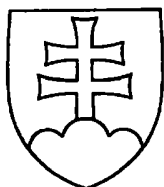


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ  
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 15. 7. 1999  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/093 299  
60/132 884  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 17. 7. 1998  
6. 5. 1999  
(33) Krajina alebo regionálna  
organizácia priority: US, US  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 5. 2. 2002  
Vestník ÚPV SR č.: 2/2002  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky  
v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky  
podľa PCT: PCT/US99/15965  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky  
podľa PCT: WO00/04020

(11), (21) Číslo dokumentu:

46-2001

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

C07D471/08,  
A61K 31/4995,  
A61K 31/551,  
C07D471/18,  
C07D498/18  
/(C07D471/08,  
C07D241:00,  
C07D221:00)  
(C07D471/08,  
C07D243:00,  
C07D221:00)

(71) Prihlasovateľ: AGOURON PHARMACEUTICALS, INC., La Jolla, CA, US;

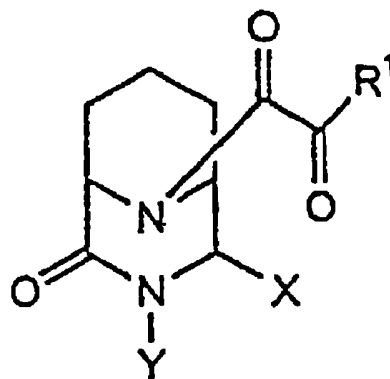
(72) Pôvodca: Katoh Susumu, Takatsuki, Osaka, JP;  
Kawakami Hiroshi, Takatsuki, Osaka, JP;  
Tada Hiroki, Takatsuki, Osaka, JP;  
Linton Maria Angelica, San Diego, CA, US;  
Kalish Vincent, Annapolis, MD, US;  
Tatlock John Howard, Vista, CA, US;  
Villafranca Jesus Ernesto, San Diego, CA, US;

(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

(54) Názov Heterocyklická zlúčenina, spôsob jej výroby, použitie a farmaceutický prostriedok na jej báze

(57) Anotácia:

Je opísaná heterocyklická zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorom substituenty X, Y a R<sup>1</sup> majú špecifický význam uvedený v opise. Ďalej je opísaný spôsob jej výroby a farmaceutický prostriedok na jej báze. Konkrétnejšie, prostriedky zahŕňajú zlúčeniny, ktoré inhibujú peptidyl - prolyl izomerázovú (rotamázovú) enzýmovú aktivitu spojenú s proteínom viažucím FK-506 (FKBP). Zlúčeniny inhibujúce FKBP majú bicyklické [3.3.1], [4.3.1] alebo polycyklické jadro a používajú sa v medicíne, nakoľko pomáhajú stimulovať rast neuritov a zvyšujú nervovú regeneráciu.



(I)

Heterocyklická zlúčenina, spôsob jej výroby, použitie  
a farmaceutický prostriedok na jej báze

### Oblasť techniky

Vynález sa týka určitých heterocyklických zlúčenín, spôsobu ich výroby a použitia a farmaceutických prostriedkov na ich báze. Predovšetkým sa týka spôsobov a zlúčenín na stimuláciu neuritového rastu v nervových bunkách, vedúcich k nervovej regenerácii. Konkrétnejšie, prostriedky zahŕňajú zlúčeniny, ktoré inhibujú peptidyl-prolyl izomerázovú (rotamázovú) enzýmovú aktivitu spojenú s proteínom viažucim FK-506 (FKBP). Spôsoby zahŕňajú ošetrovanie nervových buniek prostriedkami zahŕňajúcimi zlúčeninu inhibujúcu rotamázu. Spôsob podľa vynálezu sa môže použiť na podporu uzdravenia neuronálneho poškodenia spôsobeného chorobou alebo fyzikálnou traumou.

### Doterajší stav techniky

Imunofilíny sú rodinou rozpustných proteínov, ktoré slúžia ako receptory pre dôležité imunosupresívne liečivá, ako sú cyklosporin A, FK-506 a rapamycin. Imunofilín, ktorý sa teší zvláštnemu záujmu je proteín viažuci FK-506 (FKBP). Prehľad úlohy imunofilínov v nervovom systéme uvádza Solomon a kol, "Immunophilins and the Nervous System, Nature Med, 1 (1), 32-37 (1995).

12-kiloDalton proteín viažuci FK-506, FKBP12 viaže FK-506 s vysokou afinitou. Taká väzba sa môže priamo merať pri použití mikrokolorimetrie a rádio-značeného FK-506, napríklad [<sup>3</sup>H]-dihydro-FK-506 (pozri Slekierka a kol., Nature, 341, 755-57 (1989); a U.S. patent č. 5 696135, Steiner a kol.) a 32-[<sup>14</sup>C]-benzoylFK-506 (pozri Harding a kol., Nature, 341, 758-60 (1989)). Väzbová afinita ďalších zlúčenín pre FKBP sa môže určiť priamo

mikrokalorimetriou alebo z kompetitívnych väzbových skúšok pri použití buď tritiovaného alebo  $^{14}\text{C}$ -značeného FK-506, ako opísal Siekierka a kol. alebo Harding a kol.

FKBP12, proteín viažuci FK-506, sa podieľa na radu významných bunkových funkcií. FKBP12 katalyzuje cis-trans izomeráciu peptidyl-prolylových väzieb. Táto peptidyl-prolyl izomérázová enzýmová aktivita je takisto označená ako rotamázová aktivita. Taká aktivita sa ľahko skúša metódami známymi v stave techniky (pozri Fischer a kol. *Biochim Biophys. Acta* 791, 87 (1984); Fischer a kol., *Biomed. Biochim. Acta* 43,1101 (1984); a Fischer a kol., *Nature* 337, 476-478 (1989)). U.S. č. 5192 773 a 5 330 993, Armistead a kol. uvádzajú väzbové afinity FKBP, ktoré boli v súlade s aktivitami mnohých zlúčenín na inhibíciu rotamázy.

FK-506 a zlúčeniny, ktoré viažu FKBP kompetitívne s FKBP stimulujú rast neuritov (axóny) v nervových bunkách (pozri U.S. patent č. 5 696135, Steiner a kol.) Lyons a kol. (*Proc. Natl. Acad. Sci, USA*, 91, 3191-95 (1994)) uvádzajú, že FK-506 spôsobuje zvýšenie alebo zosilnenie účinnosti faktoru nervového rastu (NGF) stimulovaním neuritového rastu v fenochromocytómovej bunkovej línii potkana. Mechanizmus stimulácie takého neuritového rastu spôsobuje 10 až 100 násobok zvýšenia pôsobenia faktoru nervového rastu.

Sila inhibície peptidyl-prolylovej izomérázovej (rotamázovej) enzýmovej aktivity FKBP pomocou FK-506 a zlúčeninami, ktoré kompetitívne inhibujú väzbu FK-506 k FKBP empiricky koreluje s aktivitou stimulácie neuritového rastu. Vzhľadom na blízku koreláciu medzi inhibíciou rotamázy a neurotrofným pôsobením bolo navrhnuté, že rotamáza môže konvertovať proteínový substrát do formy, ktorá podporuje neuronálny rast (pozri U.S. patent č. 5 696135). Napríklad bolo zistené, že FKBP12 tvorí väzbové komplexy s vnútrobunkovými vápnikovými kanálkami - ryanodinový receptor (RyR) a inozitol 1,4,5-trifosfátový receptor ( $\text{IP}_3\text{R}$ ) pomáhajú stabilizovať uvoľňovanie

vápnika (Jayaraman a kol., J. Biol. Chem., 267, 9474-9477 (1992); Cameron a kol., Proc. Natl. Acad. Sci, USA, 92, 1784-1788 (1995)). Ako v prípade RyR, tak v prípade IP<sub>3</sub>R bolo ukázané, že FK-506 a rapamycín sú schopné disociovať FKBP12 z týchto receptorov. V oboch prípadoch stripovanie FKBP12 vedie k zvýšeniu priepustnosti vápnikových kanálikov a znižuje vnútrobunkovú koncentráciu vápniku. Bolo navrhnuté, že tok vápnika môže byť spojovaný so stimuláciou neuritového rastu.

Ďalej, väzbové komplexy FK-506-FKBP sa viažu na kalcineurin, a inhibujú kalcineurin, cytoplazmickú fosfatázu. Fosfatátová aktivita kalcineurinu je nezbytná pre defosforyláciu a následnú translokáciu do jadra nukleárneho faktoru aktivovaných T-buniek (NF-AT) (pozri Flanagan a kol., Nature, 352, 803-807 (1991)). NF-AT je transkripčný faktor, ktorý iniciuje aktiváciu génu interleukin-2, ktorý zasa sprostredkuje proliferáciu T-buniek; tieto stupne sú dôležité pre aktiváciu imunitnej odozvy. Aktivita inhibície kalcineurinu je v súlade s imunosupresívnou aktivitou FK-506 a príbuzných zlúčenín.

Inhibícia kalcineurinu nie je však v súlade so stimuláciou neuritového rastu. Preto sú zlúčeniny, ktoré sú silné inhibítory rotamázy, ale nie silné inhibítory kalcineurinu žiadané, pretože by mohli byť neurotrofné ale nie imunosupresívne.

Také neurotrofné činidlá nájdu použitie pri zvyšovaní neuritového rastu a preto pri podpore neuronálneho rastu a regenerácii rôznych patologických situácií, kde sa má uľahčiť neuronálne uzdravenie, vrátane periférneho nervového poškodenia spôsobeného poranením alebo chorobami, ako je diabetes, poškodenie mozgu spojené s mŕtvicou a pri liečbe nervových chorôb spojených s neurodegeneráciou, vrátane Parkinsonovej choroby, Alzheimerovej choroby a amyotropnej laterálnej sklerózy (ALS). Ďalej, také použitie je výhodné bez sprievodného účinku imunosupresie, pretože dlhodobé používanie

imunosupresív je sprevádzané vedľajšími účinkami, ako je toxickosť obličiek, neurologické deficity a vaskulárna hypertenzia.

Sú známe rôzne inhibítory rotamázovej enzýmovej aktivity, zlúčeniny viažúce FKBP alebo imunomodulačné zlúčeniny. Pozri napríklad U.S patent č. 5 192 773, 5 330 993, 5 516 797, 5 612 350, 5 614 547, 5 622 970, 5 654 332, 5 665 774, 5 696135 a 5 721256. Pozri takisto medzinárodné publikácie WO 96/41609, WO 96/40633 a WO 96/40140.

S ohľadom na rad chorôb, ktoré môžu byť liečené stimuláciou neuritového rastu a relatívne obmedzeného počtu silných známych zlúčenín viažucich FKBP12 a vykazujúcich túto vlastnosť, zostáva potreba pre ďalšie neurotropné zlúčeniny viažúce rotamázu. Také zlúčeniny budú výhodne mať fyzikálne a chemické vlastnosti, ako je biologická dostupnosť, počas života a účinnosť rozširovania na aktívne miesto. S ohľadom na žiadané vlastnosti sú malé organické molekuly preferované pred proteínmi. Také zlúčeniny budú ďalej vykazovať nedostatok signifikantnej imunosupresívnej aktivity.

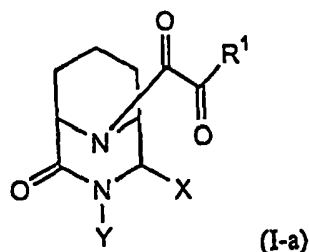
#### Podstata vynálezu

Predmetom predkladaného vynálezu je poskytnutie neurotropných činidiel s malými molekulami. Ďalším predmetom predkladaného vynálezu je poskytnutie zlúčenín, ktoré sa viažu na rotamázu a ktoré sú neimunosupresívne činidlá. Ďalším predmetom predkladaného vynálezu je poskytnutie účinného postupu na prípravu takých zlúčenín a rovnako ich užitočných medziproduktov. Ďalším predmetom predkladaného vynálezu je spôsob (liečenie pacientov majúcich neurologické traumy alebo chorobu ako výsledok alebo spojenie so stavmi, ktoré zahŕňajú (nie však s obmedzením) neuralgiu, muskulárnu dystrofiu, Bellovu parézu, myasténiu gravis, Parkinsonovu chorobu, Alzheimerovu chorobu, násobnú sklerózu, ALS, mŕtvicu a ischémiu spojenú s mŕtvicou,

neuronálnu parapatiu, ďalšie neuronálne degeneratívne choroby, choroby pohybového nervu vrátane poranenia miechy.

Také účinky môžu byť dosiahnuté činidlami viažucimi rotamázu podľa predkladaného vynálezu, ktoré môžu byť použité na stimuláciu rastu a regeneráciu neurónov. Podanie týchto činidiel jedincom vyžadujúcim terapeutickú stimuláciu neuronálneho rastu a regeneráciu poskytuje účinné terapie v rôznych patologických situáciách, kde sa má uľahčiť neuronálne uzdravenie, vrátane poškodenia periférneho nervu spôsobeného poraním alebo chorobou, ako je diabetes, poškodenie mozgu spojené s mŕtvicou a na liečbu neurologických chorôb spojených s neurodegeneráciou, zahŕňajúce Parkinsonovu chorobu, Alzheimerovu chorobu a amyotropnú laterálnu sklerózu.

V jednom všeobecnom rozpracovaní činidla viažuce rotamázu podľa vynálezu zahŕňajú zlúčeniny všeobecného vzorca I-a:



kde  $R^1$  sa zvolí zo súboru, ktorý zahŕňa vodík, substituované a nesubstituované alkylové, alkenylové, arylové,  $C_3-C_8$  cykloalkylové a  $C_5-C_7$  cykloalkenylové skupiny a  $C(R^{11})(R^{12})(R^{13})$ , pričom alkylové a alkenylové skupiny sú prípadne substituované  $C_1-C_4$  alkylom,  $C_2-C_4$  alkenylom,  $C_4-C_6$  cykloalkenylom alebo hydroxy, arylové skupiny sú prípadne substituované halogénom, hydroxylom,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $C_1-C_6$  alkylom,  $C_2-C_6$  alkenylom,  $C_1-C_4$  alkyloxy,  $C_2-C_4$  alkenyloxy, benzyloxy, fenoxi, amino alebo fenylom a cykloalkylové a cykloalkenylové skupiny sú prípadne substituované  $C_1-C_4$  alkylom,  $C_2-C_4$  alkenylom,  $C_1-C_4$  alkyloxy alebo hydroxy a  $R^{11}$  a  $R^{12}$  sú vždy nezávisle nižší alkyl alebo

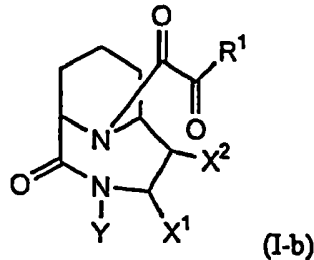
$R^{11}$  a  $R^{12}$  spoločne s atómom, ku ktorému sú viazané tvoria cykloalkyl a  $R^{13}$  je H, OH, nižší alkyl, aryl alebo  $(CH_2)_n-O-W^1$ , kde  $n$  je 0, 1, 2 alebo 3,  $W^1$  je  $R^2$  alebo  $C(O)R^2$  a  $R^2$  je  $C_1-C_3$  alkyl, prípadne substituovaný jednou alebo dvoma metoxyskupinami;

X sa zvolí zo súboru, ktorý zahŕňa vodík, kyano,  $C_1-C_2$  alkyloxy, dimetoxymetyl a kyslík, kde X je kyslík, väzba C-X (tzn. väzba spojujúca X k atómu uhlíka) je dvojná väzba; a

Y sa zvolí zo súboru, ktorý zahŕňa alkyl, alkenyl, a cykloalkyl, kde alkyl, alkenyl a cykloalkylové skupiny môžu byť prípadne substituované v jednej alebo viacerých polohách substituentmi vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, alkoxy, hydroxyalkyl, aryl-oxy, alkenyloxy, hydroxy,  $(CH_2)_p-O-W^2$  a  $(CH_2)_p-N-W^2$ , kde  $p$  je 0, 1 alebo 2 a  $W^2$  je  $R^3$  alebo  $C(O)R^3$ , kde  $R^3$  je alkyl, alkenyl alebo aryl, prípadne substituovaný alkylom, arylom alebo alkoxyskupinou; alebo

X a Y spoločne s heteroatómom dusíka kruhové štruktúry, ku ktorému je Y viazané (ukázané vo vzorci I-a) tvoria 5- až 7-členný nasýtený alebo nenasýtený heterocyklický kruh, prípadne obsahujúci ďalší heteroatóm (tzn. jeden heteroatóm popri zobrazenom atóme dusíka kruhovej štruktúry), vybraného z O a N, pričom 5- až 7- členný nasýtený alebo nenasýtený heterocyklický kruh je prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi vybranými z J, K a L, ktoré sú nezávisle kyslík,  $C_3-C_5$  cykloalkyl alebo  $C_1-C_5$  alkyl, prípadne substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa  $C_3-C_5$  cykloalkyl, metoxy, metoxyfenylyl alebo dimetoxyfenylyl alebo J a K spolu tvoria fenylový kruh, prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa metoxy, trifluórmetyl, trifluórmetyloxy a vhodné substituenty viazané k fenylovému kruhu cez kyslík, dusík, uhlík alebo síru.

