OCN-G$ nebo isothiokyanátem $SCN-G$ za použití postupů známých z literatury.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých F představuje skupinu $-C(O)NR^2-$, $-SO_2NR^2-$ nebo $-C(O)O-$, lze získat například reakcí sloučeniny



kde Q představuje snadno nukleofilní substituční nahraditelnou odštěpitelnou skupinu, jako například hydroxyskupinu, atom chloru, methoxyskupinu atd., se sloučeninou HR^2N-G popřípadě $HO-G$, pomocí postupů popsáných v literatuře.

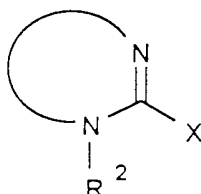
Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých Y představuje vazbu a zbytek R^1-A- obsahuje mono- nebo polycykly typu



lze připravit například tak, že se sloučenina obecného vzorce VIII

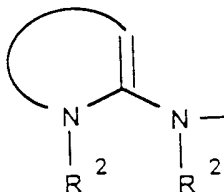


podrobí reakci s mono- nebo polycyklem typu

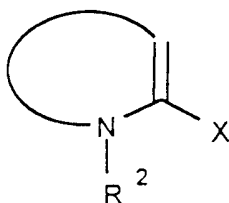


kde X znamená nukleofilní substitucí nahraditelnou odštěpitelnou skupinu, jako je například atom halogenu, skupina SH, SCH₃, SOCH₃, SO₂CH₃, nebo HN-NO₂, pomocí postupů známých z literatury (viz například A. F. McKay a kol., J. Med. Chem. 6 (1963) 587, M. N. Buchman a kol., J. Am. Chem. Soc. 71 (1949), 766, F. Jung a kol., J. Med. Chem. 34 (1991) 1110 nebo G. Sorba a kol., Eur. J. Med. Chem. 21 (1986), 391).

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých Y představuje vazbu a zbytek R¹A- obsahuje mono- nebo polycykly typu



lze připravit například tak, že se sloučenina obecného vzorce VIII podrobí reakci se sloučeninou typu



kde X znamená odštěpitelnou skupinu, jako například skupinu -SCH₃, pomocí postupů známých z literatury (srov. například T. Hiroki a kol., Synthesis (1984) 703 nebo M. Purkayastha a kol., Indian J. Chem. Sect. B 30 (1991) 646).

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých D představuje skupinu $-C\equiv C-$, lze připravit například tak, že se sloučenina obecného vzorce IX



ve kterém X představuje atom jodu nebo bromu, podrobí palladiem katalyzované reakci se sloučeninou typu $R^1-Y-A-B-C\equiv CH$, jak popsali například A. Arcadi a kol., Tetrahedron Lett. 1993, 34, 2813 nebo E. C. Taylor a kol., J. Org. Chem. 1990, 55, 3222.

Analogicky lze sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých F představuje skupinu $-C\equiv C-$, připravit například spojením sloučeniny obecného vzorce X



ve kterém X představuje atom jodu nebo bromu, se sloučeninou typu $HC\equiv C-G$, pomocí palladiem katalyzované reakce.

Způsoby přípravy známé z literatury jsou popsány například v práci J. March, Advanced Organic Chemistry, třetí vydání (John Wiley and Sons, 1985).

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné soli lze podávat jako léčiva zvířatům, zvláště savcům a obzvláště lidem, a to jako takové, v jejich vzájemných směsích nebo ve formě farmaceutických přípravků, které lze používat enterálně nebo parenterálně, a které obsahují jako účinnou složku účinnou dávku alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli, kromě obvyklých farmaceuticky nezávadných nosných a pomocných látek. Tyto přípravky obsahují obvykle zhruba 0,5 až 90 % hmot. terapeuticky účinné sloučeniny.

Léčiva lze podávat orálně, například ve formě pilulek, tablet, potahovaných tablet, dražé, granulí, tvrdých a měkkých želatinových kapslí, roztoků, sirupů, emulzí, suspenzí nebo aerosolových směsí. Lze je však podávat rovněž

rektálně, například ve formě čípků, nebo parenterálně, například ve formě injekčních nebo infuzních roztoků, mikrokapslí nebo tyčinek, perkutánně, například ve formě mastí nebo tinktur, nebo nasálně, například ve formě nosních sprayů.

Příprava farmaceutických preparátů se provádí o sobě známým způsobem, přičemž se používají farmaceuticky inertní anorganické a organické nosné látky. Pro přípravu pilulek, tablet, dražé a tvrdých želatinových kapslí lze použít například laktosu, kukuřičný škrob nebo jeho deriváty, mastek, kyselinu stearovou nebo její soli atd. Nosnými látkami pro měkké želatinové kapsle a čípky jsou například tuky, vosky, polotuhé a tekuté polyoly, přírodní nebo ztužené oleje atd. Jako nosné látky pro přípravu roztoků a sirupů jsou vhodné například následující látky: voda, sacharosa, invertní cukr, glukosa, polyoly atd. Jako nosné látky pro přípravu injekčních roztoků jsou vhodné voda, alkoholy, glycerol, polyoly, rostlinné oleje atd. Jako nosné látky pro mikrokapsle, implantáty nebo tyčinky jsou vhodné směsné polymerizáty kyseliny glykolové a kyseliny mléčné.

Farmaceutické preparáty mohou kromě účinných látek a nosných látek obsahovat ještě pomocné látky, jako například plnidla, nadouvadla, pojidla, mazadla, smáčedla, stabilizátory, emulgátory, konzervační činidla, sladidla, barviva, činidla upravující chuť nebo aromatická činidla, zahušťovadla, ředidla, pufrační látky, dále rozpouštědla nebo solubilizační přísady nebo činidla pro dosažení pozvolného uvolňování účinné látky, jakož i soli pro změnu osmotického tlaku, činidla tvořící povlaky nebo antioxidační činidla. Mohou rovněž obsahovat dvě nebo více sloučenin obecného vzorce I nebo jejich fyziologicky přijatelných solí, a dále kromě alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I ještě jednu nebo více dalších terapeuticky účinných látek.

Dávka se může pohybovat v širokém rozmezí a je ji třeba v každém jednotlivém případě přizpůsobit individuálním

okolnostem. Při orálním podání činí denní dávka pro dosažení účinných výsledků obecně 0,01 až 50 mg/kg, zvláště 0,1 až 5 mg/kg, obzvláště 0,3 až 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti, při intravenózní aplikaci činí denní dávka obecně zhruba 0,01 až 100 mg/kg, zejména 0,05 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti. Denní dávku lze, zvláště při aplikaci větších množství, rozdělit na více částečných dávek, například na 2, 3 nebo 4 částečné dávky. Popřípadě může být potřebné, vždy podle individuálního chování, odchýlit se od uvedených denních dávek směrem nahoru nebo dolů.

Inhibici resorpce kostí pomocí sloučenin podle vynálezu lze stanovit například pomocí testu osteoklastové resorpce ("PIT-testu"), například analogicky jako ve WO 95/32710. Testovací metody, jimiž lze stanovit antagonistické působení sloučenin podle vynálezu na receptor vitronektinu $\alpha_v\beta_3$, jsou popsány níže.

Testovací metoda 1:

Inhibice vazby lidského vitronektinu (Vn) na lidský receptor vitronektinu (VnR) $\alpha_v\beta_3$: ELISA-test

1. Čištění lidského vitronektinu

Lidský vitronektin se izoluje z lidské plazmy a vyčistí se pomocí afinitní chromatografie způsobem, který popsali Yatohyo a kol., Cell Structure and Function, 1988, 23, 281 - 292.

2. Čištění lidského receptoru vitronektinu ($\alpha_v\beta_3$)

Lidský receptor vitronektinu se získá z lidské placenty způsobem, který popsali Pytela a kol., Methods Enzymol. 1987, 144, 475. Lidský receptor vitronektinu $\alpha_v\beta_3$ lze získat rovněž z některých buněčných linií (například z buněk 293, lidské embryonální linie ledvinových buněk),

které byly kotransfektovány DNA-sekvencemi pro obě podjednotky α_v a β_3 receptoru vitronektinu. Tyto podjednotky se extrahují oktylglykosidem a poté se podrobí chromatografii na Concanavalinu A, heparin-sefarose a S-300.

3. Monoklonální protilátky

Myší monoklonální protilátky specifické pro podjednotku β_3 receptoru vitronektinu se připraví způsobem, který popsali Newman a kol., Blood, 1985, 227 - 232 nebo pomocí podobného postupu. Králičí konjugát Fab 2 protimyší Fc na křenové peroxidase (protimyší Fc HRP) se získá od firmy Pel Freeze (katalogové číslo 715 305-1).

4. ELISA-test

Mikrotitrační desky Nunc Maxisorb s 96 jamkami se přes noc při teplotě 4° C potáhnou roztokem lidského vitronektinu (0,002 mg/ml, 0,05 ml na jamku) ve fosfátem pufovaném roztoku chloridu sodného (PBS). Desky se dvakrát omyjí PBS s 0,05 % povrchově aktivního činidla Tween 20 a blokují inkubací po dobu 60 minut albuminem hovězího séra (BSA, 0,5%, jakostní třída RIA nebo lepší) ve směsi obsahující 50 mM tris(hydroxymethyl)aminomethan-hydrochloridu (Tris-HCl), 100 mM chloridu sodného, 1 mM chloridu hořečnatého, 1 mM chloridu vápenatého a 1 mM chloridu manganatého, o pH 7. Připraví se roztoky známých inhibitorů a testovaných látek v koncentracích 2×10^{-12} až 2×10^{-6} mol/l v testovacím pufru (který tvoří albumin hovězího séra (BSA, 0,5%, jakostní třída RIA nebo lepší) ve směsi obsahující 50 mM tris(hydroxymethyl)aminomethan-hydrochloridu (Tris-HCl), 100 mM chloridu sodného, 1 mM chloridu hořečnatého, 1 mM chloridu vápenatého a 1 mM

chloridu manganatého, pH 7). Blokované desky se vyprázdní a do každé jamky se přidá vždy 0,025 ml výše uvedeného roztoku, který obsahuje známý inhibitor nebo testovanou látku v definované koncentraci (2×10^{-12} až 2×10^{-6} mol/l). Do každé jamky desky se pipetuje 0,025 ml roztoku receptoru vitronektinu v testovacím pufru o koncentraci 0,03 mg/ml a deska se inkubuje na třepačce po dobu 60 - 180 minut při teplotě místnosti. Mezitím se připraví roztok (6 ml na desku) myších monoklonálních protilátek specifických pro podjednotku β_3 receptoru vitronektinu v testovacím pufru v koncentraci 0,0015 mg/ml. K tomuto roztoku se přidá druhá králičí protilátka (0,001 ml zásobního roztoku na 6 ml roztoku myších monoklonálních protilátek proti β_3), kterou je protimyší protilátkový konjugát Fc HRP, a tato směs myších protilátek proti β_3 a králičího protimyšího protilátkového konjugátu Fc HRP se nechá inkubovat po dobu inkubace receptoru s inhibitorem.

Testovací desky se čtyřikrát omyjí roztokem PBS, který obsahuje 0,05 % povrchově aktivního činidla Tween 20 a do každé jamky desky se pipetuje vždy 0,05 ml na jamku protilátkové směsi, a desky se nechají inkubovat po dobu 60 - 180 minut. Desky se čtyřikrát omyjí roztokem PBS, který obsahuje 0,05 % povrchově aktivního činidla Tween 20 a poté se vyvinou přidáním roztoku PBS, který obsahuje 0,67 mg/ml o-fenylendiaminu a 0,012 % peroxidu vodíku, v množství 0,05 ml na jamku. Alternativně je zde možné použít o-fenylendiamin v pufru o pH 5, který obsahuje 50 mM fosforečnanu sodného a 0,22 mM kyseliny citronové. Vyvíjení barvy se zastaví přidáním 1N kyseliny sírové v množství 0,05 ml na jamku. Změří se absorpce pro každou jamku při 492 - 405 nm a údaje se vyhodnotí standardními způsoby.

Testovací metoda 2:

Inhibice vazby kistrinu na lidský receptor vitronektinu (VnR) $\alpha_v\beta_3$: ELISA-test (testovací metoda 2 je v tabulce uvádějící výsledky testů zkrácena "Kistrin/VnR")

1. Čištění kistrinu

Kistrin se vyčistí pomocí způsobů, které popsali 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. Čištění lidského receptoru vitronektinu ($\alpha_v\beta_3$) - viz testovací metoda 1.

3. Monoklonální protilátky - viz testovací metoda 1.

4. ELISA-test

Schopnost látek inhibovat vazbu kistrinu na receptor vitronektinu lze zjistit pomocí ELISA-testu. Za tímto účelem se mikrotitrační desky Nunc s 96 jamkami potáhnou roztokem kistrinu o koncentraci 0,002 mg/ml, způsobem který popsali Dennis a kol. v PROTEINS: Structure, Function and Genetics 1993, 15, 312 - 321. ELISA-test se dále experimentálně provádí jak je popsáno pod bodem 4 u testovací metody 1.

Testovací metoda 3:

Inhibice vazby buněk 293 transfektovaných $\alpha_v\beta_3$ na lidský vitronektin

Buněčný test

Buňky 293, což jsou buňky lidské embryonální linie

ledvinových buněk, které jsou kontraselektovány sekvencemi DNA pro podjednotky α_v a β_3 receptoru vitronektinu $\alpha_v\beta_3$, se selektují pomocí metody FACS podle hlediska vysoké úrovně exprese (více než 500000 receptorů $\alpha_v\beta_3$ na buňku). Vybrané buňky se kultivují a znovu se vyselektují pomocí FACS, čímž se získá stabilní buněčná linie (15 D) s úrovní exprese více než 1000000 kopií $\alpha_v\beta_3$ na buňku.

Deska pro tkáňové kultury Limbro s 96 jamkami s plochým dnem se přes noc při teplotě 4° C potahuje lidským vitronektinem (0,01 mg/ml, 0,05 ml na jamku) ve fosfátem pufovaném roztoku chloridu sodného (PBS) a poté se blokuje 0,5% albuminem hovězího séra (BSA). Připraví se roztoky testovaných látek v koncentracích 10^{-10} až 2×10^{-3} mol/l v médiu DMEM (Dulbeccem modifikované Eaglovo medium) obsahujícím glukosu a do jamek desky se přidá vždy 0,05 ml roztoku na jamku. V médiu DMEM obsahujícím glukosu se suspendují buňky, které exprimují vysoké množství $\alpha_v\beta_3$ (například buňky 15 D) a koncentrace suspenze se upraví na 25000 buněk na 0,05 ml média. Do každé jamky se přidá 0,05 ml této suspenze buněk a deska se inkubuje při teplotě 37° C po dobu 90 minut. Deska se třikrát omyje teplým PBS pro odstranění nenavázaných buněk. Navázané buňky se lyzují v citrátovém pufru (25mmol, pH 5,0), který obsahuje 0,25 % činidla Triton X-100. Poté se přidá substrát pro hexosamidazu p-nitrofenyl-N-acetyl- β -D-glukosaminid a deska se inkubuje po dobu 90 minut při teplotě 37° C. Reakce se zastaví přidáním směsi glycinu (50 mmol) a kyseliny ethylendiamintetraoctové (EDTA; 5 mmol) v pufru o pH 10,4 a změří se absorpce pro každou jamku při 405 - 650 nm. Údaje se vyhodnotí standardními způsoby.