V alternatívnom rozpracovaní sa vynález týka zlúčenín všeobecného vzorca I-b



kde  $R^1$  sa zvolí zo súboru, ktorý zahŕňa vodík, substituované a nesubstituované alkylové, alkenylové, arylové,  $C_3-C_8$  cykloalkylové a  $C_5-C_7$  cykloalkenylové skupiny a  $C(R^{11})(R^{12})(R^{13})$ , pričom alkylové a alkenylové skupiny sú prípadne substituované  $C_1-C_4$  alkylom,  $C_2-C_4$  alkenylom,  $C_4-C_6$  cykloalkenylom alebo hydroxy, arylové skupiny sú prípadne substituované halogénom, hydroxylom,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $C_1-C_6$  alkylom,  $C_2-C_6$  alkenylom,  $C_1-C_4$  alkyloxy,  $C_2-C_4$  alkenyloxy, benzyloxy, fenoxi, amino alebo fenylom a cykloalkylové a cykloalkenylové skupiny sú prípadne substituované  $C_1-C_4$  alkylom,  $C_2-C_4$  alkenylom,  $C_1-C_4$  alkyloxy alebo hydroxy a  $R^{11}$  a  $R^{12}$  sú vždy nezávisle nižší alkyl alebo  $R^{11}$  a  $R^{12}$  spoločne s atómom, ku ktorému sú viazané tvoria cykloalkyl a  $R^{13}$  je H, OH, nižší alkyl, aryl alebo  $(CH_2)_n-O-W^1$ , kde n je 0, 1, 2 alebo 3,  $W^1$  je  $R^2$  alebo  $C(O)R^2$  a  $R^2$  je  $C_1-C_3$  alkyl, prípadne substituovaný jednou alebo dvoma metoxyskupinami;

$X^1$  a  $X^2$  sa nezávisle zvolia zo súboru, ktorý zahŕňa vodík, kyano,  $C_1-C_2$  alkyloxy, dimetoxymetyl a kyslík, kde  $X^1$  alebo  $X^2$  sú kyslík, väzba C-X (tzn. väzba spojujúca  $X^1$  alebo  $X^2$  k atómu uhlíka) je dvojná väzba (tzn.  $X^1$  alebo  $X^2$  je =O); alebo  $X^1$  a  $X^2$  spolu tvoria valenčnú väzbu; a

Y sa zvolí zo súboru, ktorý zahŕňa alkyl, alkenyl, a cykloalkyl, kde alkyl, alkenyl a cykloalkylové skupiny môžu byť prípadne substituované v jednej alebo viacerých polohách sub-

stituentmi vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, alkoxy, hydroxyalkyl, aryl-oxy, alkenyloxy, hydroxy,  $(\text{CH}_2)_p\text{-O-W}^2$  a  $(\text{CH}_2)_p\text{-N-W}^2$ , kde  $p$  je 0, 1 alebo 2 a  $\text{W}^2$  je  $\text{R}^3$  alebo  $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ , kde  $\text{R}^3$  je alkyl, alkenyl alebo aryl, prípadne substituovaný alkylom, arylom alebo alkoxy skupinou; alebo

jedno  $\text{X}^1$  a  $\text{X}^2$  v kombinácii s  $\text{Y}$  spoločne s heteroatómom dusíka kruhovej štruktúry, ku ktorému je  $\text{Y}$  viazané (ukázané vo vzorci I-b) tvorí 5- až 7-členný nasýtený alebo nenasýtený heterocyklický kruh, prípadne obsahujúci ďalší heteroatóm (tzn. jeden heteroatóm popri zobrazenom atóme dusíka kruhovej štruktúry), vybraný z  $\text{O}$  a  $\text{N}$ , pričom 5- až 7-členný nasýtený alebo nenasýtený heterocyklický kruh je prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi vybranými z  $\text{J}$ ,  $\text{K}$  a  $\text{L}$ , ktoré sú nezávisle kyslík,  $\text{C}_3\text{-C}_5$  cykloalkyl alebo  $\text{C}_1\text{-C}_5$  alkyl, prípadne substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa  $\text{C}_3\text{-C}_5$  cykloalkyl, metoxy, metoxyfenyl alebo dimetoxyfenyl alebo  $\text{J}$  a  $\text{K}$  spolu tvoria fenylový kruh, prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa metoxy, trifluórmetyl, trifluórmetoxy a vhodné substituenty viazané k fenylovému kruhu cez kyslík, dusík, uhlík alebo síru.

Činidlá inhibujúce rotamázu podľa vynálezu tiež zahŕňajú farmaceuticky prijateľné deriváty takých zlúčenín všeobecného vzorca I-a alebo I-b.

Vynález sa ďalej týka spôsobu liečenia pacientov majúcich neurologické traumy alebo chorobu ako výsledok alebo spojenie so stavmi, ktoré zahŕňajú (nie však s obmedzením) neuralgiu, muskulárnu dystrofiu, Bellovu parézu, myasténiu gravis, Parkinsonovu chorobu, Alzheimerovu chorobu, násobnú sklerózu, ALS, mŕtvicu a ischémiu spojenú s mŕtvicou, neuronálnu parapatiu, ďalšie neuronálne degeneratívne choroby, choroby pohybového nervu vrátane poranenia miechy. Vynález ďalej zahŕňa podanie

pacientovi v prípade potreby takej liečby, terapeuticky účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I-a alebo I-b alebo proliečiva, jej farmaceuticky aktívneho metabolitu alebo jej farmaceuticky prijateľnej (netoxickej) soli. Také spôsoby ďalej zahŕňajú podanie pacientovi prostriedku, obsahujúceho účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca I-a alebo I-b alebo proliečiva, farmaceuticky aktívneho metabolitu alebo farmaceuticky aktívnej soli v kombinácii s farmaceuticky prijateľným nosičom alebo riedidlom alebo terapeuticky účinného množstva neurotropného faktoru vybraného zo súboru, ktorý zahŕňa nervový faktor rastu, inzulínový rastový faktor a jeho aktívne obmedzené deriváty, kyslý a bázický fibroblastový rastový faktor, rastové faktory odvodené od krvných doštičiek, neurotropný faktor odvodený od mozgu, ciliárne neurotropné faktory, neurotropný faktor odvodený od gliálnej bunkovej línie, neurotropin-3 a neurotropin 4/5.

Vynález sa ďalej týka medziproduktov všeobecného vzorca II, III a V, ktoré sú opísané ďalej a ktoré sú užitočné na prípravu zlúčenín modulujúcich FKBP všeobecného vzorca I-a a I-b. Vynález sa ďalej týka spôsobu prípravy zlúčenín pri použití takých medziproduktov.

Ďalšie rysy, objekty a výhody predkladaného vynálezu budú zrejmé z nasledujúceho podrobného opisu vynálezu.

Pokiaľ to nie je uvedené inak, výrazy použité v predkladanej prihláške majú nasledujúci význam:

Výraz "alkyl" znamená rozvetvený alebo lineárny uhľovodíkový nasýtený reťazec, obsahujúci 1 až 10 atómov uhlíka, ktorý je všeobecne reprezentovaný vzorcom  $C_kH_{2k+1}$ , kde k je celé číslo 1 až 10. Príklady alkylov zahŕňajú metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc.-butyl, pentyl, n-pentyl, izopentyl, neopentyl a hexyl a ich jednoduché ali-

fatické izoméry. Výraz "nižší alkyl" znamená alkyl obsahujúci 1 až 8 atómov uhlíka (tzn. C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl).

Výraz "alkenyl" znamená nenasýtenú alifatickú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom obsahujúcu jednu alebo viac dvojných väzieb a obsahujúcu 2 až 10 atómov uhlíka. Príklady alkenylov zahŕňajú etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, izobutenyl a rôzne izomérne pentenyly a hexenyly (vrátane cis a trans izomérov).

Výraz "alkoxy" znamená O-alkyl, kde "alkyl" má význam definovaný hore. "Nižší alkoxy" zahŕňa alkoxykupiny obsahujúcu v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka.

Výraz "alkenyloxy" znamená -O-alkenyl, kde "alkenyl" je definovaný hore.

Výraz "aryl" znamená monocyklický alebo polycyklický aromatický kruhový zvyšok, napríklad fenyl, naftyl, furyl, tienyl, pyrolyl, pyridyl, pyridinyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrazinyl, triazinyl, oxadiazolyl, H-tetrazol-5-yl, indolyl, chinolyl, benzofuranyl, benzotiofenyl (tionaftenyl) a podobne. Arylové časti môžu byť prípadne substituované jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa halogén (F, Cl, I, Br), nižší alkyl, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -O-nižší alkyl, aryl, -O-aryl, aryl-nižší alkyl, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, a podobne. Arylové časti môžu byť tiež substituované dvoma substituentmi tvoriacimi mostík, napríklad -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-O-, kde z je celé číslo 1 až 3.

Výraz "aryl-nižší alkyl" znamená nižšiu alkylovú skupinu (ako je uvedená hore), substituovanou arylovou skupinou.

Výraz "aryloxy" znamená -O-aryl, kde "aryl" má význam uvedený hore.

Výraz "cykloalkyl" znamená monocyklickú alebo polycyklickú karbocyklickú kruhovú štruktúru, kde každý kruh obsahuje 5 až 7 atómov uhlíka a je nasýtený. Príklady cykloalkylov zahŕňajú cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl a adamantyl. Cykloalkyl môže byť substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi, napríklad halogénom, alkylom, -OR alebo -SR, kde R je alkyl alebo aryl.

Výraz "cykloalkenyl" znamená monocyklickú alebo polycyklickú karbocyklickú kruhovú štruktúru, kde každý kruh obsahuje päť až sedem atómov uhlíka a aspoň jeden kruh je čiastočne nenasýtený alebo má aspoň jednu dvojnú väzbu.

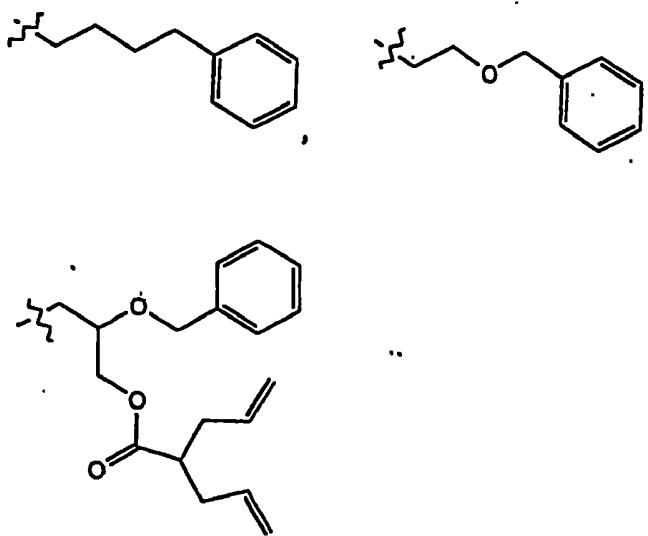
Výraz "heterocykl" (alebo koreň "hetero" v odkaze na kruhovú štruktúru) znamená kruhovú štruktúru, obsahujúcu jeden alebo viac heteroatómov (neuhlíkaté atómy kruhu), vybrané z O, N a S. Tak výraz "heterocykloalkyl" znamená cykloalkyl, v ktorom je aspoň jeden atóm uhlíka nahradený heteroatómom vybraným z O, N a S.

Zlúčeniny inhibujúce rotamázu podľa vynálezu sú predstavované všeobecným vzorcom I-a a I-b, ktoré sú definované hore. Výhodne zlúčeniny inhibujúce rotamázu inhibujú rotamázovú (peptidyl-prolyl izomerázovú) enzýmovú aktivitu FKBP, najmä FKBP12. Ďalej, popri zlúčeninách všeobecného vzorca I-a a I-b inhibujúcich rotamázu, vynález tiež zahŕňa farmaceuticky prijateľné deriváty takých zlúčenín, ako sú proliečivá, farmaceuticky aktívne metabolity a farmaceuticky prijateľné soli alebo solváty.

Vo výhodnom rozpracovaní zlúčenín predstavovaných hore uvedenými vzorcami I-a a I-b, X, X<sup>1</sup> a X<sup>2</sup> sú vodík alebo kyslík alebo X<sup>1</sup> a X<sup>2</sup> tvoria valenčnú väzbu.

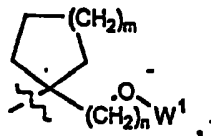
Vo výhodnom rozpracovaní zlúčeniny predstavovanej hore uvedenými vzorcami I-a a I-b je Y alkyl obsahujúci jeden alebo

viac substituentov vybraných zo súboru, ktorý zahŕňa substituovaný alebo nesubstituovaný alkyl, aryl, alkoxy, hydroxyalkyl, arylalkyl, aryloxy, alkenyloxy, hydroxy,  $(\text{CH}_2)_p\text{-O-W}^2$  a  $(\text{CH}_2)_p\text{-N-W}^2$ , kde  $p$  je 0,1 alebo 2 a  $\text{W}^2$  je  $\text{R}^3$  alebo  $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ , kde  $\text{R}^3$  je alkyl, alkenyl alebo aryl, prípadne substituovaný alkylom, arylom alebo alkokyskupinou. Vo výhodnejšom rozpracovaní  $Y$  je:



V ďalšom výhodnom rozpracovaní,  $X$  alebo jedno z  $X^1$  a  $X^2$ , a  $Y$  spoločne s príslušnými atómami kruhu tvoria substituovaný alebo nesubstituovaný piperidínový alebo piperazínový kruh.

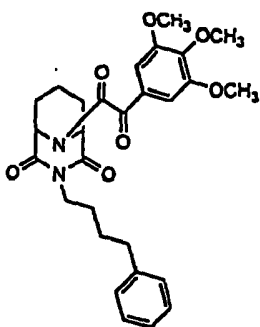
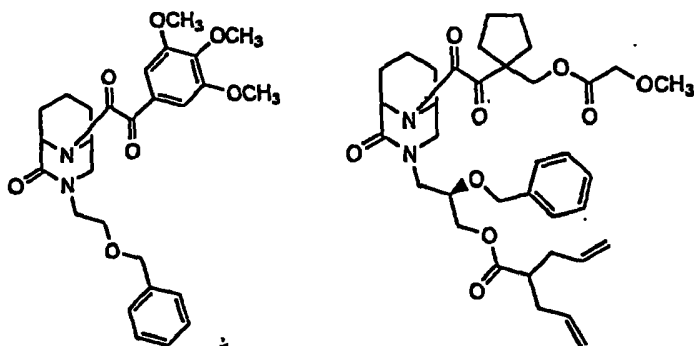
Pre zlúčeniny predstavované hore uvedeným vzorcom I-a,  $\text{R}^1$  sa výhodne zvolí z 3,4,5-trimetoxyfenolu; skupiny



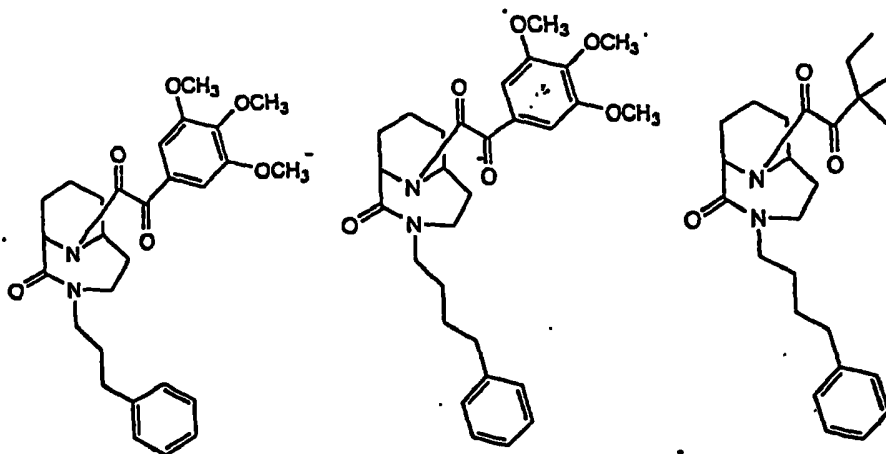
kde  $m$  je 1 alebo 2 a  $n$  je 0,1 alebo 2; a  $\text{C}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ , kde  $\text{R}^{11}$  a  $\text{R}^{12}$  sa nezávisle zvolí z metylu a etylu a  $\text{R}^3$  sa zvolí zo

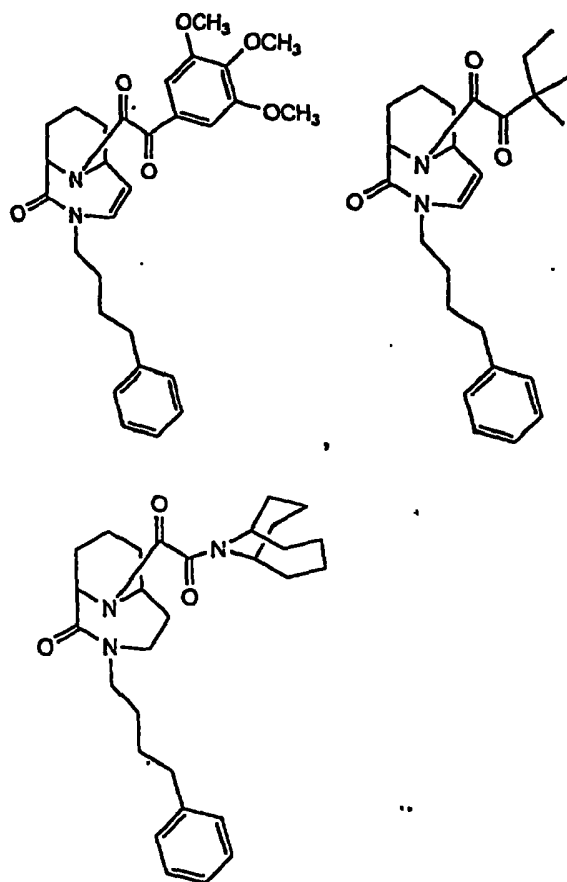
súboru, ktorý zahŕňa H, OH, nižší alkyl, aryl a  $(\text{CH}_2)_n\text{-O-W}^1$ , kde n je 0, 1, 2 alebo 3. V hore uvedenom vzorci  $\text{W}^1$  je  $\text{R}^2$  alebo  $\text{C(O)R}^2$ , kde  $\text{R}^2$  je výhodne  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alkyl, prípadne substituovaný jednou alebo viacerými metoxyskupinami.

Osobitne výhodné zlúčeniny predstavované hore uvedeným vzorcom I-a sú nasledujúce:



Osobitne výhodné zlúčeniny predstavované hore uvedeným vzorcom I-b sú nasledujúce:





Zlúčeniny podľa vynálezu takisto zahŕňajú farmaceuticky prijateľné deriváty zlúčenín všeobecného vzorca I-a alebo I-b. Výraz "farmaceuticky prijateľný derivát" označuje pro-liečivo, farmaceuticky aktívny metabolit alebo farmaceuticky prijateľnú soľ, ester; soľ takého esteru alebo hydrát zlúče-niny podľa vynálezu. Také zlúčeniny, keď sa podajú pacientovi, sú schopné poskytovať priamo alebo nepriamo zlúčeninu podľa vynálezu alebo jej metabolický zvyšok alebo jej produkt a tým inhibovať aktivitu rotamázy FKBP alebo podporovať alebo roz-širovať neuritový rast.

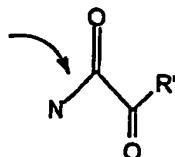
Zlúčeniny všeobecného vzorca I-a a I-b sa môžu vo farma-  
ceutických prostriedkoch použiť vo forme farmaceuticky pri-  
jateľných solí. Také soli sú výhodne odvodené od anorganických  
alebo organických kyselín a báz. Príklady kyslých solí zahrňa-  
jú acetát, adipát, alginát, aspartát, benzoát, benzénsulfonát,  
bisulfát, butyrát, citrát, gafrát, gáforsulfonát, cyklopentán-  
propionát, diglukonát, dodecylsulfonát, etánsulfonát, fumarát,

glukoheptanoát, glycerofosfát, hemisulfát, heptanoát, hexanoát, hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, 2-hydroxyetánsulfonát, laktát, maleát, metánsulfonát, 2-naftalénsulfonát, nikotínát, oxalát, pamoát, pektínát, persulfát, 3-fenylpropionát, pikrát, pivalát, propionát, sukcinát, tartarát, tiokyanát, tozylát a undekanoát. Príklady bázických solí zahŕňajú amónne soli, soli alkalického kovu, ako sú sodné a draselné soli, soli kovov alkalických zemín, ako sú vápenaté a horečnaté soli, soli s organickými bázami, ako sú dicyklohexylamínové soli, N-metyl-D-glukózamínová soľ a soli s aminokyselinami, ako je arginín a lyzín. Rovnako bázické skupiny obsahujúce dusík môžu byť kvarternizované takými činidlami, ako sú nižšie alkylhalogenidy, ako napríklad metyl, etyl, propyl a butylchloridy, bromidy a jodidy; dialkylsulfáty, ako dimetyl, dietyl, dibutyl a diamylsulfáty; halogenidy s dlhým reťazcom, ako sú decyl, (auryl, myristyl a stearylchloridy, bromidy a jodidy; a arylhalogenidy, ako sú benzyl a fenetylbromidy. Vo vode alebo v oleji rozpustné alebo dispergovateľné produkty môžu byť pripravené z takých solí.