Získají se následující výsledky:

	Kistrin/VnR; IC ₅₀ v μ mol
sloučenina z příkladu 1	0,03

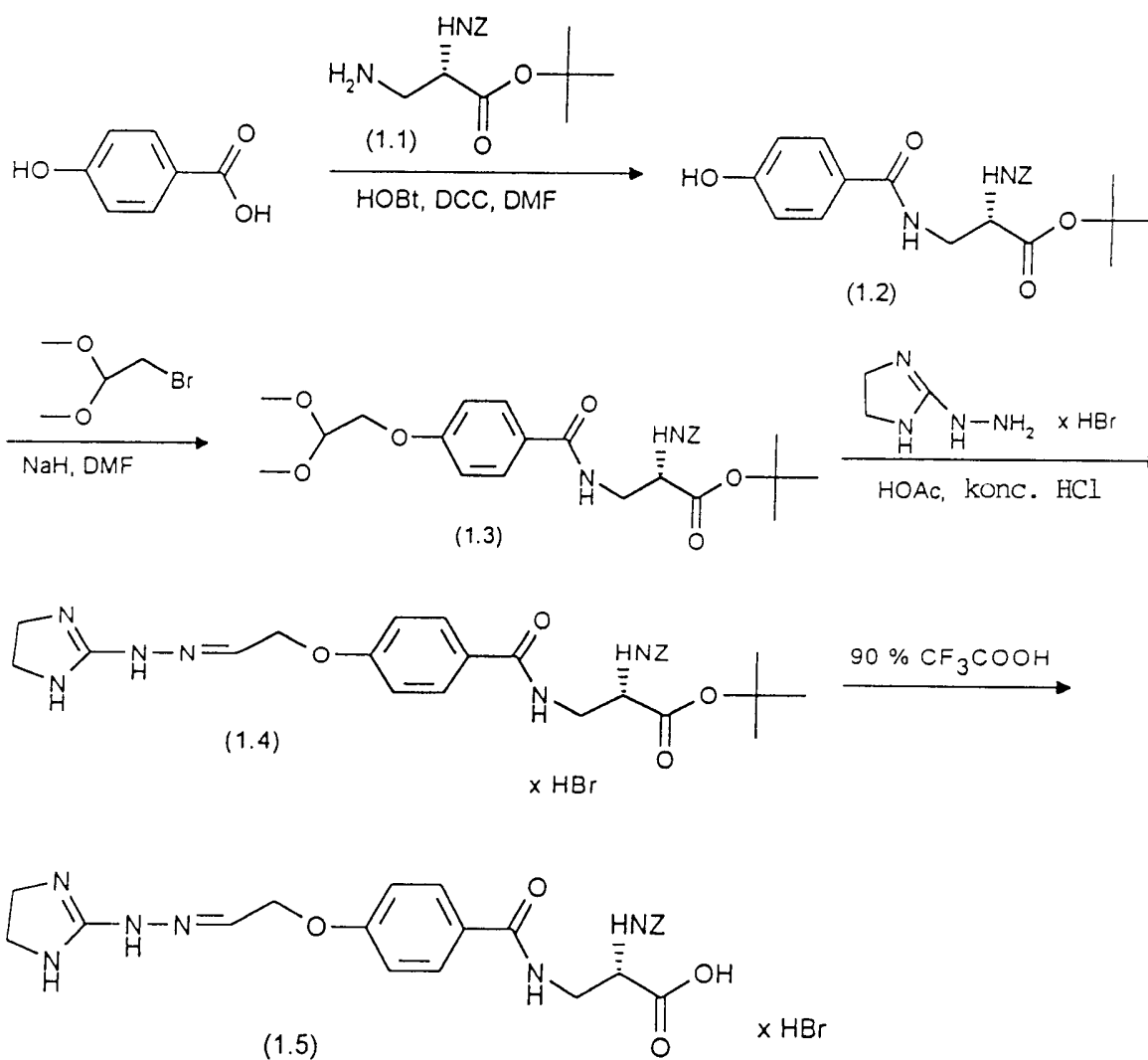
Příklady provedení vynálezu

Produkty jsou charakterizovány pomocí hmotových spekter nebo/a NMR-spekter.

Příklad 1

4-[2-(N-imidazolin-2-yl)hydrazonoethoxy]benzoyl-(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-β-alanin-hydrobromid

Syntéza probíhá podle následujícího reakčního postupu:



V tomto schématu HOBt znamená 1-hydroxybenzotriazol, DCC znamená dicyklohexylkarbodiimid, DMF znamená dimethylformamid, Z je benzyloxykarbonyl a HOAc je kyselina octová.

1a) Terc.butylester (2S)-3-amino-2-benzyloxykarbonylamino-propionové kyseliny (sloučenina 1.1)

10 g (42 mmol) (2S)-3-amino-2-benzyloxykarbonylamino-propionové kyseliny se ve směsi 100 ml dioxanu, 100 ml isobutylenu a 8 ml koncentrované kyseliny sírové třepe v autoklávu po dobu 3 dnů v atmosféře dusíku za tlaku 2 MPa. Nadbytečný isobutyleen se vyfouká a ke zbylému roztoku se přidá 150 ml diethyletheru a 150 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Fáze se rozdělí a vodná fáze se dvakrát extrahuje vždy 100 ml diethyletheru. Smíchané organické fáze se promyjí dvakrát vždy 100 ml vody a vysuší se nad síranem sodným. Po odstranění rozpouštědla ve vakuu se získá sloučenina 1.1 ve formě světle žlutého oleje.

1b) Terc.butylester 4-hydroxybenzoyl-(2S)-2-benzyloxykarbonylamino- β -alaninu (sloučenina 1.2)

1,41 g (10,2 mmol) 4-hydroxybenzoové kyseliny a 3 g (10,2 mmol) sloučeniny 1.1 se suspenduje ve 25 ml dimethylformamidu. Přidá se 1,38 g (10,2 mmol) 1-hydroxybenzotriazolu (HOBt) a při teplotě 0° C se přidá dicyklohexylkarbodiimid (DCCI). Směs se míchá po dobu 1 hodiny při teplotě 0° C a nechá se stát přes noc při teplotě místnosti. Po zfiltrování se rozpouštěxlo odstraní ve vakuu a zbytek se podrobí středotlaké kapalinové chromatografii (MPLC) na silikagelu za použití směsi heptanu a ethylacetátu v poměru 1 : 1 jako elučního činidla.

Získá se sloučenina 1.2 ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 69° C.

1c) Terc.butylester 4-(2,2-dimethoxyethyloxy)benzoyl-(2S)-
-2-benzyloxykarbonylamino- β -alaninu (sloučenina 1.3)

K suspenzi 176 mg 55% suspenze natriumhydridu v oleji (4,07 mmol natriumhydridu) v 10 ml absolutního dimethylformamidu se přidá 1,8 g (4,34 mmol) sloučeniny 1.2 a směs se míchá až do doby, kdy se přestane vyvíjet vodík (zhruba 30 minut). Poté se přidá 620 mg (3,7 mmol) bromacetaldehyd-dimethylacetolu a směs se zahřívá po dobu 8 hodin na teplotu 50° C a po dobu 2 hodin na teplotu 70° C. Po novém přidání 18 mg suspenze natriumhydridu v oleji (0,41 mmol natriumhydridu) se směs zahřívá po dobu dalších 4 hodin na teplotu 70° C. Reakční směs se nechá stát přes noc, poté se odpaří na rotační odparce a zbytek se rozdělí mezi vodu a dichlormethan. Organická fáze se oddělí, vysuší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek se podrobí středotlaké kapalinové chromatografii (MPLC) na silikagelu za použití směsi heptanu a ethylacetátu jako elučního činidla.