Zlúčeniny podľa vynálezu môžu ďalej byť modifikované zavedením vhodných funkčných skupín na zvýšenie selektívnych biologických vlastností. Také modifikácie, ktoré sú v kompetencii odborníka zahŕňajú tie, ktoré zvyšujú biologické prenikanie do daného biologického systému (napríklad krv, lymfatický systém, centrálny nervový systém), zvyšujú orálnu dostupnosť, zvyšujú rozpustnosť na umožnenie podávania injekciami, upravujú metabolizmus a upravujú rýchlosť vylučovania.

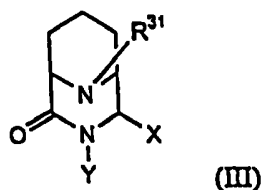
Niektoré zo zlúčenín podľa vynálezu obsahujú jedno alebo viac center asymetrie a môžu tak zvyšovať enantioméry, diastereoméry, rotaméry a iné stereoizoméne formy. Predkladaný vynález je chápaný tak, že zahŕňa všetky možné stereoizoméry a rovnako opticky čisté formy. Opticky aktívne R a S izoméry sa môžu pripraviť pri použití chirálnych syntónov alebo chirálnych činidiel alebo môžu byť rozštiepené pri použití kon-

venčných techník. Keď zlúčeniny podľa vynálezu obsahujú olefinické dvojné väzby, predpokladá sa, že zahŕňajú ako E tak Z geometrické izoméry. Ďalej predkladaný vynález tiež zahŕňa všetky možné rotaméry, predovšetkým tie, ktoré majú rôznu orientáciu dookola väzby:

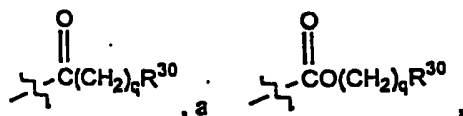


Ďalej, chemické zlúčeniny tu uvádzané môžu vykazovať fenomén tautométrie. Zatiaľ čo vzorce uvádzané v opise môžu predstavovať iba jednu z možných tautomérnych foriem, je potrebné vziať do úvahy, že vynález zahŕňa akúkoľvek tautomérnu formu, ktorá môže byť generovaná pri použití opísaných postupov alebo známym spôsobom a nie je obmedzená len na tautomérnu formu vyjadrenú vzorcom.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I-a sa môžu pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca III:



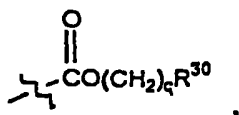
Vo všeobecnom vzorci III sa  $R^{31}$  zvolí zo súboru, ktorý zahŕňa vodík, a prípadne substituovaný alkyl, alkenyl, aryl, cykloalkyl, cykloalkenyl, skupinu



kde  $q$  je 0 alebo 1 a  $R^{30}$  je alkylová alebo arylová skupina, nesubstituovaná alebo substituovaná jedným alebo viacerými

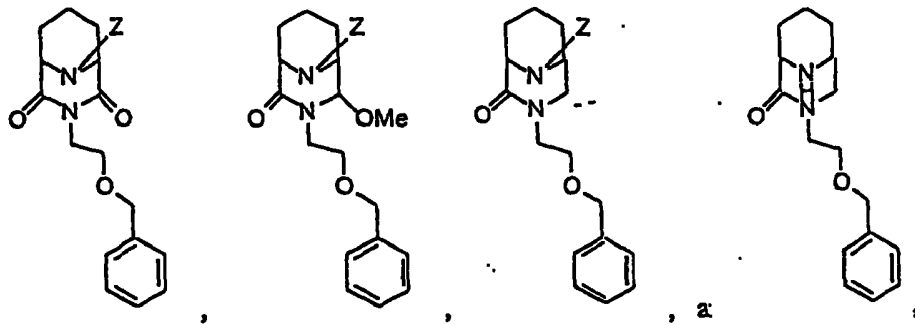
substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa hydroxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyloxy, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkenyloxy, benzyloxy, fenoxo a fenyl, X znamená vodík, kyano, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkyloxy, dimetoxymetyl alebo kyslík, kde X je kyslík, väzba viažuca X k cyklickému kruhu je dvojná väzba a Y je vodík, alkyl, alkenyl alebo cykloalkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa alkyl, aryl, alkoxy, hydroxyalkyl, aryloxy, alkenyloxy a hydroxyskupiny, nesubstituované alebo substituované jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa hydroxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyloxy, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkenyloxy, benzyloxy, fenoxo a fenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-W<sup>2</sup> alebo (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NW<sup>2</sup>, kde p je 0, 1 alebo 2 a W<sup>2</sup> je R<sup>3</sup> alebo C(O)R<sup>3</sup>, kde R<sup>3</sup> je alkyl, alkenyl alebo aryl, nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa alkyl, aryl alebo alkoxyskupinu. Alternatívne, X a Y, spoločne s atómom uhlíka kruhu a dusíkovým heteroatómom, ku ktorému sú viazané, tvoria 5- až 7-členný nasýtený alebo nenasýtený heterocyklický kruh, nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi J, K a L, ktoré sú nezávisle kyslík, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cykloalkyl alebo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> alkyl, prípadne substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cykloalkyl, metoxy, metoxyfenyl alebo dimetoxyfenyl; alebo J a K spolu tvoria fenylový kruh, prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa metoxy, trifluórmetyl, trifluórmetyloxy a substituenty viazané k fenylovému kruhu cez kyslík, dusík, uhlík alebo síru a nezávisle vybrané zo súboru, ktorý zahŕňa halogén, hydroxyl, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyloxy, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkenyloxy, benzyloxy, fenoxo, amino a fenyl.

Vo výhodnom rozpracovaní R<sup>31</sup> znamená skupinu

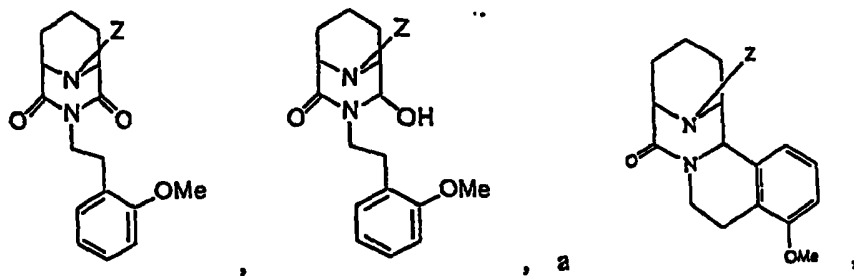


výhodnejšie benzyloxykarbonyl.

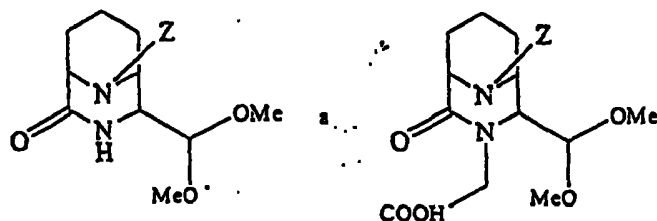
Osobitne výhodné príklady zlúčenín všeobecného vzorca III sú:



kde Z je benzyloxykarbonyl. Ďalšie výhodné príklady zlúčenín všeobecného vzorca III sú:

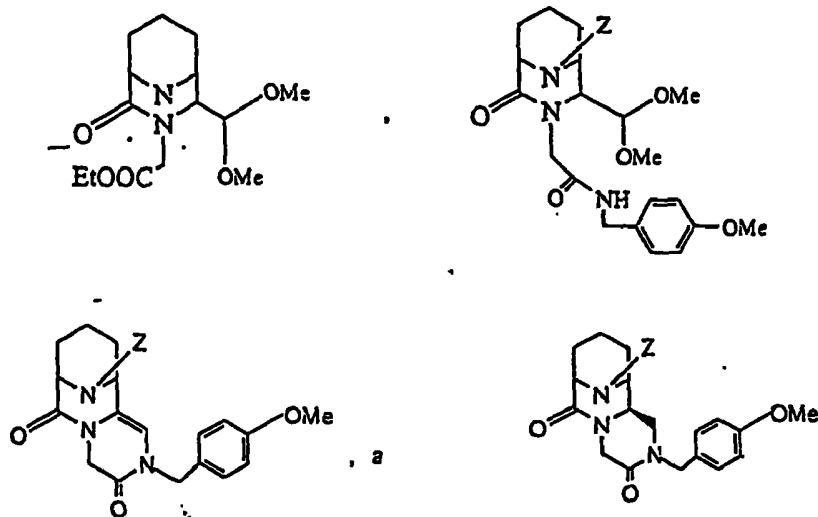


kde Z je benzyloxykarbonyl. Ďalšia skupina výhodných zlúčenín všeobecného vzorca III je:



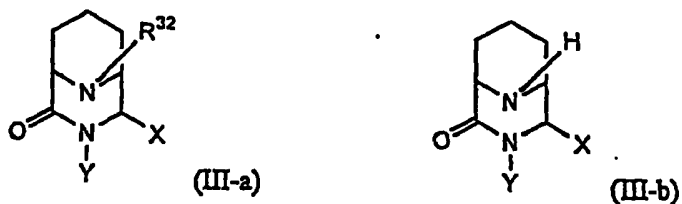
kde Z je benzyloxykarbonyl.

Ďalšie výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca III sú vybrané z:

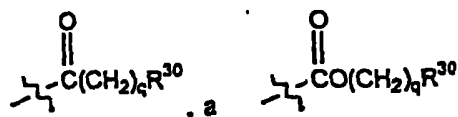


kde Z je benzyloxykarbonyl.

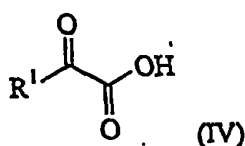
Zlúčeniny všeobecného vzorca III zahŕňajú tie zlúčeniny všeobecného vzorca III-a, ktoré môžu byť premenené pri redukčných podmienkach na zlúčeniny všeobecného vzorca III-b



Vo všeobecnom vzorci III-a sa  $R^{32}$  vyberie zo súboru, ktorý zahŕňa prípadne substituovaný alkyl, alkenyl, aryl, cykloalkyl, cykloalkenyl, skupinu

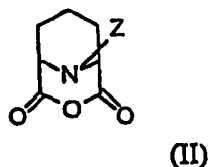


kde  $q$  je 0 alebo 1, a  $R^{30}$  je alkyl alebo arylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa hydroxyl,  $C_1-C_6$  alkyl,  $C_2-C_6$  alkenyl,  $C_1-C_4$  alkyloxy,  $C_2-C_4$  alkenyloxy, benzyloxy, fenoxi a fenyl. Vo všeobecnom vzorci III-a a III-b X a Y majú význam definovaný vo všeobecnom vzorci I-a. Na získanie zlúčeniny všeobecného vzorca I-a, sa zlúčenina všeobecného vzorca III-b spojí so zlúčeninou všeobecného vzorca IV:

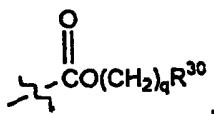


Vo všeobecnom vzorci IV má  $R^1$  význam definovaný pri všeobecnom vzorci I-a.

Zlúčeniny všeobecného vzorca III-a sa môžu pripraviť pri použití zlúčenín všeobecného vzorca II:

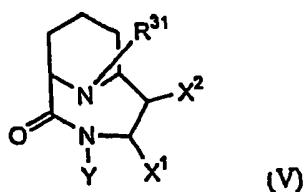


Vo všeobecnom vzorci II Z znamená

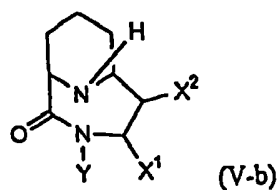
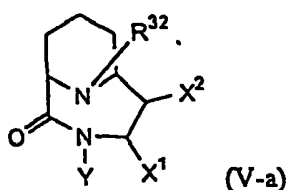


kde  $q$  je 0 alebo 1 a  $R^{30}$  alkyl alebo arylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa hydroxyl,  $C_1-C_6$  alkyl,  $C_2-C_6$  alkenyl,  $C_1-C_4$  alkyloxy,  $C_2-C_4$  alkenyloxy, benzyloxy, fenoxi a fenyl. Výhodne je Z benzyloxykarbonyl.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I-b sa môžu pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca V spôsobmi, ktoré sú analogické spôsobom opísaným hore.



Zlúčeniny všeobecného vzorca V zahŕňajú tie zlúčeniny všeobecného vzorca V-a, ktoré môžu byť premenené pri redukčných podmienkach na zlúčeniny všeobecného vzorca V-b:



Vo všeobecnom vzorci V a V-a a V-b:

$R^{31}$  a  $R^{32}$  majú význam definovaný vo vzorcoch III, III-a a III-b;

$X^1$  a  $X^2$  znamenajú nezávisle vodík, kyano,  $C_1-C_2$  alkyloxy, dimetoxymetyl alebo =O, alebo  $X^1$  a  $X^2$  spoločne tvoria valenčnú väzbu; a

Y má význam definovaný pri všeobecných vzorcoch III, III-a a III-b; alebo

jedno  $X^1$  a  $X^2$  v kombinácii s Y a atómom uhlíka a heteroatómom dusíka kruhovej štruktúry, ku ktorému sú viazané tvoria 5- až 7-členný nasýtený alebo nenasýtený heterocyklický kruh, ktorý je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi vybranými z J, K a L, ktoré sú nezávisle kyslík,  $C_3-C_5$  cykloalkyl alebo  $C_1-C_5$  alkyl, prípadne substituovaný jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa  $C_3-C_5$  cykloalkyl, metoxy, metoxyfenyl alebo dimetoxyfenyl alebo J a K spolu tvoria fenylový kruh, prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa metoxy, trifluórmetyl, trifluórmetoxy a vhodnými substituentmi viazanými k fenylovému kruhu cez kyslík, dusík, uhlík alebo síru, ktoré sú nezávisle vybrané zo súboru, ktorý zahŕňa halogén, hydroxyl,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyloxy, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkenyloxy, benzyloxy, fenoxo, amino a fenyl.

Na ilustráciu výhodných rozpracovaní a rysov podľa vynálezu sú ďalej opísané príklady uskutočnenia.

Nasledujúce protokoly prípravy sa týkajú medziprodukto- vých zlúčenín a finálnych produktov identifikovaných v opise a v schémach prípravy. Príprava rôznych zlúčenín predkladaného vynálezu je opísaná podrobne pri použití nasledujúcich príkladov, ale odborník ľahko pozná, že opísané chemické reakcie sú všeobecne aplikovateľné na prípravu zlúčenín inhibujúcich FKBP podľa vynálezu. Keď odborník pozná, že reakcia použitá na prípravu jednej zlúčeniny nemôže byť aplikovateľná na prípravu určitých zlúčenín podľa vynálezu, ľahko určí, že žiadaná syntéza takých zlúčenín môže byť úspešne realizovaná vhodnými modifikáciami známymi v stave techniky (napríklad vhodným bloko- vaním interferujúcich alebo chrániacich skupín, substitúciou inými konvenčnými reakčnými zložkami alebo rutinnou modifiká- ciou reakčných podmienok) alebo ďalšími reakciami tu opísanými (alebo analogickými reakciami k týmto opísaným reakciám). Hoci sú určité chrániace skupiny (skupiny, ktoré blokujú reakcie s jednou alebo viacerými inherentnými funkčnými skupinami) opísané v syntéznych príkladoch opísaných ďalej, odborník môže vybrať ďalšie vhodné chrániace skupiny, v závislosti od funk- čných skupín a použitej chémie. Pozri Greene a Wutz, Protec- tive Groups in Chemical Synthesis (2. vyd.), John Wiley & Sons, NY (1991).

Východiskové materiály použité vo všetkých postupoch prí- pravy tu opísaných (pokiaľ to nie je uvedené inak) sú známe a dostupné alebo sa môžu ľahko pripraviť zo známych výcho- dskových materiálov, všetky teploty sú uvádzané v stupňoch Celsia a všetky časti a percentá sú hmotnostné. Reakčné zložky boli získané od komerčných dodávateľov, ako je Aldrich Che- mical Company alebo Lancaster Synthesis Ltd. Reakčné zložky

a rozpúšťadlá boli komerčného stupňa a boli použité tak ako boli získané od dodávateľov, s nasledujúcimi výnimkami: dichlórmetán ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) sa pred použitím destiloval z hydridu vápnika; tetrahydrofurán (THF) sa destiloval pred použitím z benzofenónu sodného; a metanol sa sušil cez molekulárne sitá 4 Angst.

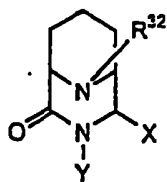
Rýchla stĺpcová chromatografia sa vykonávala pri použití silikagélu 60 (Merck Art 9385). Spektrá  $\text{H}^1$ -NMR (300 MHz) sa merali v roztokoch  $\text{CDCl}_3$  a stanovili sa na zariadení Varian-300 pri použití software Varian UNITYplus300. Chemické posuny sú udávané v častiach na milión (ppm) v smere klesajúceho pola z tetrametylsilánu ako vnútorného štandardu a kopulačné konštanty sú udané v Hertz. Používajú sa nasledujúce skratky: br = široký, s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet, m = multiplet a cm = komplexný multiplet. Infračervené spektrá sa zapisovali na spektrometri Perkin Elmer 1600 séria FTIR a sú udané v hodnotách vlnočtov ( $\text{cm}^{-1}$ ). Elementárne analýzy boli uskutočnené v Atlantic Microlab. Inc. Norcross, GA. Vysoko rozlišovacie hmotnostné spektroskopie (HRMS) boli vykonávané v Scripps Mass Spectra Laboratory, La Jolla, Ca. Teploty topenia (t.t.) sa stanovili na zariadení MelTemp II a sú nekorigované.

Pokiaľ to nie je uvedené inak, reakcie uvedené ďalej sa vykonávajú pri pretlaku s balónom dusíka alebo argónu pri okolitej teplote v bezvodých rozpúšťadlách a v upevnených reakčných nádobách na zavedenie substrátov a reakčných zložiek injekčnou striekačkou. Sklenené potreby boli sušené teplom. Chromatografia v tenkej vrstve (TLC) sa vykonávala na sklom podložených silikagélových platniach 60 F 254 (Analtech, 0,25 mm) a eluovanie sa vykonávalo vhodnými zmesami rozpúšťadiel. Reakcie sa skúšali TLC a posudzovali sa spotrebou východiskových materiálov. Platne sa pozorovali pri požití UV lampy. Pozorovanie mohlo byť takisto uskutočňované pri použití škvŕn ako ninhydrínu, molybdenátu amónneho, jódovej komôrky alebo

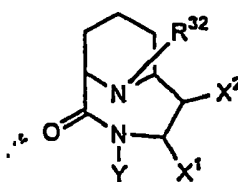
panisaldehydovej sprejovej zložky alebo fosfomolybdénovej kyseliny (Aldrich Chemical, 20 % hmotn. v etanole) aktivovanej teplom.

Spracovanie sa zvyčajne vykonáva zdvojnásobením reakčného objemu s reakčným rozpúšťadlom alebo extrakčným rozpúšťadlom a premytím indikovaného vodného roztoku pri použití 25% objemu reakčného roztoku (pokiaľ to nie je uvedené inak). Roztoky obsahujúce produkt sa sušia nad bezvodým síranom sodným a nasleduje filtrácia a odparenie rozpúšťadla pri zníženom tlaku na rotačnom odparovači. Rýchla stĺpcová chromatografia (Still a kol., J. Org. Chem. 43:2923 (1978)) sa vykoná pri použití pomeru silikagélu 60 (Merck Art 9385): surovému materiálu v rozsahu 20:1 až 50:1. Hydrogenolýza sa uskutoční za tlaku uvedenom v príkladoch alebo pri okolitom tlaku.

Pri príprave zlúčenín sa môže postupovať podľa reakčných schém uvedených ďalej. Tieto schémy zahŕňajú stupne (v rôznom poradí) ochrany (s chrániacou skupinou  $R^{32}$ ) koncového dusíka, ktorý bude niesť substituent  $R^1$  vo finálnej zlúčenine všeobecného vzorca I-a alebo I-b, tvorbu [3.3.1] alebo [4.3.1] azamidových jadier a funkcionalizáciu piperazínového alebo 1,4-diazaheptánového kruhu substituentmi X alebo  $X^1$  a  $X^2$  a Y za vzniku medziproduktových zlúčenín všeobecného vzorca III-a alebo V-a:



(III-a)



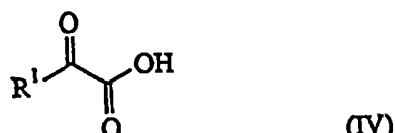
(V-a)

Také zlúčeniny všeobecného vzorca III-a a V-a sa môžu premeniť na zlúčeniny všeobecného vzorca I-a a I-b nasledovne:

1 ) odstránením chrániacej skupiny  $R^{32}$  pri vhodných redukčných podmienkach (tieto podmienky sú všeobecne pre odbor-

níka zrejme napríklad na základe podrobností uvedených v príkladoch ďalej) na prípravu zlúčenín III-b a V-b; a

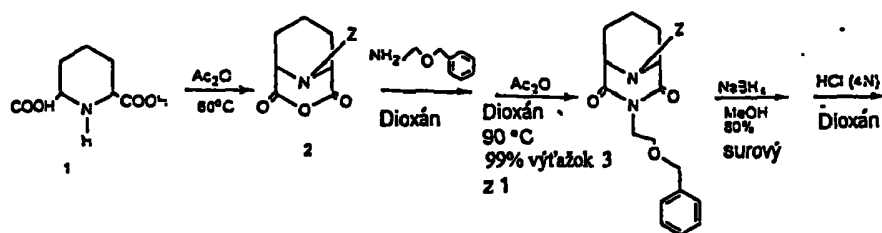
2) kopuláciou zlúčeniny pri ktorej bola odstránená chrániaca skupina všeobecného vzorca III-b alebo V-b s reakčným činidlom vzorca IV:

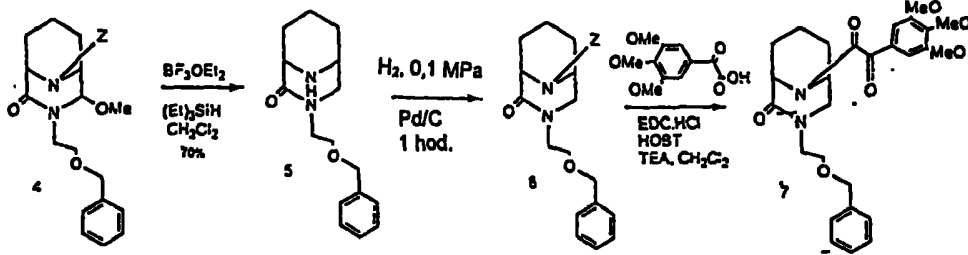


kde  $\text{R}^1$  má význam uvedený hore, za vhodných kopulačných podmienok (tieto podmienky sú všeobecne pre odborníka zrejme napríklad na základe podrobností uvedených v príkladoch ďalej); za získania zlúčeniny všeobecného vzorca I-a alebo I-b. Vhodné chrániace skupiny  $\text{R}^{32}$  pre dusík sú opísané ďalej alebo sú všeobecne odborníkovi známe (pozri Greene a Wutz, *Protective Groups in Chemical Synthesis* (2. vyd.); John Wiley & Sons, NY (1991)). V nasledujúcich prípravách je chrániaca skupina  $\text{R}^{32}$  výhodne benzyloxykarbonyl, ale môžu sa použiť aj iné vhodné skupiny chrániace dusík.

#### Schéma 1

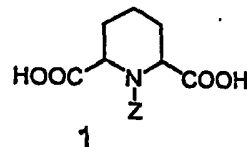
Schéma 1, ktorá je zobrazená ďalej, je užitočná na prípravu zlúčeniny 7 (a ďalších zlúčenín analogickými metódami, ako je uvedené v tabuľke 1). V schéme 1 a v príkladoch uvedených ďalej je Z benzyloxykarbonyl. Popri benzyloxykarbonylu sa môžu použiť ďalšie skupiny vhodné ako chrániace skupiny pre koncový dusík (pozri Greene a Wutz).





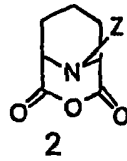
### Príklady uskutočnenia vynálezu

1-Benzylester piperidín-1,2,6-trikarboxylovej kyseliny  
(zlučienina 1)



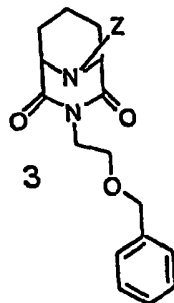
2,6-Pyridíndikarboxylová kyseliny (25 g, 0,15 mol) sa rozpustí v 2,0M NaOH (154 ml) a H<sub>2</sub>O (30 ml) pri teplote miestnosti, a umiestni do 500ml Parrovej nádoby. Pridá sa ródium na práškovej alumine (5%, 1,87 g) a zmes sa preplachuje argónom 15 minút. Reakčná zmes sa trepe pod 0,3867 MPa vodíka 48 hodín. Suspenzia sa filtruje cez stlačený celit a čistý filtrát sa ochladí na teplotu 0°C. K ochladenému filtrátu sa pridá benzylchlórformiát (30,62 g, 0,18 mol) v troch častiach počas 30 minút a roztok sa nechá dosiahnuť teplotu miestnosti a mieša ďalších 5 hodín. Zvyšný benzylchlórformiát sa extrahuje zo zmesi dietyléterom. Vodná vrstva sa okyslí 2N HCl a extrahuje etylacetátom (EtOAc). EtOAc sa prevedie cez krátku zátku Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a odparí. Zvyšok sa tritureuje s EtOAc (20 ml), a výsledná biela pevná látka sa zoberie filtráciou vo vákuu, premyje EtOAc (3 x 20 ml) a suší na vzduchu a získa sa zlučienina 1 (38,3 g, 83% výťažok). R<sub>f</sub><sup>iv</sup> = 0,06 (10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR: δ 1,49 - 1,73 (m, 4H), 1,96 - 2,03 (m, 2H), 4,48 - 4,65 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,26 - 7,35 (m, 5H).

Benzylester 2,4-dioxo-3-oxa-9-aza-bicyklo[3.3.1]nonan-9-karboxylovej kyseliny (zlučienina 2)



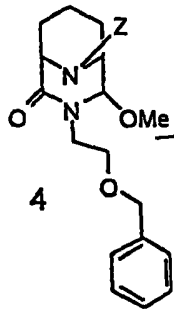
Benzylester piperidín-1,2,6-trikarboxylovej kyseliny (zlúčenina 1, 19,7 g, 64,11 mmol) sa suspenduje v acetanhydride (80 ml, 848 mmol) v 250ml suchej banke s guľatým dnom. Zmes sa mieša pri teplote 70°C 30 minút, kým nevznikne čistý roztok. Zvyšný acetanhydrid sa odstráni vo vákuu a získa sa zlúčenina 2 (18,5 g, 100 %) ako číry olej. Materiál, ktorý má dostatočne dobrú kvalitu sa použije v ďalšej reakcii bez ďalšieho čistenia. Produkt je citlivý na vodu, preto sa pripraví na okamžité použitie v ďalšom kroku.  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1,57-2,01 (cm, 6H), 5,14 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,32 - 7,37 (m, 5H).

Benzylester 3-(2-benzyloxyetyl)-2,4-dioxo-3,9-diaza-bicyklo-[3.3.1]nonan-9-karboxylovej kyseliny (zlúčenina 3)



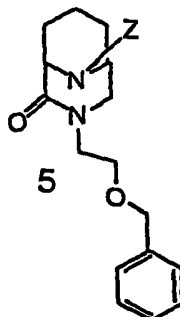
Benzylester 2,4-dioxo-3-oxa-9-aza-bicyklo[3.3.1]nonan-9-karboxylovej kyseliny (zlúčenina 2, 1,02 g, 3,52 mmol) sa rozpustí v dioxáne (5 ml), a zhora sa pridá benzyloxyetylamin (0,50 g, 3,32 mmol). Zmes sa mieša pri teplote miestnosti 1 hodinu. Potom sa pridá acetanhydrid (0,62 ml, 6,64 mmol) a reakcia sa zahrieva pri spätnom toku 5 hodín. Dioxán sa odparí, a rýchlym chromatografickým čistením zvyšku (20% EtOAc/hexány) sa získa zlúčenina 3 (1,26 g, 90 %) ako svetložltý olej:  $R_f$  (50% EtOAc/hexány): 0,80.

Benzylester 3-(2-benzyloxyetyl)-2-metoxy-4-oxo-3,9-diaza-bicyklo[3.3.1]nonan-9-karboxylovej kyseliny (zlúčenina 4)



Benzylester 3-(2-benzyloxyetyl)-2,4-dioxo-3,9-diaza-bicyklo[3.3.1]nonan-9-karboxylovej kyseliny (zlúčenina 3, 0,46 g, 1,11 mmol) sa rozpustí v metanole (15 ml). Zmes sa ochladí na teplotu 0°C a po častiach sa pridá NaBH<sub>4</sub> (0,06 g, 1,66 mmol) zhora. Reakčná zmes sa mieša 10 minút pri teplote 10°C a potom sa pridá 4N HCl v dioxáne na dosiahnutie pH v rozpätí od 1 do 2, a reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti. Metanol sa odparí, a zvyšok sa rozpustí v EtOAc a vleje do nasýteného vodného roztoku NaHCO<sub>3</sub>, a potom extrahuje EtOAc (3 x 10 ml). Kombinované extrakty sa premyjú solankou (10 ml), prevedú sa cez krátku zátku Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a rozpúšťadlá sa odparia a získa sa zlúčenina 4 (0,40 g, 85 %, zmes izomérov) ako hustý svetložltý olej, ktorý má dostatočne dobrú kvalitu, aby bol použiteľný v ďalšom kroku bez ďalšieho čistenia. R<sub>f</sub> (40% EtOAc/hexány): 0,45.

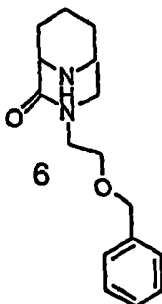
Benzylester 3-(2-benzyloxyetyl)-2-oxo-3-diaza-bicyklo[3.3.1]nonan-9-karboxylovej kyseliny (zlúčenina 5)



Benzylester 3-(2-benzyletoxyetyl)-2-metoxy-4-oxo-3,9-diaza-bicyklo[3.3.1]nonan-9-karboxylovej kyseliny (zlúčenina 4, 0,34 g, 0,76 mmol) sa rozpustí v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) v 25 ml banke pod argónom. Do reakčnej banky sa po kvapkách pridá  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  (0,18 ml, 1,52 mmol) (uvoľňujú sa dymy) a potom trietylsilán (0,24 g, 1,52 mmol) a roztok sa mieša cez noc.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sa odparí a zvyšok sa rozpustí v EtOAc a premyje nasýteným  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 10 ml). Zmes sa extrahuje EtOAc (3 x 10ml). Organická vrstva sa suší nad  $\text{N}_2\text{SO}_4$  a koncentruje. Čistením zvyšku rýchlou stípcovou chromatografiou s 20 % EtOAc/hexány sa získa zlúčenina 5 (0,27 g, 89 %, 1:1 zmes enantiomérov) ako číry olej.  $R_f = 0,42$  (50% EtOAc/hexány);  $^1\text{H NMR}$  (hlavný rotamér):  $\delta$  1,62 - 1,72 (m, 6H), 3,25 - 3,50 (m, 2H), 3,68 - 3,90 (m, 5H), 4,49 (s, 2H), 4,75 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 7,26 - 7,34 (m, 1 OH).

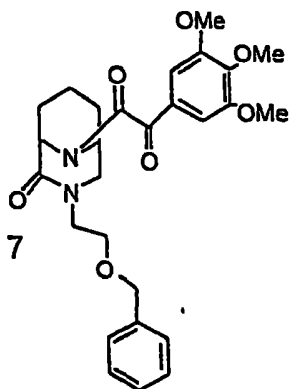
\*.

3-(2-Benzylloxy-etyl)-3,9-diaza-bicyklo[3.3.1]nonan-2-on  
(zlúčenina 6)



Benzylester 3-(2-benzylloxyetyl)-2-oxo-3,9-diaza-bicyklo[3.3.1]nonan-9-karboxylovej kyseliny (zlúčenina 5, 0,15 g, 0,36 mmol) sa rozpustí v MeOH (5 ml) a pridá sa paládium (10%) na aktívnom uhlí (0,03 g). Z bomby sa privádza vodík 1 hodinu. Čierna suspenzia sa potom filtruje cez stlačený celit a metanol sa odstráni vysokovákuovým rotačným odparovačom a získa sa zlúčenina 6 (0,09 g, 90 %) ako hustý olej, ktorý má dostatočne dobrú kvalitu, aby bol použiteľný v ďalšom kroku bez ďalšieho čistenia.

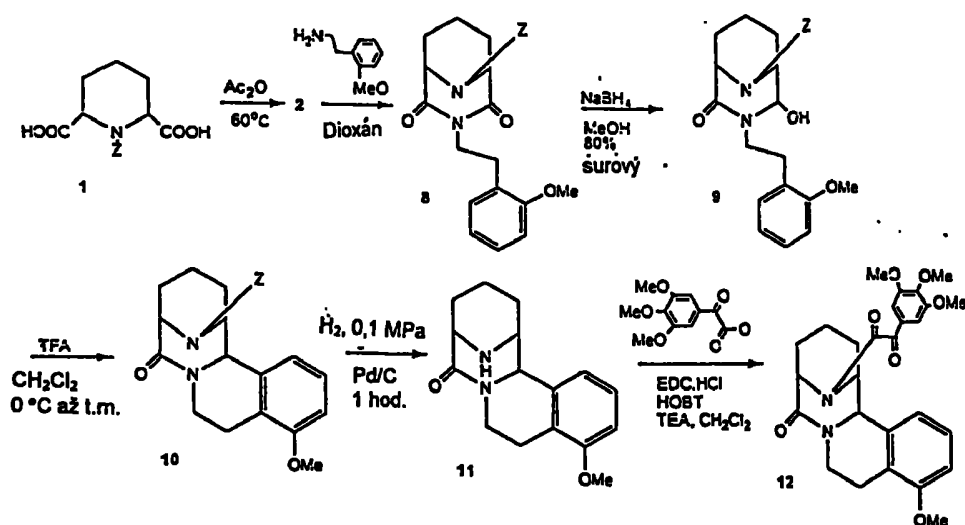
1-[3-(2-Benzyletoxyetyl)-2-oxo-3,9-diaza-bicyklo[3.3.1]non-9-yl]-  
-2-(3,4,5-trimetoxyfenyl)-etán-1,2-dion (zlúčenina 7)



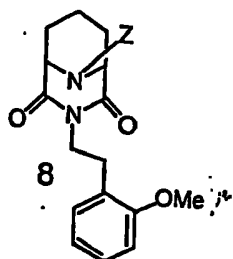
3-(2-Benzyletoxyetyl)-3,9-diaza-bicyklo[3.3.1]nonan-2-on  
(zlúčenina 6, 0,1 g, 0,36 mmol) a 2-oxo-3,4,5-trimetoxyfenyl-  
octová kyselina (34,3 mg, 1,43 mmol) sa rozpustí v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5  
ml), a roztok sa ochladí na teplotu  $0^\circ\text{C}$ . Pridá sa hydrát hy-  
droxybenzyltriazolu (HOBT, 0,06 g, 0,43 mmol), potom hydro-  
chlorid 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu (EDC.HCl,  
0,08 g, 0,43 mmol) a trietylamin (TEA, 0,06 g, 0,43 mmol).  
Reakčná zmes sa nechá dosiahnuť teplotu miestnosti a roztok  
sa mieša 6 hodín. Prchavé látky sa odstránia vysokovákuovým  
rotačným odparovačom. Zvyšok sa rozpustí v EtOAc a premyje 10%  
roztokom kyseliny citrónovej (10 ml), a potom vodou (10 ml),  
nasýteným  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml) a solankou (10 ml). Kombinované  
organické vrstvy sa sušia nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a koncentrujú. Rýchlym  
chromatografickým čistením zvyšku (30% EtOAc/hexány) sa získa  
zlúčenina 7 (0,14 g, 78 %) ako svetložltý olej. Rf (50%, EtOAc/  
hexány) = 0,13; IR: 2941, 2870, 1646, 1573, 1499, 1451, 1416,  
1323, 1239, 1166, 1127, 1007, 933  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (hlavný rota-  
mér):  $\delta$  1,60 - 2,18 (m, 6H), 3,21 - 3,29 (m, 1H), 3,50 (dd,  
1H, J = 37, 12,5), 3,67 - 4,01 (m, 13H), 4,15 (s, 1H), 4,15  
(s, 1H), 4,49 (s, 2H), 5,19 (s, 1H), 7,19 (d, 2H, J = 8,7 Hz),  
7,26 - 7,37 (m, 5H), HRMS ( $\text{M}^+\text{H}^+$ ): očakávané 497,2288, pozorova-  
vané 497,2274.

## Schéma 2

Zlúčenina 12 a analógy uvedené v tabuľke 1 sa môžu pripraviť všeobecne podľa metódy opísanej v schéme 2. V tejto schéme 2 je benzyloxykarbonyl (napríklad v zlúčeninách 8, 9 a 10). Popri benzyloxykarbonylu môžu byť použité aj iné skupiny vhodné ako chrániace skupiny pre koncový atóm dusíka.



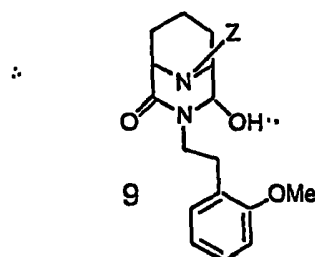
Benzylester 3-[2-(2-metoxyfenyl)etyl]-2,4-dioxo-3,9-diaza-bicyklo[3.3.1]nonan-9-karboxylovej kyseliny (zlúčenina 8)



Benzylester 2,4-dioxo-3-oxa-9-aza-bicyklo[3.3.1]nonan-9-karboxylovej kyseliny (zlúčenina 2,1,00 g, 3,45 mmol), ktorý sa pripraví zo zlúčeniny 1, sa rozpustí v dioxáne (1 ml) a zhora sa pridá 2-metoxyfenetylamin (0,50 ml, 3,45 mmol).