Získá se sloučenina 1.3 ve formě bezbarvé pevné látky o teplotě tání 115° C.

1d) Hydrobromid terc.butylesteru 4-[2-N-(imidazolin-2-yl)-
hydrazonoethyloxy]benzoyl-(2S)-2-benzyloxykarbonyl-
amino- β -alaninu (sloučenina 1.4)

150 mg (0,3 mmol) sloučeniny 1.3 a 54 mg (0,3 mmol) 2-hydrazino-2-imidazolin-hydrobromidu se rozpustí ve 3 ml koncentrované kyseliny octové a přidá se 1 kapka koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Po 5 hodinách při teplotě místnosti se reakční směs vylije do diethyletheru. Sraženina se odstředí, rozetře se s diethyletherem a znovu se odstředí a zbytek vzniklý vysušením ve vakuu se přímo přemění na sloučeninu 1.5 (viz stupeň 1e)).

1e) Hydrobromid 4-[2-N-(imidazolin-2-yl)hydrazono-
ethyloxy]benzoyl-(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-
-β-alaninu (sloučenina 1.5)

K surovému produktu 1.4 ze stupně 1d) se přidá 90% kyselina trifluoroctová. Po 1 hodině při teplotě místnosti se kyselina trifluoroctová odstraní ve vakuu a zbytek se vykryštaluje ze směsi vody, n-butanolu a kyseliny octové v poměru 43 : 4,3 : 3,5. Získá se sloučenina 1.5 ve formě bezbarvé pevné látky, tající za rozkladu při teplotě 219° C.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Iminoderiváty obecného vzorce I



ve kterém

- A představuje přímou vazbu, alkandiylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, skupinu $-NR^2-N=CR^2-$, $-NR^2-C(O)-NR^2-$, $-NR^2-C(O)O-$, $-NR^2-C(O)S-$, $-NR^2-C(S)-NR^2-$, $-NR^2-C(S)-O-$, $-NR^2-C(S)-S-$, $-NR^2-S(O)_n-NR^2-$, $-NR^2-S(O)_n-O-$ nebo $-NR^2-S(O)_n-$, cykloalkandiylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku, skupinu $-C\equiv C-$, $-NR^2-C(O)-$ nebo $-C(O)-NR^2-$, skupinu $-arylen-C(O)-NR^2-$ s 5 až 14 atomy uhlíku v arylenové části, atom kyslíku, skupinu $-S(O)_n-$, arylenovou skupinu s 5 až 14 atomy uhlíku, skupinu $-CO-$, skupinu $-arylen-CO-$ s 5 až 14 atomy uhlíku v arylenové části, skupinu $-NR^2-$, $-SO_2-NR^2-$, $-CO_2-$, $-N=CR^2-$, $-R^2C=N-$ nebo $-CR^2=CR^3-$ nebo skupinu $-arylen-S(O)_n-$ s 5 až 14 atomy uhlíku v arylenové části, přičemž tyto skupiny mohou být vždy jednou nebo dvakrát substituovány alkandiylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, jako je tomu například u skupiny $-alkandiyyl-CO-NR^2-alkandiyyl-$ s 1 až 8 atomy uhlíku v každé alkandiylové části, skupiny $-alkandiyyl-CO-NR^2-$ s 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiylové části nebo skupiny $-CO-NR^2-alkandiyyl-$ s 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiylové části,
- B představuje přímou vazbu, alkandiylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, skupinu $-CR^2=CR^3-$ nebo $-C\equiv C-$, přičemž tyto skupiny mohou být vždy jednou nebo dvakrát substituovány alkandiylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku, nebo představuje dvouvazný zbytek pěti- nebo šestičlenného nasyceného nebo nenasyceného kruhu, který může obsahovat 1 nebo 2 atomy dusíku a může být substituován jednou nebo dvakrát alkylovou skupinou s 1

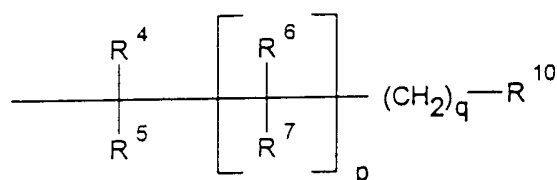
až 6 atomů uhlíku, nebo kyslíkem nebo sírou, navázanými dvojnou vazbou,

D znamená přímou vazbu, alkandiylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, skupinu -O-, -NR²-, -CO-NR²-, -NR²-CO-, -NR²-C(O)-NR²-, -NR²-C(S)-NR²-, -OC(O)-, -C(O)O-, -CO-, -CS-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂-NR²-, -NR²-S(O)-, -NR²-S(O)₂-, -S-, -CR²=CR³-, -C≡C-, -NR²-N=CR²-, -N=CR²-, -R²C=N- nebo -CH(OH)-, přičemž tyto skupiny mohou být vždy jednou nebo dvakrát substituovány alkandiylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku,

E představuje zbytek šestičlenného aromatického kruhového systému, který popřípadě obsahuje až 4 atomy dusíku, a popřípadě je substituován jedním až čtyřmi stejnými nebo rozdílnými zbytky vybranými ze skupiny zahrnující zbytky R², R³, atom fluoru, chloru, bromu a jodu, nitroskupinu a hydroxyskupinu,

F má význam definovaný v případě symbolu D,

G znamená skupinu



Y znamená přímou vazbu nebo skupinu -NR²-,

R¹ představuje skupinu R²-C(=NR²)-NR²-, R²R³N-C(=NR²)-, R²R³N-C(=NR²)-NR²-, nebo čtyř- až desetičlenný mono- nebo polycyklický aromatický nebo nearomatický kruhový systém, který může popřípadě obsahovat 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru, a popřípadě může být jednou nebo vícekrát substituován substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího skupiny R¹², R¹³, R¹⁴ a R¹⁵,

symboly R² a R³ nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku,

alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, která je popřípadě jednou nebo vícekrát substituována fluorem, cykloalkylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylalkandiylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiylové části, arylovou skupinu s 5 až 14 atomy uhlíku, arylalkandiylovou skupinu s 5 až 14 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiylové části, aminoskupinu, skupinu $(R^3O)R^8NR^9$, R^8OR^9 , $R^8OC(O)R^9$, R^8 -arylen- R^9 s 5 až 14 atomy uhlíku v arylenové části, $R^8R^8NR^9$, HO-alkandiylo- NR^8R^9 s 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiylové části, $R^8R^8NC(O)R^9$, $R^8C(O)NR^8R^9$, $R^8C(O)R^9$, $R^8R^8N-C(=NR^8)-$, $R^8R^8N-C(=NR^8)-NR^8$ - nebo alkylkarbonyloxyalkandiyloxykarbonylovou skupinu s 1 až 18 atomy uhlíku v alkylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkandiyloxylové části,

symboly R^4 , R^5 , R^6 a R^7 nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, atom fluoru, hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylalkandiylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiylové části, nebo skupinu R^8OR^9 , R^8SR^9 , $R^8CO_2R^9$, $R^8OC(O)R^9$, R^8 -arylen- R^9 s 5 až 14 atomy uhlíku v arylenové části, $R^8N(R^2)R^9$, $R^8R^8NR^9$, $R^8N(R^2)C(O)OR^9$, $R^8S(O)_nN(R^2)R^9$, $R^8OC(O)N(R^2)R^9$, $R^8C(O)N(R^2)R^9$, $R^8N(R^2)C(O)N(R^2)R^9$, $R^8N(R^2)S(O)_nN(R^2)R^9$, $R^8S(O)_nR^9$, $R^8SC(O)N(R^2)R^9$, $R^8C(O)R^9$, $R^8N(R^2)C(O)R^9$ nebo $R^8N(R^2)S(O)_nR^9$,

R^8 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylalkandiylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiylové části, arylovou skupinu s 5 až 14 atomy uhlíku nebo arylalkandiylovou skupinu s 5 až 14 atomy

uhlíku v arylové části a 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiylové části, přičemž alkylové zbytky mohou být jednou nebo vícekrát substituovány fluorem,

R⁹ představuje přímou vazbu nebo alkandiylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,

R¹⁰ znamená skupinu C(O)R¹¹, C(S)R¹¹, S(O)_nR¹¹, P(O)(R¹¹)_n nebo zbytek čtyř- až osmičlenného, nasyceného nebo nenasyceného heterocyklu, který obsahuje 1, 2, 3 nebo 4 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru,

R¹¹ představuje hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, arylalkandiyloxyskupinu s 5 až 14 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiyloxylové části, aryloxyskupinu s 5 až 14 atomy uhlíku, alkyلكarboxyloxyalkandiyloxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkandiyloxylové části, arylalkandiyلكarboxyloxyalkandiyloxyskupinu s 5 až 14 atomy uhlíku v arylové části, 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkandiyloxylové části, aminoskupinu, mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v každé alkylové části, arylalkandiyلaminoskupinu s 5 až 14 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiylové části, dialkylaminokarbonylmethylenoxyskupinu s 1 až 8 atomy uhlíku v každé alkylové části, aryldialkylaminokarbonylmethylenoxyskupinu s 5 až 14 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 8 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo arylaminoskupinu s 5 až 14 atomy uhlíku, nebo zbytek L- nebo D-aminokyseliny,

symboly R¹², R¹³, R¹⁴ a R¹⁵ nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, která je popřípadě jednou nebo vícekrát substituována fluorem, cykloalkylovou skupinu se 3 až 12 atomy

uhlíku, cykloalkylalkandiylovou skupinu se 3 až 12 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiylové části, arylovou skupinu s 5 až 14 atomy uhlíku, arylalkandiylovou skupinu s 5 až 14 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiylové části, aminoskupinu, skupinu $(R^8O)R^8NR^9$, R^8OR^9 , $R^8OC(O)R^9$, $R^8R^8NR^9$, R^8 -arylen- R^9 s 5 až 14 atomy uhlíku v arylenové části, HO-alkandiylo-N(R^2) R^9 s 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiylové části, $R^8N(R^2)C(O)R^9$, $R^8C(O)N(R^2)R^9$, $R^8C(O)R^9$, $R^2R^3N-C(=NR^2)-NR^2-$, $R^2R^3N-C(=NR^2)-$, $=O$ nebo $=S$,

n má hodnotu 1 nebo 2, a

symboly \underline{p} a \underline{q} mají nezávisle na sobě vždy hodnotu 0 nebo 1,

ve všech jejich stereoizomerních formách a jejich směsích ve všech poměrech,

a jejich fyziologicky přijatelné soli,

přičemž v iminoderivátech obecného vzorce I alespoň jedna ze skupin A, D nebo F představuje skupinu $-NR^2-N=CR^2-$, $-N=CR^2-$ nebo $-R^2C=N-$.

2. Iminoderiváty obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterých

A představuje přímou vazbu, alkandiylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu $-NR^2-N=CR^2-$, $-NR^2-C(O)-NR^2-$, $-NR^2-C(O)O-$, $-NR^2-C(O)S-$, $-NR^2-C(S)-NR^2-$, $-NR^2-C(S)-O-$, $-NR^2-C(S)-S-$, $-NR^2-S(O)_n-NR^2-$, $-NR^2-S(O)_n-O-$ nebo $-NR^2-S(O)_n-$, cykloalkandiylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, skupinu $-C\equiv C-$, $-NR^2-C(O)-$ nebo $-C(O)-NR^2-$, skupinu $-arylen-C(O)-NR^2-$ s 5 až 12 atomy uhlíku v arylenové části, atom kyslíku, skupinu $-S(O)_n-$, arylenovou skupinu s 5 až 12 atomy uhlíku, skupinu $-CO-$, skupinu $-arylen-CO-$ s 5 až 12 atomy uhlíku v arylenové

části, skupinu $-\text{NR}^2-$, $-\text{SO}_2-\text{NR}^2-$, $-\text{CO}_2-$, $-\text{N}=\text{CR}^2-$, $-\text{R}^2\text{C}=\text{N}-$ nebo $-\text{CR}^2=\text{CR}^3-$ nebo skupinu $-\text{arylen-S(O)}_n-$ s 5 až 12 atomy uhlíku v arylenové části, přičemž tyto skupiny mohou být vždy jednou nebo dvakrát substituovány alkandiylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku,

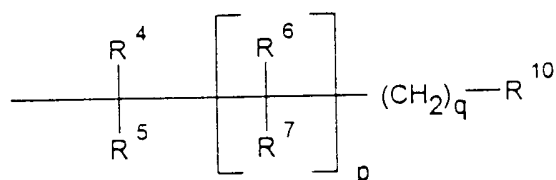
B představuje přímou vazbu, alkandiylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, skupinu $-\text{CR}^2=\text{CR}^3-$ nebo $-\text{C}\equiv\text{C}-$, přičemž tyto skupiny mohou být vždy jednou nebo dvakrát substituovány alkandiylovou skupinou s 1 až 8 atomy uhlíku,

D znamená přímou vazbu, alkandiylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, skupinu $-\text{O}-$, $-\text{NR}^2-$, $-\text{CO}-\text{NR}^2-$, $-\text{NR}^2-\text{CO}-$, $-\text{NR}^2-\text{C(O)}-\text{NR}^2-$, $-\text{NR}^2-\text{C(S)}-\text{NR}^2-$, $-\text{OC(O)}-$, $-\text{C(O)O}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$, $-\text{S(O)}-$, $-\text{S(O)}_2-$, $-\text{S(O)}_2-\text{NR}^2-$, $-\text{NR}^2-\text{S(O)}-$, $-\text{NR}^2-\text{S(O)}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{CR}^2=\text{CR}^3-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{NR}^2-\text{N}=\text{CR}^2-$, $-\text{N}=\text{CR}^2-$ nebo $-\text{R}^2\text{C}=\text{N}-$, přičemž tyto skupiny mohou být vždy jednou nebo dvakrát substituovány alkandiylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,

E představuje zbytek šestičlenného aromatického kruhového systému, který popřípadě obsahuje 1 nebo 2 atomy dusíku, a popřípadě je substituován jedním až třemi stejnými nebo rozdílnými zbytky vybranými ze skupiny zahrnující zbytky R^2 , R^3 , atom fluoru, atom chloru a hydroxyskupinu,

F má význam definovaný v případě symbolu D,

G znamená skupinu



Y znamená přímou vazbu nebo skupinu $-\text{NR}^2-$,

R^1 představuje skupinu $\text{R}^2-\text{C}(=\text{NR}^2)-\text{NR}^3-$, $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}-\text{C}(=\text{NR}^2)-$,