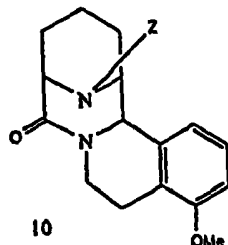
Zmes sa mieša pri teplote miestnosti 1 hodinu. Po tomto čase sa pridá acetanhydrid (0,65 ml, 6,9 mmol) a reakčná zmes sa zahrieva pri spätnom toku 5 hodín. Rýchlym chromatografickým čistením zvyšku (20% EtOAc/hexány) sa získa zlúčenina 8 (1,23 g, 90% výťažok) ako číry olej.  $R_f = 0,75$  (50% EtOAc/hexány), 0,66;  $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  1,75 - 2,05 (m, 6H), 2,84 - 2,89 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,04 - 4,10 (m, 2H), 4,90 (široký s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,78 - 6,83 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H,  $J = 7,5, 1,6$ ), 7,13 - 7,20 (m, 1H), 7,33 - 7,41 (m, 5H).

Benzylester 2-hydroxy-3-[2-(metoxyfenyl)-etyl]-4-oxo-3,9-diazabicyklo[3.3.1]nonan-9-karboxylovej kyseliny (zlúčenina 9)



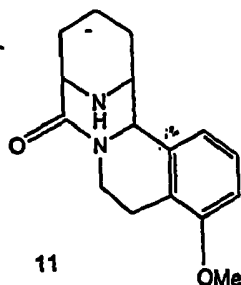
Benzylester 3-[2-(2-metoxyfenyl)-etyl]-2,4-dioxo-3,9-diazabicyklo[3.3.1]nonan-9-karboxylovej kyseliny (zlúčenina 8, 0,77 g, 1,82 mmol) sa rozpustí v metanole (18 ml). Zmes sa ochladí na teplotu  $0^\circ\text{C}$ , a zhora sa po častiach pridá  $\text{NaBH}_4$  (0,14 g, 3,64 mmol). Reakčná zmes sa mieša 10 minút a potom sa opatrne reakcia preruší vodou. MeOH sa odstráni pri zníženom tlaku, a zvyšok sa extrahuje EtOAc. Kombinované organické vrstvy sa premyjú 10% kyselinou citrónovou (5 ml), vodou (5 ml), nasýteným  $\text{NaHCO}_3$  (5 ml), a solankou (5 ml), a nakoniec sa prevedú cez krátku zátku  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Rozpúšťadlá sa odparia a získa sa zlúčenina 9 (0,65 g, 83%, zmes izomérov) ako číry olej, ktorý má dostatočne dobrú kvalitu, aby bol v ďalšom kroku použiteľný bez ďalšieho čistenia.  $R_f = 0,5$  (50% EtOAc/hexány).

## Zlúčenina 10



Benzylester 2-hydroxy-3-[2-(2-metoxyfenyl)etyl]-4-oxo-3,9-diazabicyklo[3.3.1]nonan-9-karboxylovej kyseliny (zlúčenina 9, 0,65 g, 1,52 mmol) sa rozpustí v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml) a ochladí na teplotu  $0^\circ\text{C}$ . Pridá sa trifluóroctová kyselina (TFA, 0,59 ml, 7,64 mmol) a reakčná zmes sa mieša pri teplote  $23^\circ\text{C}$  cez noc. Rozpúšťadlo sa odstráni pri zníženom tlaku a zvyšok sa rozpustí v EtOAc (10 ml) a premyje  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml) a solankou (10 ml). Organická vrstva sa suší nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a koncentruje. Zvyšok sa čistí rýchlou stĺpcovou chromatografiou (40% EtOAc v hexánoch) a získa sa zlúčenina 10 (0,54 g, 87 %, jeden diastereomér) ako číry olej.  $R_f = 0,30$  (50% EtOAc/hexány);  $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  1,69 - 2,06 (m, 6H), 2,72 - 3,10 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,55 - 5,27 (m, 6H), 6,73 - 6,85 (m, 2H), 7,03 - 7,34 (m, 6H).

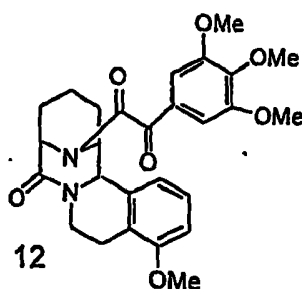
## Zlúčenina 11



Adukt 10 (0,26 g, 0,64 mmol) sa rozpustí v MeOH (5 ml), a pridá sa paládium (10%) na aktívnom uhlíku (0,05 g). Vodík sa aplikuje z bomby 1 hodinu. Čierna suspenzia sa potom fil-

truje cez kompaktný Celit a metanol sa odstráni vo vysokovákuovom rotačnom odparovači a získa sa zlúčenina 11 (0,13 g, 76%) ako hustý olej, ktorý má dostatočne dobrú kvalitu, aby bol v ďalšom kroku použiteľný bez ďalšieho čistenia.

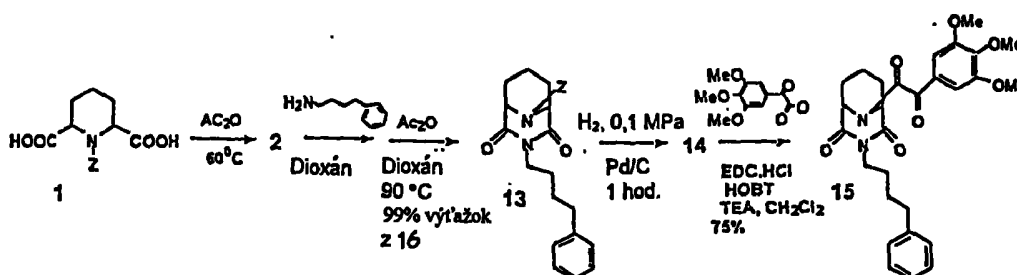
### Zlúčenina 12



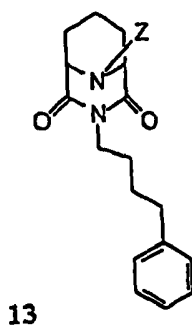
Adukt 1:1 (0,13 g, 0,48 mmol) a 2-oxo-3,4,5-trimetoxyfenyloctová kyselina (0,14 g, 0,57 mmol) sa rozpustí v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml), a roztok sa ochladí na teplotu 0 °C. Pridá sa najskôr HOBt (0,08 g, 0,57 mmol), potom EDC.HCl (0,11 g, 0,57 mmol) a TEA (0,08 ml, 0,57 mmol). Reakčná zmes sa nechá dosiahnuť teplotu miestnosti a roztok sa mieša 6 hodín. Prchavé látky sa odstránia pri zníženom tlaku, zvyšok sa rozpustí v EtOAc a premyje 10% roztokom kyseliny citrónovej (10 ml), potom vodou (10 ml), nasýteným vodným  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml) a solankou (10 ml). Kombinované organické vrstvy sa sušia nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a potom koncentrujú. Rýchlym chromatografickým čistením zvyšku (30% EtOAc/hexány) sa získa zlúčenina 12 ako žltý olej (0,19 g, 83 %).  $R_f = 0,42$  (50% EtOAc/hexány); IR: 2941, 2838, 1645, 1584, 1502, 1453, 1329, 1265, 1164, 1128, 1074, 1003, 734  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (hlavný rotamér):  $\delta$  1,89 - 2,19 (m, 6H), 2,70 - 3,20 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,68 - 3,90 (m, 9H), 4,56 - 4,67 (m, 2H), 4,94 - 5,01 (m, 1H), 5,21 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 6,23 (d, 1H,  $J = 7,5$ ), 6,36 - 6,46 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,26 - 7,31 (m, 1H); HRMS ( $\text{M}^+\text{Na}^+$ ): očakávané 517,1951, pozorované 517,1951.

Schéma 3

Zlúčeniny ako je zlúčenina 15 ďalej a ďalšie príbuzné zlúčeniny ako sú uvedené v tabuľke 1 sa môžu pripraviť všeobecnou metódou uvedenou v schéme 3, kde Z je vhodná chrániaca skupina pre atóm dusíka, ako je benzyloxykarbonyl.



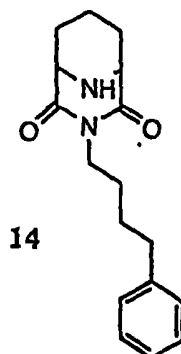
Benzylester 2,4-diòxo-3-(4-fenylbutyl)-3,9-diaza-bicyklo-[3.3.1]nonan-9-karboxylovej kyseliny (zlúčenina 13)



[3.3.1]Anhydrid 2 (0,54 g, 1,89 mmol, pripravený zo zlúčeniny 1 sa rozpustí v 1 ml dioxánu. Zhora sa pridá 4-fenylbutylamín (0,28 g, 1,89 mmol). Zmes sa mieša pri teplote miestnosti 1 hodinu. Potom sa pridá acetanhydrid (0,62 g, 3,78 mmol) a reakčná zmes sa zahrieva pri spätnom toku 5 hodín. Dioxán sa odparí a rýchlym chromatografickým čistením zvyšku (40% EtOAc/hexány) sa získa zlúčenina 13 (0,75 g, 95% výťažok) ako bezfarebný hustý olej. Rf = 0,66 (40% EtOAc/hexány); IR: 2935, 2863, 1710, 1688, 1430, 1341, 1311, 1256,

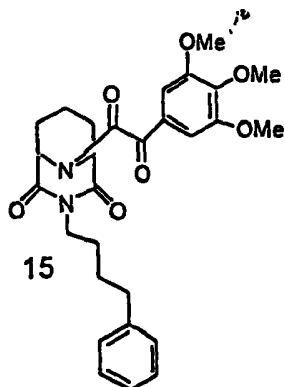
1126, 1096, 1069, 749, 699  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1,41 - 2,04 (m, 8H), 2,61 (t, 2H,  $J = 6,9$ ), 3,79 (t, 2H,  $J = 6,9$ ), 4,96 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,14 - 7,37 (m, 10H).

3-(4-Fenylbutyl)-3,9-diaza-bicyklo[3.3.1]nonan-2,4-dion  
(zlučienina 14)



Benzylester 2,4-dioxo-3-(4-fenylbutyl)-3,9-diaza-bicyklo[3.3.1]nonan-9-karboxylovej kyseliny (zlučienina 13, 0,57 g, 1,36 mmol) sa rozpustí v THF (3 ml), a pridá sa 10% paládium na aktívnom uhlí (0,12 g). Z bomby sa privádza vodík 1 hodinu. Čierna suspenzia sa filtruje cez kompaktný Celit a THF sa odstráni vo vysokovákuovom rotačnom odparovači a získa sa zlučienina 14 (0,36 g, 92 %) ako hustý olej, ktorý má dostatočne dobrú kvalitu, aby bol v ďalšom kroku použitý bez ďalšieho čistenia.

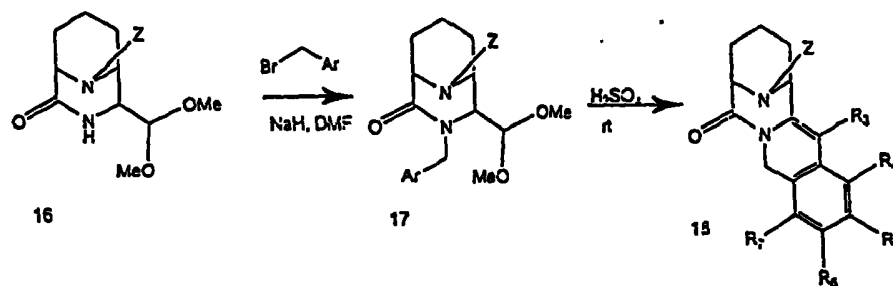
9-[Oxo-(3,4,5-trimetoxyfenyl)-acetyl]-3-(4-fenylbutyl)-3,9-diaza-bicyklo[3.3.1]nonan-2,4-dionu (zlučienina 15)



3-(4-Fenylbutyl)-3,9-diaza-bicyklo[3.3.1]nonan-2,4-dion (zlučenie 14, 0,42 g, 1,47 mmol) a 2-oxo-3,4,5-trimetoxyfenyl-octová kyselina (0,35 g, 1,47 mmol) sa rozpustí v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) a roztok sa ochladí na teplotu  $0^\circ\text{C}$ . Pridá sa najskôr HOBt (0,21 g, 1,54 mmol), potom EDC.HCl (0,30 g, 1,54 mmol) a TEA (0,15 g, 1,47 mmol). Reakčná zmes sa nechá dosiahnuť teplotu miestnosti a mieša 5 hodín. Prchavé látky sa odstránia vo vysokovákuovom rotačnom odparovači. Zvyšok sa rozpustí v EtOAc a premyje 10% roztokom kyseliny citrónovej (10 ml), potom vodou (10 ml), nasýteným  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml) a solankou (10 ml). Kombinované organické vrstvy sa sušia nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a koncentrujú. Rýchlou stípcovou chromatografiou zvyšku (30% EtOAc/hexány) sa získa zlučenie 15 ako svetložltá pevná látka (0,25 g, 34 % jeden izomér), t.t. = 101 až  $103^\circ\text{C}$ ;  $R_f = 0,32$  (50% EtOAc/hexány); IR: 2939, 2866, 1739, 1682, 1651, 1582, 1503, 1454, 1416, 1361, 1337, 1243, 1167, 1126, 1067, 991, 914,  $862\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (hlavný rotamér):  $\delta$  1,56 - 1,64 (m, 5H), 1,93 - 2,01 (m, 5H), 2,61 - 2,66 (m, 2H), 3,80 - 3,85 (m, 2H), 3,95 (s, 9H), 4,51 (široký s, 1H), 5,46 (široký s, 1H), 7,14 - 7,29 (m, 7H); HRMS ( $\text{M}^+\text{H}^+$ ): očakávané 509,2288, pozorované 509,2275; Elementárna analýza: vyrátané C (66,13), H (6,34), N (5,51); nájdené C (66,00), H (6,37), N (5,50).

## Schéma 4

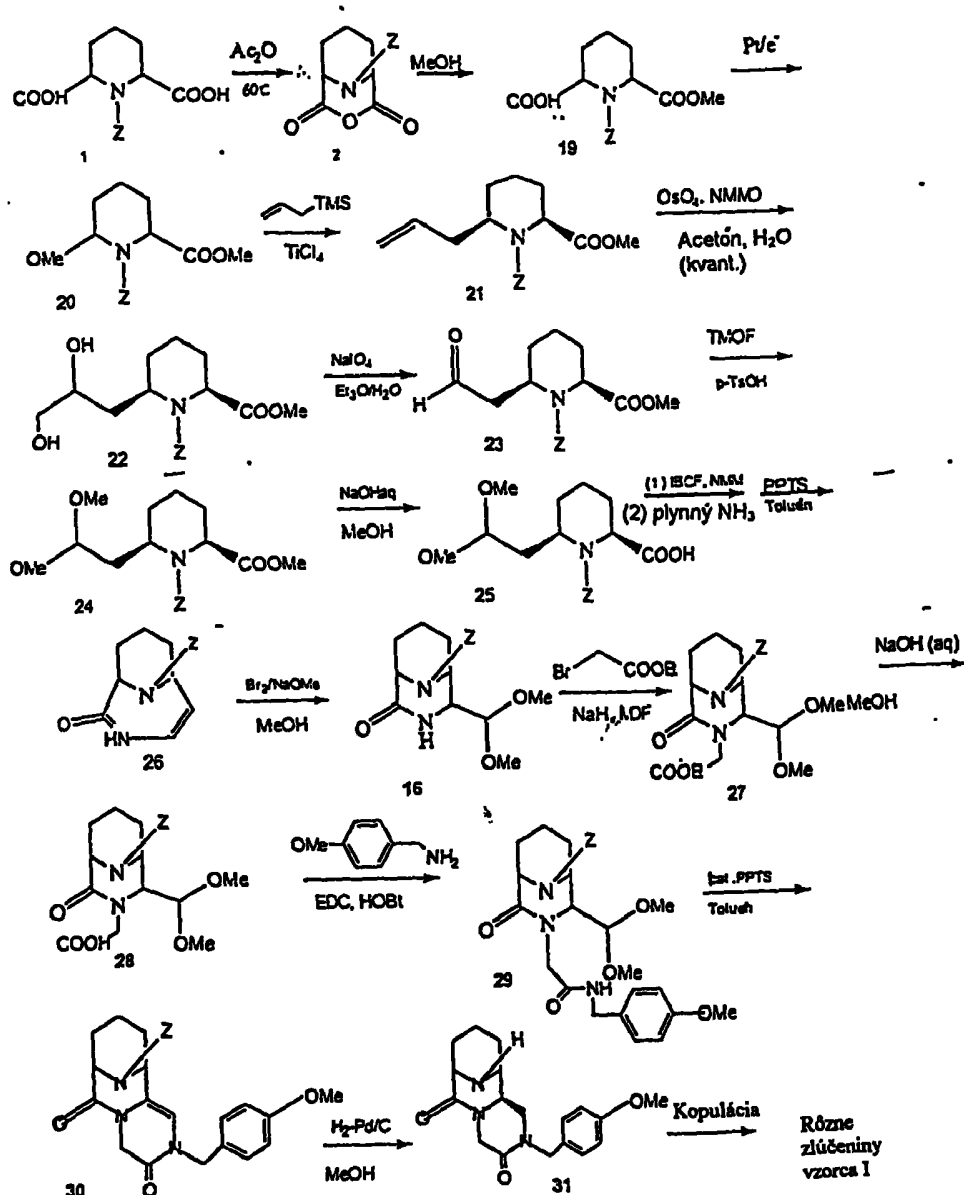
Schéma 4 je užitočná na prípravu zlučení všeobecného vzorca 18 a podobných zlučení uvedených v tabuľke 1 (napríklad zmenou arylmetylbromidového činidla použitého v prvom kroku).



Vo vzorci 18 sú  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  a  $R^7$  vždy nezávisle H alebo akýkoľvek vhodný substituent viazaný k cyklickému kruhu cez O, N, C alebo S. Z v hore uvedenom vzorci je chrániaca skupina, ako je benzyloxykarbonyl.

Zlúčenina 16 reaguje s arylsubstituovaným brómmetánom v prítomnosti hydridu sodného a DMF za získania zlúčeniny 17. Zlúčenina 17 potom reaguje s kyselinou sírovou za získania zlúčeniny všeobecného vzorca 18. Zlúčeniny všeobecného vzorca 18 sa premienia na zlúčeninu všeobecného vzorca I-a odstránením chrániacej skupiny Z a kopulovaním vzniknutého produktu so zlúčeninou všeobecného vzorca IV.