$R^2R^3N-C(=NR^2)-NR^2-$, nebo čtyř- až desetičlenný mono- nebo polycyklický aromatický nebo nearomatický kruhový systém, který může popřípadě obsahovat 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru, a popřípadě může být jednou nebo vícekrát substituován substituenty vybranými ze souboru zahrnujícího skupiny R^{12} , R^{13} , R^{14} a R^{15} ,

symboly R^2 a R^3 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, která je popřípadě jednou nebo vícekrát substituována fluorem, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylalkandiylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkandiylové části, arylovou skupinu s 5 až 12 atomy uhlíku, arylalkandiylovou skupinu s 5 až 12 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkandiylové části, aminoskupinu, skupinu $(R^8O)R^8NR^9$, R^8OR^9 , $R^8OC(O)R^9$, R^8 -arylen- R^9 s 5 až 12 atomy uhlíku v arylenové části, $R^8R^8NR^9$, HO-alkandiyloxy- NR^8R^9 s 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiylové části, $R^8R^8NC(O)R^9$, $R^8C(O)NR^8R^9$, $R^8C(O)R^9$, $R^8R^8N-C(=NR^8)-$, $R^8R^8N-C(=NR^8)-NR^8-$ nebo alkylkarbonyloxyalkandiyloxykarbonylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku v alkylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkandiyloxylové části,

symboly R^4 , R^5 , R^6 a R^7 nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, atom fluoru, hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylalkandiylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiylové části, nebo skupinu R^8OR^9 , R^8SR^9 , $R^8CO_2R^9$, $R^8OC(O)R^9$, R^8 -arylen- R^9 s 5 až 12 atomy uhlíku v arylenové části, $R^8N(R^2)R^9$, $R^8R^8NR^9$, $R^8N(R^2)C(O)OR^9$, $R^8S(O)_nN(R^2)R^9$, $R^8OC(O)N(R^2)R^9$, $R^8C(O)N(R^2)R^9$, $R^8N(R^2)C(O)N(R^2)R^9$, $R^8N(R^2)S(O)_nN(R^2)R^9$,

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

R^8 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylalkandiylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkandiylové části, arylovou skupinu s 5 až 12 atomy uhlíku nebo arylalkandiylovou skupinu s 5 až 12 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkandiylové části, přičemž alkylové zbytky mohou být jednou nebo vícekrát substituovány fluorem,

R^9 představuje přímou vazbu nebo alkandiylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^{10} znamená skupinu $C(O)R^{11}$, $C(S)R^{11}$, $S(O)_nR^{11}$, $P(O)(R^{11})_n$ nebo zbytek čtyř- až osmičlenného, nasyceného nebo nenasyceného heterocyklu, který obsahuje 1, 2, 3 nebo 4 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a síru,

R^{11} představuje hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylalkandiyloxyskupinu s 5 až 12 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkandiyloxylové části, aryloxyskupinu s 5 až 12 atomy uhlíku, alkyلكarboxyloxyalkandiyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkandiyloxylové části, arylalkandiyلكarboxyloxyalkandiyloxyskupinu s 5 až 12 atomy uhlíku v arylové části, 1 až 6 atomy uhlíku v alkandiylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkandiyloxylové části, aminoskupinu, mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části, arylalkandiyلaminoskupinu s 5 až 12 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkandiylové části nebo dialkylaminokarboxyloxyalkandiyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové

části,

symboly R^{12} , R^{13} , R^{14} a R^{15} nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, která je popřípadě jednou nebo vícekrát substituována fluorem, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylalkandiylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkandiylové části, arylovou skupinu s 5 až 12 atomy uhlíku, arylalkandiylovou skupinu s 5 až 12 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkandiylové části, aminoskupinu, skupinu $(R^8O)R^8NR^9$, R^8OR^9 , $R^8OC(O)R^9$, R^8 -arylen- R^9 s 5 až 12 atomy uhlíku v arylenové části, $R^8R^8NR^9$, HO-alkandiylo-N(R^2) R^9 s 1 až 8 atomy uhlíku v alkandiylové části, $R^8N(R^2)C(O)R^9$, $R^8C(O)N(R^2)R^9$, $R^8C(O)R^9$, $R^2R^3N-C(=NR^2)-$, $R^2R^3N-C(=NR^3)-NR^2-$, =O nebo =S,

n má hodnotu 1 nebo 2, a

symboly p a q mají nezávisle na sobě vždy hodnotu 0 nebo 1,

ve všech jejich stereoizomerních formách a jejich směsích ve všech poměrech,

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

3. Iminoderiváty obecného vzorce I podle nároků 1 nebo/a 2, ve kterých

A představuje přímou vazbu, alkandiylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu $-NR^2-N=CR^2-$, $-NR^2-C(O)-$, $-C(O)-NR^2-$, arylenovou skupinu s 5 až 10 atomy uhlíku, skupinu $-CO-$, $-NR^2-$, $-CO_2-$, $-N=CR^2-$, $-R^2C=N-$ nebo $-CR^2=CR^3-$, přičemž tyto skupiny mohou být vždy jednou nebo dvakrát substituovány alkandiylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,

B představuje přímou vazbu, alkandiylovou skupinu s 1 až

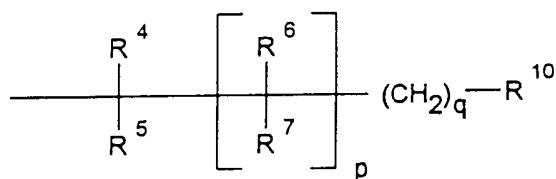
6 atomy uhlíku nebo skupinu $-\text{CR}^2=\text{CR}^3-$, která může být jednou nebo dvakrát substituována alkandiylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,

D znamená přímou vazbu, alkandiylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu $-\text{O}-$, $-\text{NR}^2-$, $-\text{NR}^2-\text{CO}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^2-$, $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^2-$, $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{S})-\text{NR}^2-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CR}^2=\text{CR}^3-$, $-\text{NR}^2-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}=\text{CR}^2-$ nebo $-\text{R}^2\text{C}=\text{N}-$, přičemž tyto skupiny mohou být vždy jednou nebo dvakrát substituovány alkandiylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,

E představuje fenylenovou nebo pyridindiylovou skupinu, která je popřípadě substituována jedním až třemi stejnými nebo rozdílnými zbytky vybranými ze skupiny zahrnující zbytky R^2 a R^3 ,

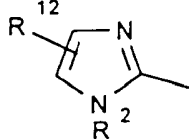
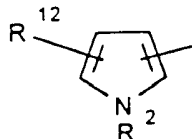
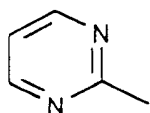
F znamená přímou vazbu, alkandiylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu $-\text{O}-$, $-\text{CO}-\text{NR}^2-$, $-\text{NR}^2-\text{CO}-$, $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^2-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^2-$, $-\text{NR}^2-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{CR}^2=\text{CR}^3-$, nebo $-\text{C}\equiv\text{C}-$, přičemž tyto skupiny mohou být vždy jednou nebo dvakrát substituovány alkandiylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,

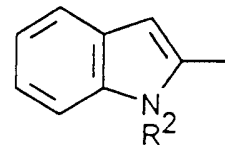
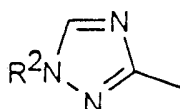
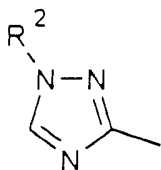
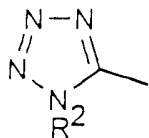
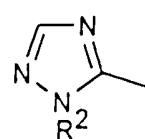
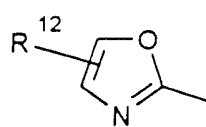
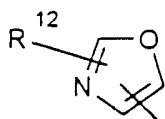
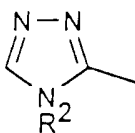
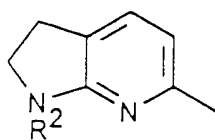
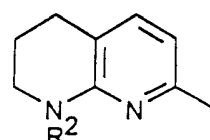
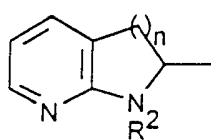
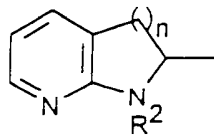
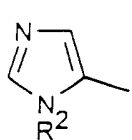
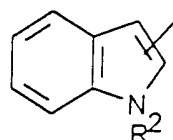
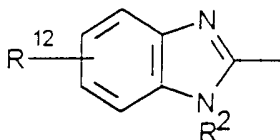
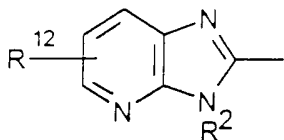
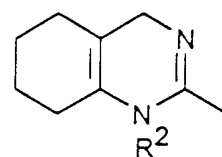
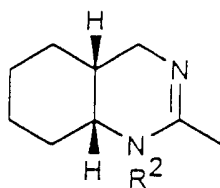
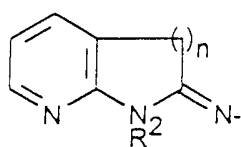
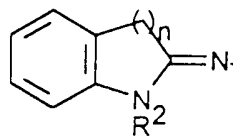
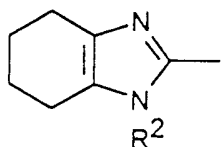
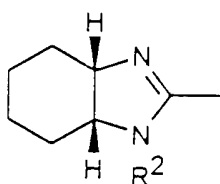
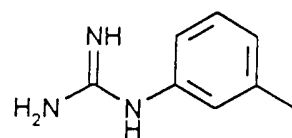
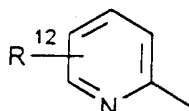
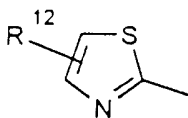
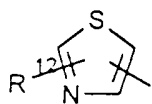
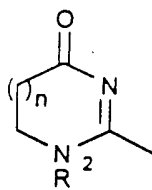
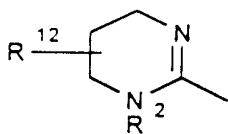
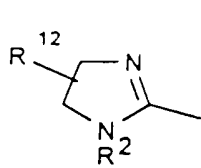
G znamená skupinu



Y znamená přímou vazbu nebo skupinu $-\text{NH}-$,

R^2 je vybrán ze souboru zahrnujícího skupiny $\text{R}^2-\text{C}(=\text{NR}^2)-\text{NR}^2-$, $\text{R}^2\text{R}^3\text{N}-\text{C}(=\text{NR}^2)-$,





symboly R^2 a R^3 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě jednou nebo vícekrát, zejména jednou až šestkrát, substituována fluorem, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkandiylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkandiylové části, arylovou skupinu s 5 až 10 atomy uhlíku, arylalkandiylovou skupinu s 5 až 10 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkandiylové části, aminoskupinu, skupinu R^8OR^9 , $R^8R^8NR^9$, $R^8NHC(O)R^9$, $H_2N-C(=NH)-$ nebo $H_2N-C(=NH)-NH-$,

symboly R^4 , R^5 , R^6 a R^7 nezávisle na sobě představují vždy atom vodíku, atom fluoru, hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkandiylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkandiylové části, nebo skupinu R^8OR^9 , $R^8CO_2R^9$, $R^8OC(O)R^9$, R^8 -arylen- R^9 s 5 až 10 atomy uhlíku v arylenové části, R^8NHR^9 , $R^8R^8NR^9$, $R^8NHC(O)OR^9$, $R^8S(O)_nNHR^9$, $R^8OC(O)NHR^9$, $R^8C(O)NHR^9$, $R^8C(O)R^9$, $R^8NHC(O)NHR^9$, $R^8NHS(O)_nNHR^9$, $R^8NHC(O)R^9$ nebo $R^8NHS(O)_nR^9$,

R^8 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkandiylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkandiylové části, arylovou skupinu s 5 až 10 atomy uhlíku nebo arylalkandiylovou skupinu s 5 až 10 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkandiylové části, přičemž alkylové zbytky mohou být substituovány jedním až šesti atomy fluoru,

R^9 představuje přímou vazbu nebo alkandiylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^{10} znamená skupinu $C(O)R^{11}$,

R^{11} představuje hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylalkandiyloxyskupinu s 5 až 10 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkandiyloxylové části, aryloxyskupinu s 5 až 10 atomy uhlíku, alkyلكarbonyloxyalkandiyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkandiyloxylové části, arylalkandiyلكarbonyloxyalkandiyloxyskupinu s 5 až 10 atomy uhlíku v arylové části, 1 až 4 atomy uhlíku v alkandiylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkandiyloxylové části, aminoskupinu nebo mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části,

R^{12} znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě jednou nebo vícekrát substituována fluorem, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkandiylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkandiylové části, arylovou skupinu s 5 až 10 atomy uhlíku, arylalkandiylovou skupinu s 5 až 10 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkandiylové části, aminoskupinu, skupinu R^8OR^9 , $R^8OC(O)R^9$, R^8 -arylen- R^9 s 5 až 10 atomy uhlíku v arylenové části, $R^8R^9NR^9$, $R^8NHC(O)R^9$, $R^8C(O)NHR^9$, $H_2N-C(=NH)-$, $H_2N-C(=NH)-NH-$ nebo $=O$,

n má hodnotu 1 nebo 2, a

symboly p a q mají nezávisle na sobě vždy hodnotu 0 nebo 1, ve všech jejich stereoizomerních formách a jejich směsích ve všech poměrech, a jejich fyziologicky přijatelné soli.

4. Iminoderiváty obecného vzorce I podle jednoho nebo

několika z nároků 1 až 3, ve kterých

A představuje přímou vazbu, skupinu $-NR^2-N=CR^2-$ nebo $-N=CR^2-$,

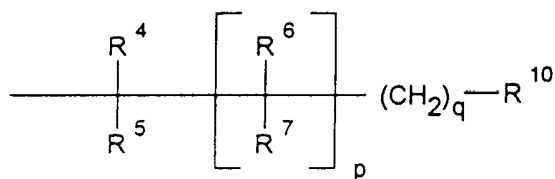
B představuje přímou vazbu nebo alkandiylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

D znamená přímou vazbu, alkandiylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu $-O-$, $-NR^2-$, $-NR^2-CO-$, $-C(O)-NR^2-$, $-NR^2-C(O)-NR^2-$, $-N=CR^2-$ nebo $-R^2C=N-$, přičemž tyto skupiny mohou být vždy jednou nebo dvakrát substituovány alkandiylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,

E představuje fenylenovou nebo pyridindiylovou skupinu, která je popřípadě substituována jedním nebo dvěma zbytky vybranými ze skupiny zahrnující zbytky R^2 a R^3 ,

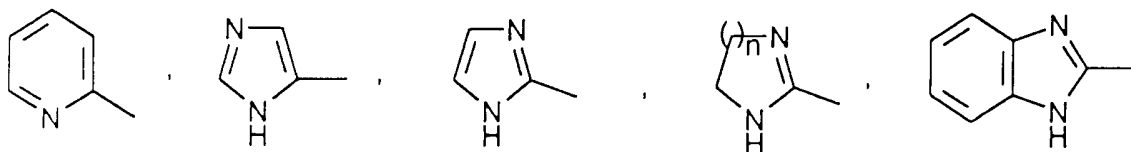
F znamená přímou vazbu, alkandiylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu $-O-$, $-CO-NR^2-$, $-NR^2-CO-$, $-NR^2-C(O)-NR^2-$, $-CR^2=CR^3-$, nebo $-C\equiv C-$, přičemž tyto skupiny mohou být vždy jednou nebo dvakrát substituovány alkandiylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