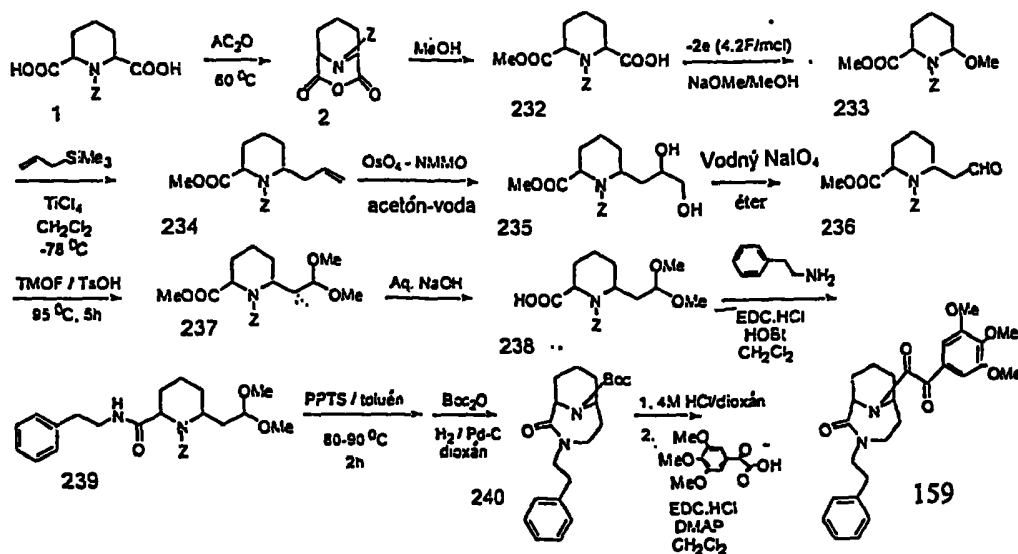
Schéma 5



Finálny kopulačný krok s činidlom vzorca IV mení zlúčeninu 31 na žiadanú zlúčeninu vzorca I-a. Táto schéma je osobitne užitočná na prípravu zlúčenín ako sú tie, ktoré sú uvedené v tabuľke 1 ďalej.

Schéma 6

Schéma 6 je užitočná na prípravu zlúčeniny 159 a ostatných príbuzných zlúčenín ako je uvedené v tabuľke 1.



1-Benzylester 2-metylester piperidín-1,2,6-trikarboxylovej kyseliny (zlúčenina 232)

Benzylester 2,4-dioxo-3-oxa-9-aza-bicyklo[3.3.1]nonan-9-karboxylovej kyseliny (zlúčenina 2,10 g, 34,51 mmol) sa rozpustí v metanole (50 ml). Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti 2 hodiny.  $MeOH$  sa odparí a získa sa zlúčenina 232 (10 g, 96 %).  $R_f = 0,47$  (10%  $MeOH/CH_2Cl_2$ ). Produkt má dostatočne dobrú kvalitu, aby bol v ďalšej reakcii použiteľný bez ďalšieho čistenia.

1-Benzylester 2-metylester 6-metoxypiperidín-1,2-dikarboxylovej kyseliny (zlúčenina 233)

1-Benzylester 2-metylester 6-metoxypiperidín-1,2-dikarboxylovej kyseliny (zlúčenina 232, 10 g, 31,15 mmol) sa rozpustí v metanole (80 ml). Pridá sa 1 M roztok metoxidu sodného v metanole (20 ml). Konštantný prúd (pri použití platinových elektród) 0,3 A sa aplikuje 1,96 hodiny pri použití celkom 4,17 F/mol. Metanol sa odparí. Rýchlym chromatografickým čistením zvyšku (1:2 EtOAc/hexány) sa získa zlúčenina 233 (9,14 g, 95 %).  $R_f = 0,9$  (10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

1-Benzylester 2-metylester 6-allylpiperidín-1,2-dikarboxylovej kyseliny (zlúčenina 234)

1-Benzylester 2-metylester 6-metoxypiperidín-1,2-dikarboxylovej kyseliny (zlúčenina 233, 1,04 g, 3,39 mmol) sa rozpustí v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) a roztok sa ochladí na teplotu -78°C pri použití kúpeľa suchý ľad-acetón. Po kvapkách sa počas 1 minúty pridá roztok 1 M TiCl<sub>4</sub> v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,7 ml) a potom allyltrimetylsilán (1,61 ml, 10,14 mmol). Kúpeľ sa zmení za vodný a reakčná zmes sa mieša 2 hodiny. Reakčná zmes sa vleje do solanky (50 ml) a extrahuje CHCl<sub>3</sub> (2 x 50 ml). Kombinované organické vrstvy sa premyjú nasýteným roztokom NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) a nakoniec sušia nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa čistí rýchlou chromatografiou (1:5 EtOAc/hexány) a získa sa zlúčenina 234 (0,91 g, 84 %).  $R_f = 0,78$  (1:2 EtOAc/hexány).

1-Benzylester 2-metylester 6-(2,3-dihydroxypropyl)piperidín-1,2-karboxylovej kyseliny (zlúčenina 235)

1-Benzylester 2-metylester 6-allyl-piperidín-1,2-dikarboxylovej kyseliny (zlúčenina 234, 0,087 g, 0,2 mmol) sa rozpustí v acetóne (2 ml) a vode (0,25 ml). Pridá sa najskôr oxid N-metylmolínu (0,068 g, 0,58 mmol) a potom 2,5% roztok OsO<sub>4</sub> v tBuOH (0,14 ml). Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti 14 hodín. Počas miešania sa pridá pyrosulfát sodný (0,3 g) vo vode (1 ml) a výsledný roztok sa filtruje cez celit a premyje etanolom (10 ml). Rozpúšťadlá sa odstránia a zvyšok sa

čistí rýchlou stípcovou chromatografiou (100% EtOAc) a získa sa zlúčenina 235 (0,086 g, 89 %, ako zmes izomérov).  $R_f = 0,12$  a  $0,06$  (2:1 EtOAc/hexány).

1-Benzylester 2-metylester 6-(2-oxoetyl)piperidín-1,2-dikarboxylovej kyseliny (zlúčenina 236)

1-Benzylester 2-metylester 6-(2,3-dihydroxypropyl)piperidín-1,2-dikarboxylovej kyseliny (zlúčenina 235, 0,614 g, 1,75 mmol) sa rozpustí v  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 ml) a ochladí na teplotu  $0^\circ\text{C}$ . Pridá sa 10% vodný roztok  $\text{NaIO}_4$  (4 ml) a reakčná zmes sa mieša 1 hodinu. Reakčná zmes sa vleje do solanky (15 ml) a extrahuje  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 ml). Kombinované organické vrstvy sa ďalej premyjú vodným  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (410 ml), nasýteným roztokom  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml), solankou (10 ml) a nakoniec sušia nad  $\text{MgSO}_4$ . Rozpúšťadlá sa odstránia a získa sa zlúčenina 236 (0,53 g, 95 %).  $R_f = 0,67$  (1:1 EtOAc/hexány). Takto získaný materiál má dostatočne dobrú kvalitu, aby bol v ďalšej reakcii použiteľný bez ďalšieho čistenia.

1-Benzylester 2-metylester 6-(2,2-dimetoxyetyl)piperidín-1,2-dikarboxylovej kyseliny (zlúčenina 237)

1-Benzylester 2-metylester 6-(2-oxoetyl)piperidín-1,2-dikarboxylovej kyseliny (zlúčenina 236, 0,4 g, 1,25 mmol), trimetylortoformiát (5 ml) a monohydrát p-toluénsulfónovej kyseliny (0,03 g) sa spoja, a reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti 12 hodín. Pridá sa vodný  $\text{NaHCO}_3$  (25 ml) a reakčná zmes sa extrahuje  $\text{CHCl}_3$  (3 x 100 ml). Kombinované organické vrstvy sa sušia nad  $\text{MgSO}_4$  a koncentrujú. Zvyšok sa čistí rýchlou chromatografiou (1:2 EtOAc/hexány) a získa sa zlúčenina 237 (0,441 g, 96 %).  $R_f = 0,75$  (1:1 EtOAc/hexány).

Benzylester 2-(2,2-dimetoxyetyl)-6-fenetylkarbamoylpiperidín-1-karboxylovej kyseliny (zlúčenina 239)

1-Benzylester 2-metylester 6-(2,2-dimetoxyetyl)-piperidín-1,2-dikarboxylovej kyseliny (zlúčenina 237, 0,350 g, 0,96 mmol) sa rozpustí v metanole (5 ml) a 2N NaOH (4 ml). Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti 8 hodín. Metanol sa odparí a zvyšok sa rozpustí v Et<sub>2</sub>O a premyje 5% KHSO<sub>4</sub> (10 ml), solankou (10 ml), suší nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a koncentruje a získa sa zlúčenina 238 (0,335 g, 0,96 mmol), ktorá sa v ďalšej reakcii použije bez ďalšieho čistenia.

1-Benzylester 6-(2,2-dimetoxy-etyl)-piperidín-1,2-dikarboxylovej kyseliny (zlúčenina 238, 0,335 g, 0,96 mmol) a fenetylamín (0,14 g, 1,15 mmol) sa rozpustia v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). Pridá sa najskôr HOBt (0,156 g, 1,15 mmol) a potom EDC.HCl (0,221 g, 1,15 mmol). Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti 18 hodín. Pridá sa nasýtený roztok NaHCO<sub>3</sub> (25 ml) a potom sa extrahuje CHCl<sub>3</sub> (2 x 50 ml). Kombinované organické vrstvy sa sušia nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a potom koncentrujú. Rýchlym chromatografickým čistením zvyšku (1:1 EtOAc/hexány) sa získa zlúčenina 239 (0,374 g, 86 %). R<sub>f</sub> = 0,47 (1:1 EtOAc/hexány).

terc.-Butylester 2-oxo-3-fenetyl-3,10-diaza-bicyklo[4.3.1]-dekan-10-karboxylovej kyseliny (zlúčenina 240)

Benzylester 2-(2,2-dimetoxyetyl)-6-fenetylkarbamoylpiperidín-1-karboxylovej kyseliny (zlúčenina 239, 0,297 g, 0,65 mmol) sa rozpustí v toluéne (15 ml) a banka sa ponorí do olejového kúpeľa s teplotou 80°C. Pridá sa piridínium p-toluén-sulfonát (0,0120 g, 0,05 mmol) a reakčná zmes sa mieša pri teplote 80°C 2 hodiny. Po tomto čase sa reakčná zmes ochladí a vzniknutá zrazenina sa odstráni filtráciou. Toluén sa odparí a zvyšok sa rozpustí v dioxáne (10 ml). Pridá sa N-terc.-butoxykarbonylanhydrid (0,285 g, 1,31 mmol) a 10% paládium na aktívnom uhlí (0,1 g). Z Parrovho zariadení sa privádza vodík a reakčná zmes trepe pri 0,35 MPa 12 hodín. Čierna suspenzia sa potom filtruje cez kompaktný celit a dioxán sa odstráni. Rýchlym chromatografickým čistením zvyšku (1:2 EtOAc/hexány)

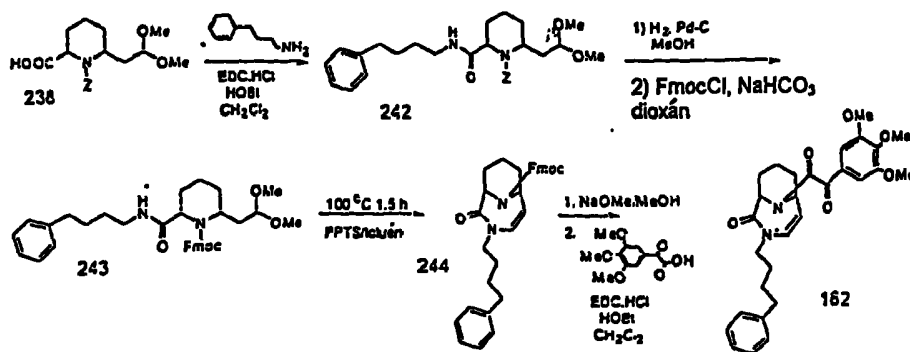
sa získa zlúčenina 240 (0,211 g, 90 %). Rf = 0,31 (1:2 EtOAc/hexány).

1-(2-Oxo-3-fenetyl-3,10-diaza-bicyklo[4.3.1]dec-10-yl)-2-(3,4,5-trimetoxyfenyl)etán-1,2-dion (zlúčenina 159)

terc.-Butylester 2-oxo-3-fenetyl-3,10-diaza-bicyklo[4.3.1]dekan-10-karboxylovej kyseliny (zlúčenina 240, 0,204 g, 0,56 mmol) sa rozpustí v 4M HCl v dioxáne (3 ml) a reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti 1 hodinu. Rozpúšťadlo sa odstráni a zvyšok sa rozpustí v CHCl<sub>3</sub> (50 ml), premyje nasýteným roztokom NaHCO<sub>3</sub>, suší nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a koncentruje a získa sa biela pevná látka (0,142 g, 0,55 mmol), ktorá sa rozpustí v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). Pridá sa 3,3-dimetyl-2-oxo-pentanoová kyselina (0,131 g, 0,54 mmol), EDC.HCl (0,126 g, 0,66 mmol) a 4-DMAP (0,081 g, 0,66 mmol) a reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti 18 hodín. Prchavé látky sa odstránia vo vysokovákuovom odparovači a zvyšok sa rozpustí v EtOAc a premyje vodou (10 ml), roztokom 1 N HCl (20 ml), nasýteným NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) a solankou (20 ml). Kombinované organické vrstvy sa sušia nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a koncentrujú. Rýchlym chromatografickým čistením zvyšku (2:1 EtOAc/hexány) sa získa konečná zlúčenina 159 (0,120 g, 45% výtazok). Rf = 0,4 (2:1 EtOAc/hexány).

### Schéma 7

Zlúčenina 162 a podobné zlúčeniny sa môžu pripraviť spôsobom opísaným ďalej.



Benzylester 2-(2,2-dimetoxyetyl)-6-(4-fenylbutylkarbamoyl)-piperidín-1-karboxylovej kyseliny (zlúčenina 242)

Benzylester 6-(2,2-dimetoxyetyl)piperidín-1,2-dikarboxylovej kyseliny (zlúčenina 238,1 g, 2,85 mmol) a 4-fenylbutylamín (0,51 g, 3,42 mmol) sa rozpustí v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 ml). Pridá sa najskôr HOBt (0,462 g, 3,42 mmol) a potom EDC.HCl (0,655 g, 3,42 mmol). Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti 12 hodín. Pridá sa nasýtený  $\text{NaHCO}_3$  (25 ml) a reakčná zmes sa extrahuje  $\text{CHCl}_3$  (2 x 50 ml). Kombinované organické extrakty sa sušia nad  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  a potom koncentrujú. Rýchlym chromatografickým čistením zvyšku (1:1 EtOAc/hexány) sa získa zlúčenina 242 (1,294 g, 94 %).  $R_f = 0,62$  (1:1 EtOAc/hexány).

9H-Fluoren-9-ylmetylester 2-(2,2-dimetoxyetyl)-6-(4-fenylbutylkarbamoyl)piperidín-1-karboxylovej kyseliny (zlúčenina 243)

Benzylester 2-(2,2-dimetoxyetyl)-6-(4-fenylbutylkarbamoyl)-piperidín-1-karboxylovej kyseliny (zlúčenina 242, 0,887 g, 1,83 mmol) sa rozpustí v metanole (50 ml). Pridá sa paládium (10%) na aktívnom uhlí (0,09 g). Vodík sa privádza z Parrovho zariadenia a reakčná zmes sa trepe pri 0,35 MPa 15 hodín. Čierna suspenzia sa potom filtruje cez kompaktný celit a metanol sa odstráni. Zvyšok sa rozpustí v dioxáne (25 ml). Pridá sa najskôr 9-fluorenylmetylchlórformiát (0,473 g, 1,83 mmol) a potom  $\text{NaHCO}_3$  (0,307 g, 3,66 mmol) rozpustený vo vode (7 ml). Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti 10 hodín, vleje do ľadu a 5% roztoku  $\text{KHSO}_4$  a potom extrahuje  $\text{CHCl}_3$  (2 x 100 ml). Rýchlym chromatografickým čistením zvyšku (1:2 EtOAc/hexány) sa získa zlúčenina 243 (1,050 g, 100 %).  $R_f = 0,59$  (1:1 EtOAc/hexány).

9H-Fluoren-9-ylmetylester 2-oxo-3-(4-fenylbutyl)-3,10-diaza-bicyklo[4,3,1]dec-4-en-10-karboxylovej kyseliny (zlúčenina 244)

9H-Fluoren-9-ylmetylester 2-(2,2-dimetoxyetyl)-6-(4-fenylbutylkarbamoyl)piperidin-1-karboxylovej kyseliny (zlúčenina 243, 1 g, 1,75 mmol) sa rozpustí v toluéne (25 ml). Pridá sa pyridinium p-toluénsulfonát (0,02 g, 0,08 mmol) a reakčná zmes sa mieša pri teplote 100°C 2 hodiny. Po tomto čase sa reakčná zmes ochladí, toluén sa odparí a zvyšok sa rozpustí v EtOAc (75 ml), premyje nasýteným roztokom NaHCO<sub>3</sub> (25 ml) a suší nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rýchlym chromatografickým čistením zvyšku (1:2 EtOAc/hexány) sa získa zlúčenina 244 (0,770 g, 87 %). R<sub>f</sub> = 0,5 (1:2 EtOAc/hexány).

1-[2-Oxo-3-(4-fenylbutyl)-3,10-diaza-bicyklo[4.3.1]dec-4-en-10-yl]-2-(3,4,5-trimetoxyfenyl)etán-1,2-dion (zlúčenina 162)

9H-Fluoren-9-ylmetylester 2-oxo-3-(4-fenylbutyl)-3,10-diaza-bicyklo[4.3.1]dec-4-en-10-karboxylovej kyseliny (zlúčenina 244, 0,740 g, 1,46 mmol) sa rozpustí v metanole (15 ml) a pridá sa roztok 1 N NaOMe v metanole (2,5 ml). Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti 2 hodiny. Prchavé látky sa odstránia a produkt sa extrahuje CHCl<sub>3</sub>, suší nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a koncentruje na bielu zrazeninu, ktorá sa rozpustí v CHCl<sub>3</sub> (10 ml). Pridá sa 3,3-dimetyl-2-oxo-pentanoová kyseliny (0,141 g, 0,58 mmol), HOBt (0,080 g, 0,58 mmol), EDC.HCl (0,113 g, 0,58 mmol) a TEA (0,082 ml, 0,58 mmol) a reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti 18 hodín. Prchavé látky sa odstránia pri použití vysokovákuového odparovače a zvyšok sa rozpustí v EtOAc a premyje 10% roztokom kyseliny citrónovej (10 ml) a potom vodou (10 ml), nasýteným NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) a solankou (10 ml). Kombinované organické vrstvy sa sušia nad Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a koncentrujú. Rýchlym chromatografickým čistením zvyšku (1:1 EtOAc/hexány) sa získa zlúčenina 162 (0,122 g, 50%). R<sub>f</sub> (1:1 EtOAc/hexány): 0,122.

## Biochemické a biologické skúšky

Na určenie aktivity zlúčenín podľa vynálezu sa môže použiť rad skúšok a techník. Aktivita zlúčenín podľa vynálezu pre stimuláciu neuritového rastu je priamo spojená s jeho väzbovou afinitou k FKBP12 a jeho schopnosťou inhibovať rotamázovú aktivitu FKBP12. Za účelom kvantifikovania tejto inhibičnej aktivity sa môžu použiť skúšky známe v stave techniky na meranie väzby ligandu a enzýmovej aktivity. Skúšky na stimuláciu neuritového rastu sú opísané ďalej.