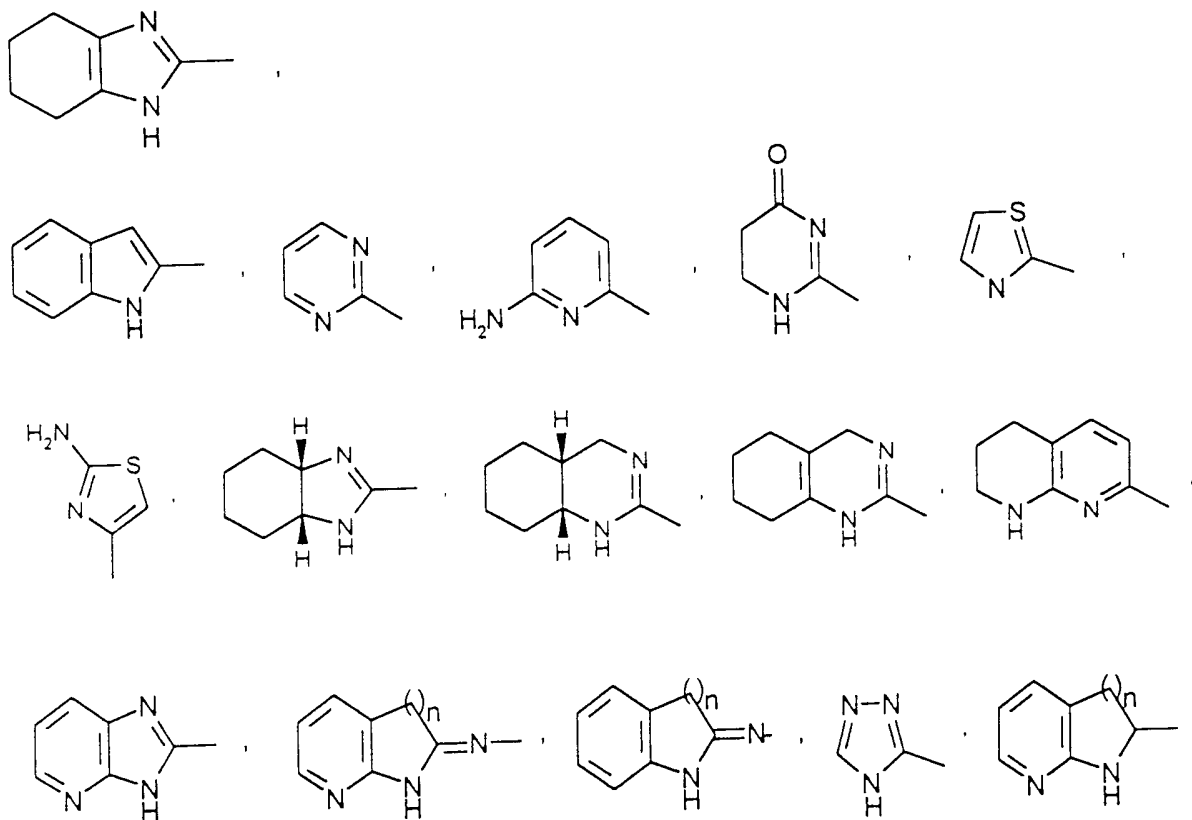
G znamená skupinu



Y znamená přímou vazbu nebo skupinu $-NH-$,

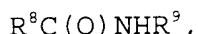
R^1 je vybrán ze souboru zahrnujícího skupiny $R^2R^3N-C(=NR^2)-$,





symboly R^2 a R^3 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, pentafluorethylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu s 5 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkandiylovou skupinu s 5 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 2 atomy uhlíku v alkandiylové části, fenylovou skupinu, benzylovou skupinu, aminoskupinu, skupinu R^8OR^9 , $R^8R^9NR^9$, $R^9NHC(O)R^9$, $H_2N-C(=NH)-$ nebo $H_2N-C(=NH)-NH-$,

symboly R^4 , R^5 , R^6 a R^7 nezávisle na sobě představují vždy atom fluoru, atom fluoru, hydroxylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkandiylovou skupinu s 5 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 6 atomy uhlíku v alkandiylové části, nebo skupinu R^8OR^9 , R^8 -arylen- R^9 s 5 až 10 atomy uhlíku v arylenové části, $R^8R^9NR^9$, $R^8NHC(O)OR^9$, $R^9S(O)_nNHR^9$, $R^8OC(O)NHR^9$ nebo



R^8 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkandiylovou skupinu s 5 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a 1 až 2 atomy uhlíku v alkandiylové části, arylovou skupinu s 5 až 6 atomy uhlíku nebo arylalkandiylovou skupinu s 5 až 6 atomy uhlíku v arylové části a 1 až 2 atomy uhlíku v alkandiylové části,

R^9 představuje přímou vazbu nebo alkandiylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^{10} znamená skupinu $C(O)R^{11}$,

R^{11} představuje hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenoxyskupinu, benzyloxyskupinu, alkylkarbonyloxyalkandiyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části a 1 až 4 atomy uhlíku v alkandiyloxylové části, aminoskupinu nebo mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylové části,

n má hodnotu 1 nebo 2, a

symboly p a q mají nezávisle na sobě vždy hodnotu 0 nebo 1,

ve všech jejich stereoizomerních formách a jejich směsích ve všech poměrech,

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

5. Způsob přípravy iminoderivátu obecného vzorce I podle jednoho nebo několika z nároků 1 až 4, v y z n a - č u j í c í s e t í m , že se spojí dva nebo více fragmentů, které lze retrosynteticky odvodit z obecného vzorce I.

6. Iminoderiváty obecného vzorce I podle jednoho nebo několika z nároků 1 až 4 nebo/a jejich fyziologicky

přijatelné soli pro použití jako léčivo.

7. Iminoderiváty obecného vzorce I podle jednoho nebo několika z nároků 1 až 4 nebo/a jejich fyziologicky přijatelné soli jako inhibitory resorpce kostí způsobované osteoklasty, jako inhibitory růstu nádorů a metastázování nádorů, jako protizánětlivá činidla, k léčení nebo profylaxi kardiovaskulárních onemocnění, k léčení nebo profylaxi nefropatií a retinopatií, nebo jako antagonisté receptoru vitronektinu k léčení a profylaxi onemocnění, která jsou založena na vzájemném působení receptorů vitronektinu a jejich ligandů při interakčních procesech buňka-buňka nebo buňka-matrix.

8. Farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň jeden iminoderivát obecného vzorce I podle jednoho nebo několika z nároků 1 až 4 nebo/a jeho fyziologicky přijatelnou sůl, kromě farmaceuticky nezávadných nosných a pomocných látek.

9. Použití iminoderivátu obecného vzorce I podle jednoho nebo několika z nároků 1 až 4 nebo/a jeho fyziologicky přijatelné soli jako léčiva.

10. Použití iminoderivátu obecného vzorce I podle jednoho nebo několika z nároků 1 až 4 nebo/a jeho fyziologicky přijatelné soli jako inhibitoru resorpce kostí způsobované osteoklasty, jako inhibitoru růstu nádorů a metastázování nádorů, jako protizánětlivého činidla, k léčení nebo profylaxi kardiovaskulárních onemocnění, k léčení nebo profylaxi nefropatií a retinopatií, nebo jako antagonisty receptoru vitronektinu k léčení a profylaxi onemocnění, která jsou založena na vzájemném působení receptorů vitronektinu a jejich ligandů při interakčních procesech buňka-buňka nebo buňka-matrix.