Napríklad zlúčeniny môžu byť testované na určenie ich neurotropnej aktivity pri použití metódy, ktorú opísal Lyons a kol., Proc. Natl. Acad. Sci., 91: 3191-3195 (1994). V tejto fenochromocytomovej skúške na potkanoch pre neuritový rast sú potkanie fenochromocytomové bunky PC12 udržiavané pri teplote 37°C a 5% CO<sub>2</sub> v Dulbeccovom modifikovanom Eaglovom prostredí obohatenom 10% za tepla inaktivovaným konským sérom a 5% za tepla inaktivovaným fetálnym hovädzím sérom. Bunky sa potom umiestnia v koncentrácii 10<sup>5</sup> do jamky s priemerom 35 mm pokrytej kolagénom z potkaních chvostov a náter má plošnú hmotnosť 5 mg/cm<sup>2</sup>. Prostredie sa nahradí DMEM obohateným 2% konským sérom, 1% fetálnym hovädzím sérom, nervovým rastovým faktorom (NFG) a/alebo rôznymi koncentráciami testovaných zlúčenín. Do kontrolných kultúr sa dávkuje NGF bez akejkkoľvek testovanej zlúčeniny.

Ďalší spôsob, ktorý sa môže použiť na meranie sily stimulácie neuritového rastu je skúška potkanej dorzálnej koreňovej ganglie. Pri tejto skúške sa oddelí dorzálna koreňová ganglia z 16 dní starých potkaních embryí Sprague-Dawley. Zmyslová ganglia sa potom kultivuje v kolagénom potiahnutých 35 mm Falconových miskách s N-2 prostredím (DMEM/Ham F<sub>12</sub>, 1:1) pri 37°C v 15% CO<sub>2</sub>. Prostredie je obohatené selénom, progesterónom, inzulínom, putrescínom, glukózou, penicilínom a streptomycínom. Gangliá sa potom ošetrí s rôznymi koncen-

tráciami NGF (0-100 ng/ml) a testovanou zlúčeninou. Zmyslové gangliá sa pozorujú každé dva až tri dni pod fázovým kontrastným mikroskopom a meria sa dĺžky axónu. Pozri Lyons a kol., PNAS, 91: 3191-3195 (1994).

Na meranie aktivity zlúčenín podľa vynálezu sa môžu použiť ďalšie vhodné skúšky. Napríklad imunosupresívna aktivita môže byť stanovená meraním inhibície kalcineurínovej fosfatázovej aktivity komplexmi zlúčenín podľa vynálezu viazanými k FKBP (Babine a kol., Bioorg. Med. Chem. Lett., 6, 385-390, 1996). Aktivita fosfopeptidovej fosfatázy kalcineurínu sa skúša pri 30°C pri použití kontinuálnej kopulovanej spektrofotometrickej skúšky (Etzkorn a kol., Biochemistry, 32, 2380, 1994) a fosforylovaného 19-mer peptidového substrátu odvodeného z regulačnej podjednotky ( $R_{II}$ ) od cAMP závislej proteínovej kinázy. Skúšobná zmes obsahuje 50 mM MOPS (pH 7,5), 0,1 M NaCl, 6 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,5 mg/ml hovädzieho séra albumínu, 0,5 mM ditiotreitolu, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 1 mM MnCl<sub>2</sub>, 20 μM fosforylovaného  $R_{II}$  peptidu, 20 nM ľudského rekombinantného kalcineurínu, 40 nM kalmodulinu, 10 μg/ml purínovej ribonukleozidovej fosforylázy a 200 μM metyltioguanozínu, ako opísal Etzkorn a kol., plus 1 % dimetylsulfoxidu (DMSO) ako korozpúšťadla a 100 μM FKBP. Zlúčeniny sú testované na inhibíciu kalcineurínu závislého od FKBP pri ich maximálnej rozpustnosti. Pri týchto podmienkach sa zrejma inhibičná konštanta pre inhibíciu ľudského rekombinantného kalcineurínu pomocou FKBP-FK506 namerí 43 nM.

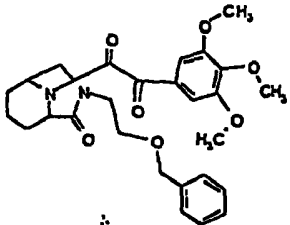
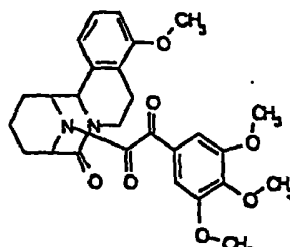
Väzba zlúčenín na FKBP sa môže merať priamo pri použití mikrokalorimetrie. Kalorimetrické titrácie sa uskutočnia pri použití zariadenia MCS-ITC (MicroCal Inc., Nortampton, MA). Titrácie sa môžu vykonať nasledovne. Proteínový dialyzát sa odplyňuje 15 minút pri použití zariadenia MicroCal. K spolu-rozpúšťadlu (typicky DMSO) sa pridá rezervný roztok inhibítora a odplynený dialyzát, potom nasleduje krátka sonifikácia za získania finálnych inhibičných roztokov, ktoré sa použijú na titrácie. Finálne inhibičné roztoky sú v koncentráciách v roz-

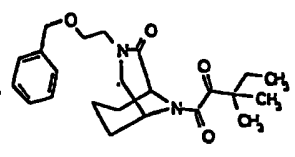
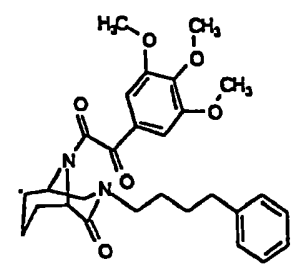
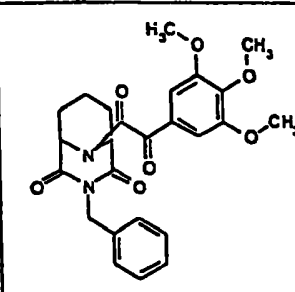
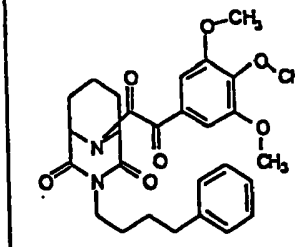
sahu 10 až 80  $\mu\text{M}$ . K spolurozpúšťadlu a odplynému dialyzátu sa pridá dialyzovaný proteín a získajú sa roztoky FKBP12 v koncentráciách v rozsahu 200 až 1600  $\mu\text{M}$ . Ako náhle sa pripravia obidva roztoky pri použití odplyného dialyzátu, žiadne ďalšie odplynenie roztokov sa nevykonáva. K proteínovým roztokom sa pridá spolurozpúšťadlo, aby sa udržovala stála koncentrácia rozpúšťadla počas celého priebehu titrácie. Proteín sa titruje do inhibítora pri použití 125  $\mu\text{l}$  injekčnej striekačky. Titrácie sa vykonajú s ligandom v bunke vzhľadom na nízku rozpustnosť inhibítora. Typicky sa predbežne injektujú 2  $\mu\text{l}$  a potom päťnástimi 8  $\mu\text{l}$  injekciami pri rôznych injekčných intervaloch. Pre každú titráciu sa uskutoční úplná sada riediacich kontrol. K odplynému dialyzátu sa pridá príslušný objem spolurozpúšťadla, aby sa získal pufrový spolurozpúšťadlový roztok, ktorý sa použije na získanie rozpúšťacích tepel riedení reakčných zložiek. Po úprave rozpúšťacích tepel riedení sa stanovujú titračné výsledky pri použití "One Set of Sites Model" a ORIGIN software dodávaných spolu so zariadením.

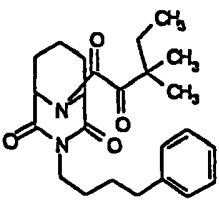
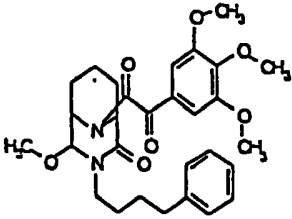
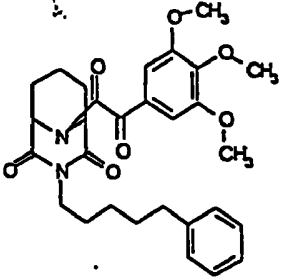
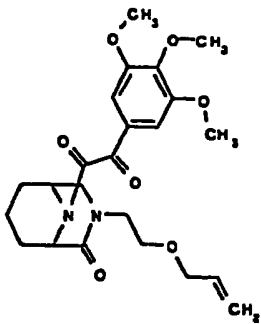
Bolo zistené, že väzba k FKBP, ako bola nameraná mikrokolorimetriou je v dobrom súlade so silou inhibície rotamázovej reakcie, ktorá sa ľahko skúša spôsobmi známymi v stave techniky (pozri napríklad Fischer a kol., *Biochim Biophys. Acta*, 791, 87 (1984); Fischer a kol., *Biochemed. Biochem. Acta* 43, 1101 (1984); Fischer a kol., *Nature* 337, 476-478 (1989); Siekierka a kol., *Nature*, 341, 755-57 (1989); U.S. patent č. 5 696135 a Harding a kol., *Nature*, 341, 758-760 (1989)).

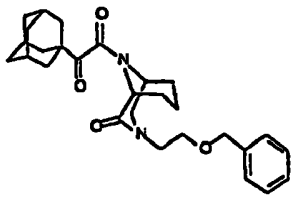
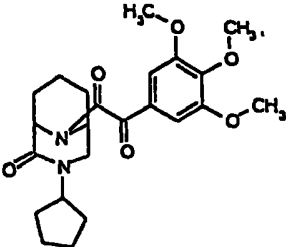
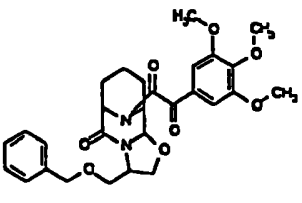
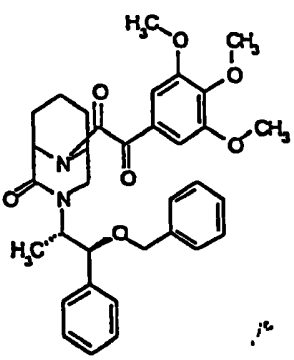
Pri skúške inhibície rotamázy sa izomerizácia umelého substrátu N-(sukcinyl-Ala-Ala-Pro-Phe-p-nitroanilidu) sleduje spektrofotometricky. Skúška zahŕňa cis formu substrátu, FKBP12, zlúčeninu, ktorá má byť testovaná a chymotrypsín. Chymotrypsín je schopný štiepiť p-nitroanilín z trans formy substrátu, nie však z cis formy. Uvoľnenie p-nitroanilínu sa merí spektrofotometricky. Pri použití tejto skúšky sa pridávajú rôzne množstvá

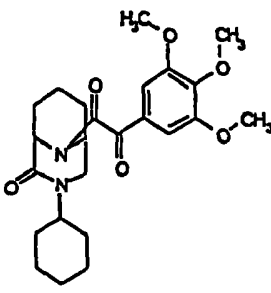
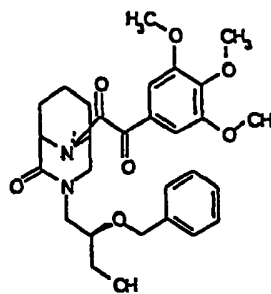
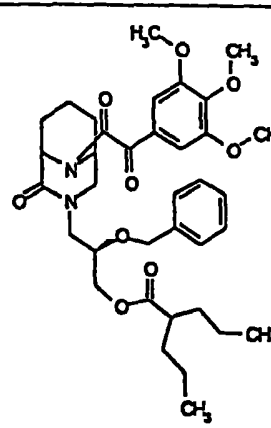
zlúčenín všeobecného vzorca I-a alebo I-b, ktoré inhibujú FKBP rotamázu, k cis N-sukcinyl-alanín-alanín-prolín-fenylalanín-para-nitroanilínu (Bachem, 3132 Kashiwa Street, Torrance, CA 90505) v prítomnosti FKBP12 a chymotrypsínu. Spektrofotometrické merania p-nitroanilínových koncentrácií umožňujúce hodnotenie hodnôt K; sú uvedené v tabuľke 1 ďalej.

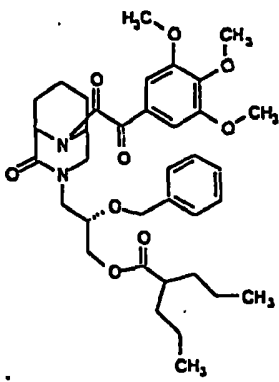
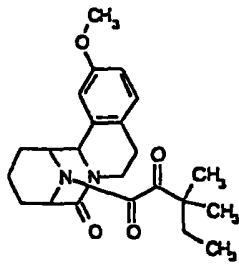
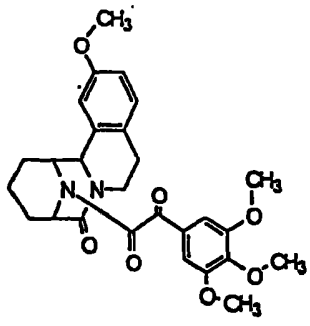
Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Pripravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_i$ (app) ( $\mu$ M)
7		1	2	0,160
12		2		0,027

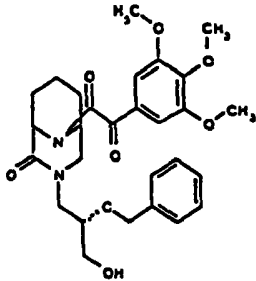
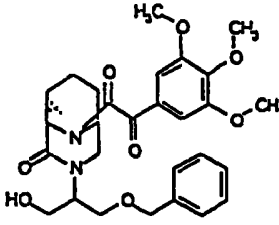
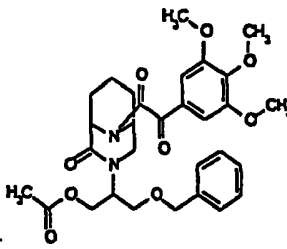
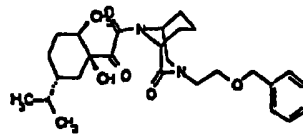
Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Pripravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_{i(app)}$ ( $\mu\text{M}$ )
32		1	2	2,3
33		1	2	0,227
34		3	1	0,206
35		3	1	0,073

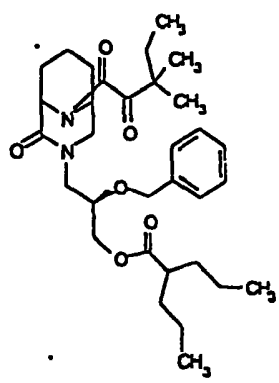
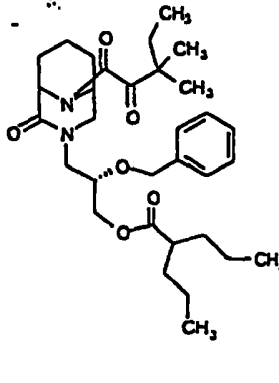
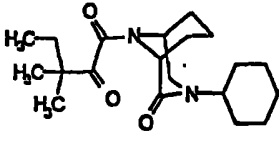
Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Pripravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_i(\text{app})$ ( $\mu\text{M}$ )
36		3	1	0,445
37		3	4	0,222
38		3	1	0,298
39		1	2	0,398

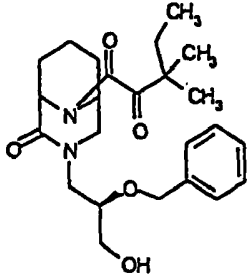
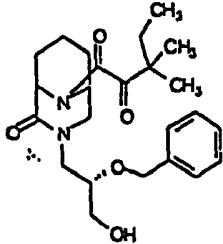
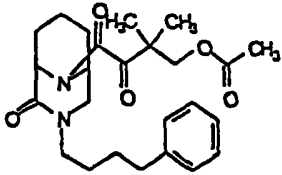
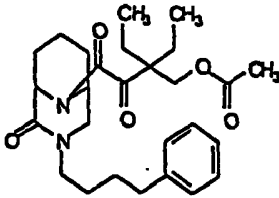
Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Pripravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_{i(EPD)}$ ( $\mu\text{M}$ )
40		1	2	0,690
41		1	2	5,8
42		1	2	2,2
43		1	2	NI

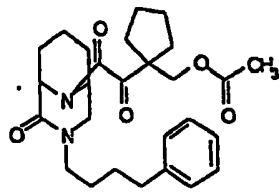
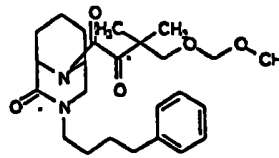
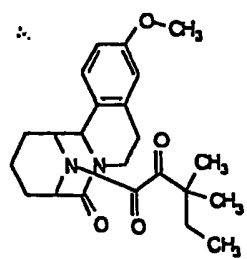
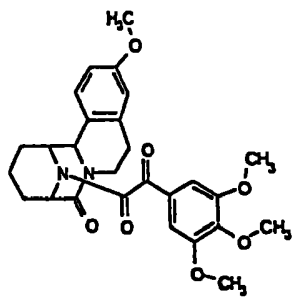
Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Pripravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_{i(ESP)}$ ( $\mu\text{M}$ )
44		1	2	3,0
45		1	2	0,58
46		1	2	0,448

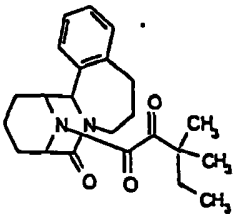
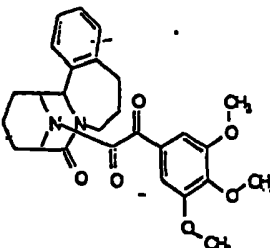
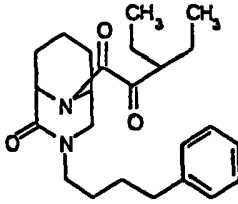
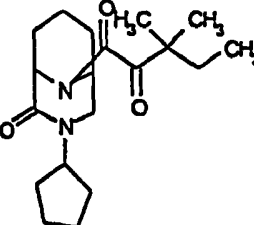
Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Pripravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_{1(EPD)}$ ( $\mu\text{M}$ )
47		1	2	0,2
48		2	2	1,6
49		2	2	0,08

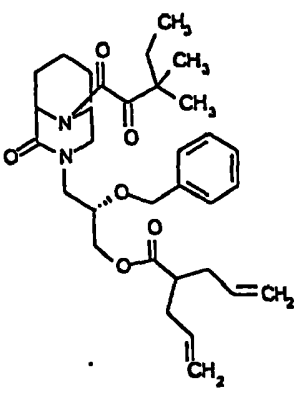
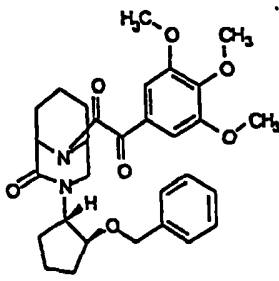
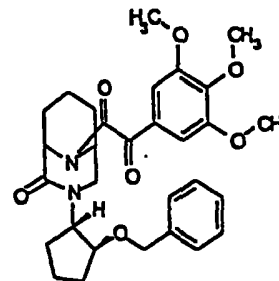
Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Pripravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_{i(opp)}$ ( $\mu M$ )
50		1	2	0,56
51		1	4	4
53		1	4	5
54		1	2	6*

Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Pripravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_{i(50\%)}$ ( $\mu\text{M}$ )
55		1	2	40% inhibícia @ 2,5 $\mu\text{M}$
56		1	2	40% inhibícia @ 2,5 $\mu\text{M}$
57		1	2	74

Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Prípravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_i(\text{app})$ ( $\mu\text{M}$ )
58		1	2	3,0
59		1	2	3,8
60		1	2	3,0
61		1	2	0,79

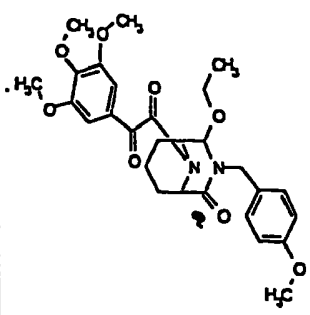
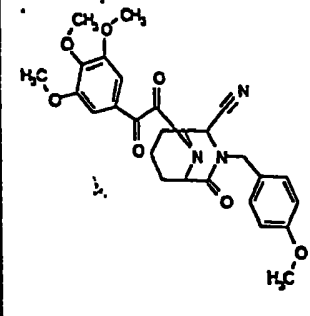
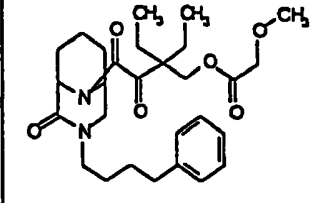
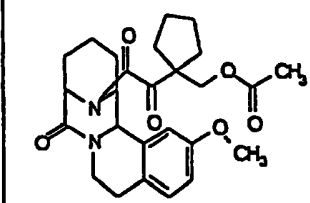
Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Prípravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_i$ (EPD) ( $\mu$ M)
62		1	2	0,16
63		1	2	3,1
64		2	2	0,62
65		2	2	0,175

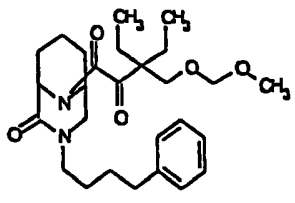
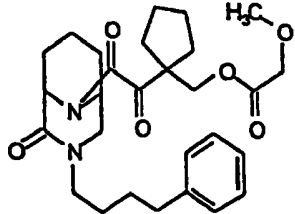
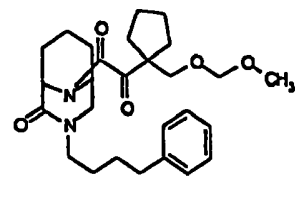
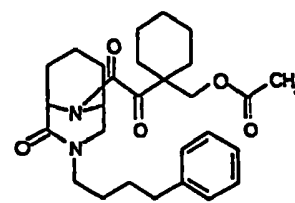
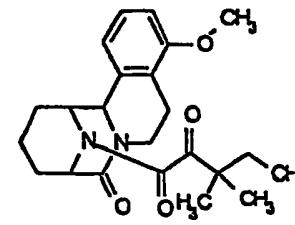
Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Pripravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_i$ (app) ( $\mu\text{M}$ )
66		2	2	16
67		2		0,88
68		1	2	2,5
69		1	2	33

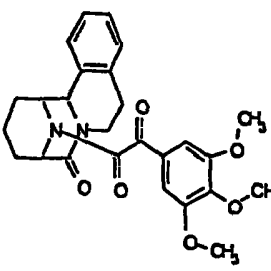
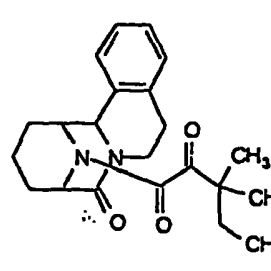
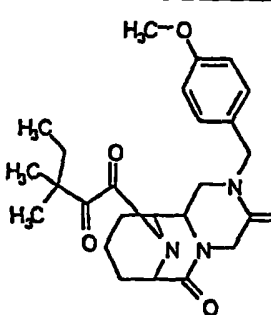
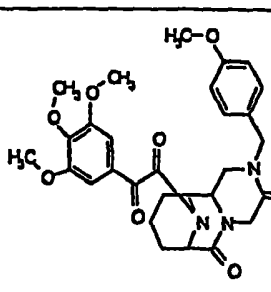
Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Pripravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_i$ (app) ( $\mu\text{M}$ )
70		1	2	0,89
71		1	2	4,7
72		1	2	0,24

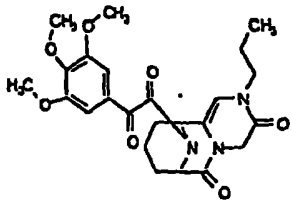
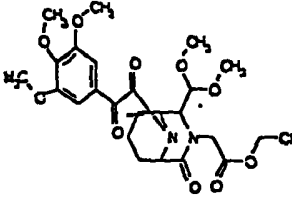
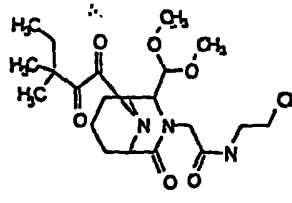
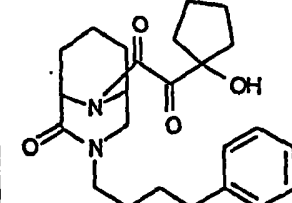
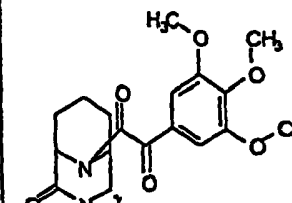
Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Pripravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_{i(99)}$ ( $\mu\text{M}$ )
73		1 alebo 2	2	0,063
74		4	do 8	0,111
75		1	2	0,79

Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Pripravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_{i(ESP)}$ ( $\mu M$ )
76		1	2	0,112
77		1	2	20,5
78		1	2	4,1

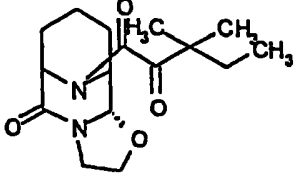
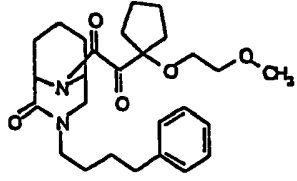
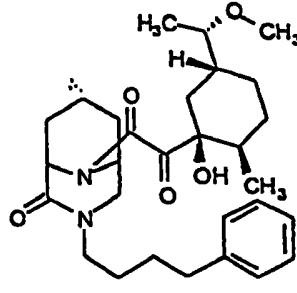
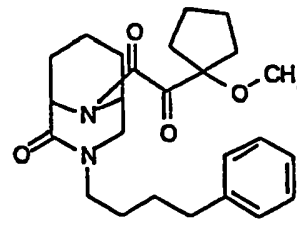
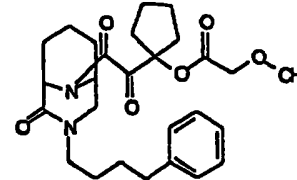
Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Prípravná schéma č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_i$ (app) ( $\mu\text{M}$ )
79		1 alebo 2	4	0,7
80		1	4	1,8
81		1	2	1,1
82		2	2	3

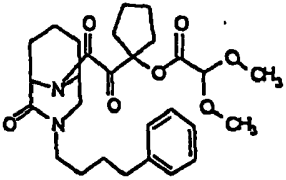
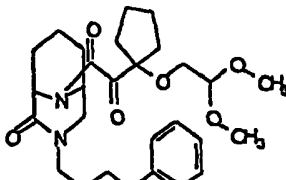
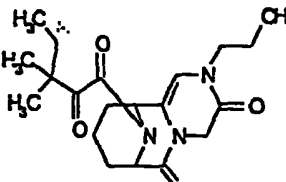
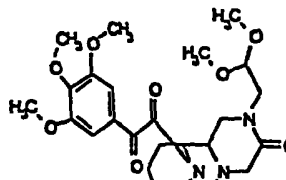
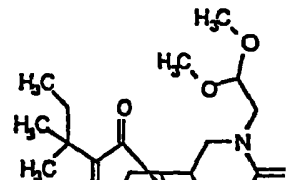
Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Prípravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_i$ (SPP) ( $\mu\text{M}$ )
83		1	2	0,86
84		1	2	0,134
85		1	2	0,324
86		1		1,3
87		2	2	5

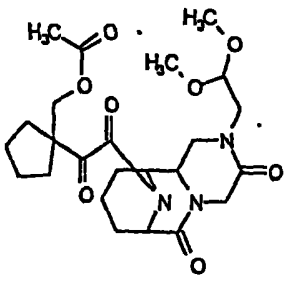
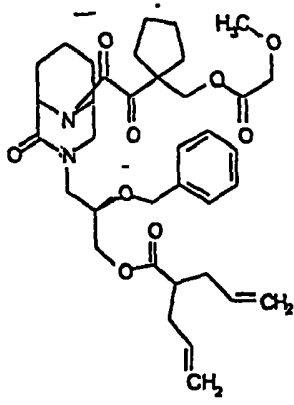
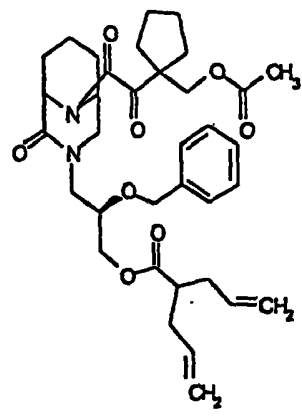
Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Pripravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_i$ (EPD) ( $\mu\text{M}$ )
88		2	2	0,217
89		2	2	3,2
90		5	2	>50
91		5	2	0,22

Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Pripravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_{i(EPD)}$ ( $\mu$ M)
92		5	2	0,13
93		4	4	0,17
94		4	4	31,4
95		1	2	1,2
96		1 alebo 2	2	1,4

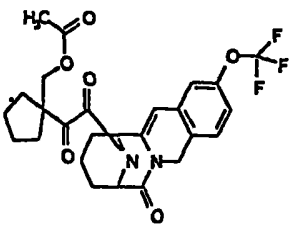
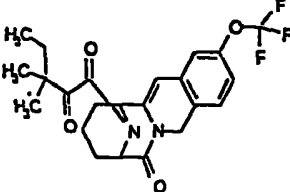
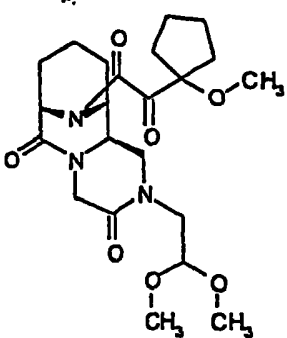
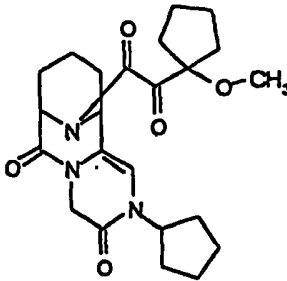
Tabuľka 1

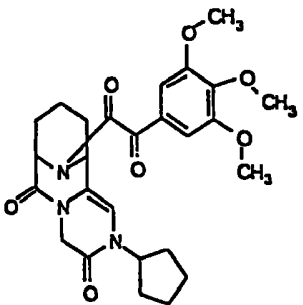
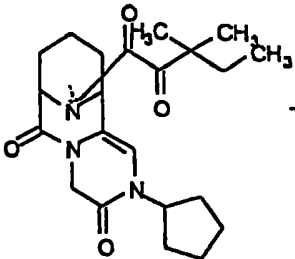
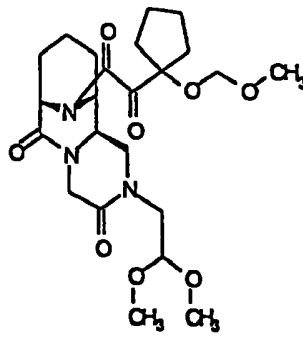
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Pripravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_{i(EPD)}$ ( $\mu$ M)
97		1 alebo 2		9*
98		1	2	0,772
99		1	2	3,7
100		1	2	0,627
101		1	2	1,4

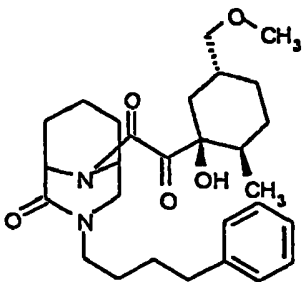
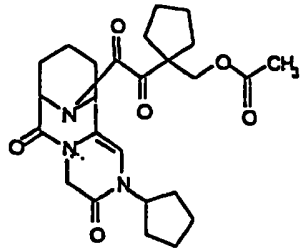
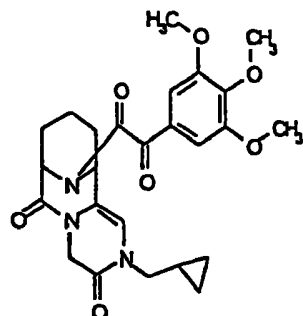
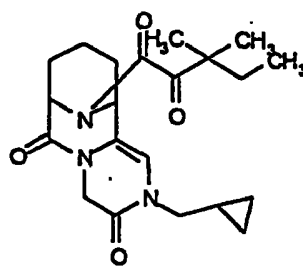
Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Pripravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_i$ (app) ( $\mu\text{M}$ )
102		1	2	0,69
103		1	2	1,2
104		5	2	1,4
105		5	2	0,35
106		5	2	>50

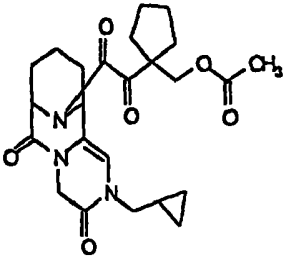
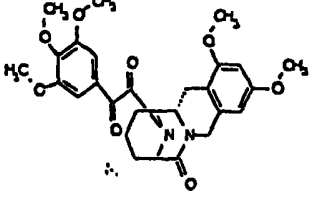
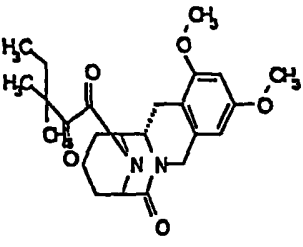
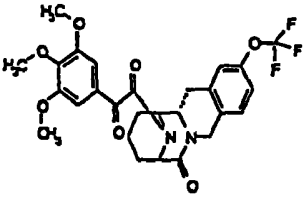
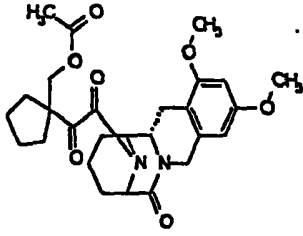
Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Pripravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_{i(\text{app})}$ ( $\mu\text{M}$ )
107		5	2	NI
108		1	2	0,061
109		1	2	0,049

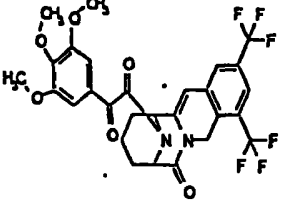
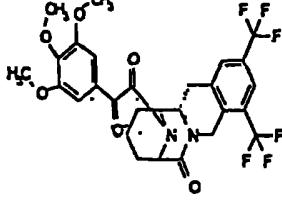
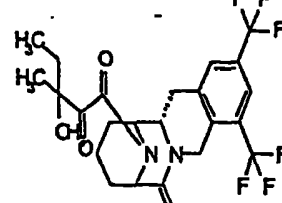
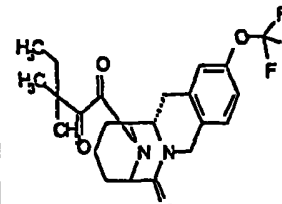
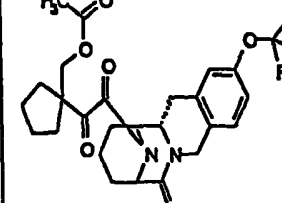


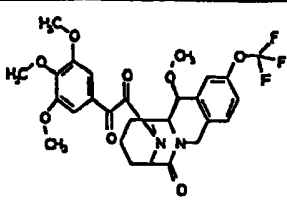
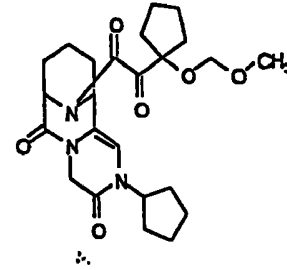
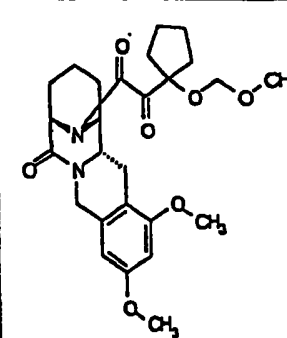
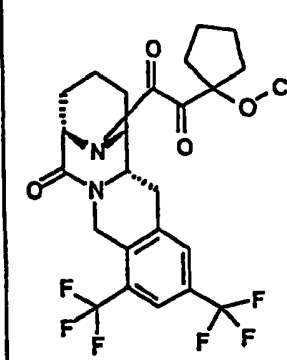
Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Pripravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_i$ (GDP) ( $\mu\text{M}$ )
113		4	2	ND
114		4	2	ND
115		5		>20
116		5	2	0,96

Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Prípravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_i$ (492) ( $\mu\text{M}$ )
117		5	2	0,084
118		5	2	1
119		5		>40

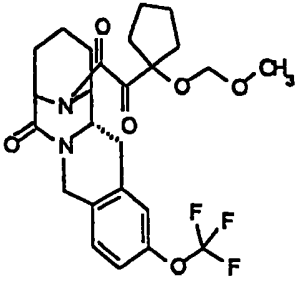
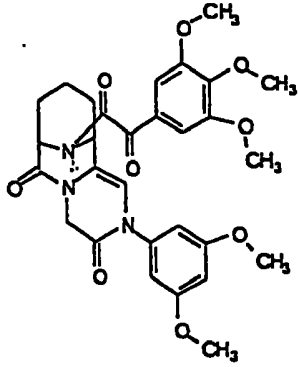
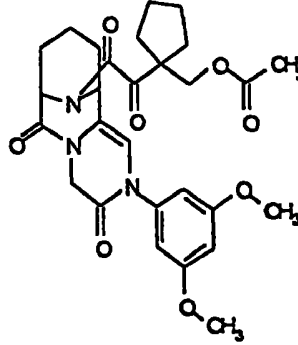
Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Pripravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_i$ (SDP) ( $\mu\text{M}$ )
120		1	2	2,5
121		5	2	0,78
122		5	2	0,15
123		5	2	1,2

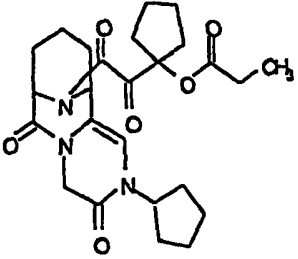
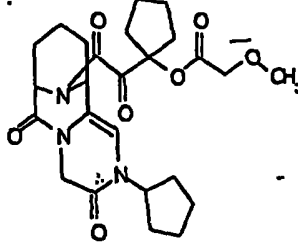
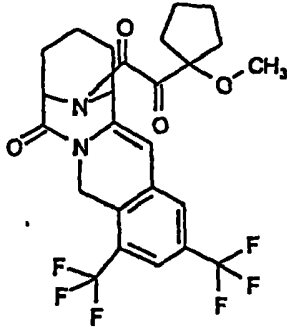
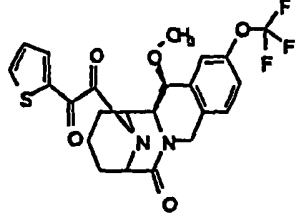
Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Pripravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_i$ (app) ( $\mu\text{M}$ )
124		5	2	0,38
125		4	2	0,85
126		4	2	5
127		4	2	2,6
128		4	2	2

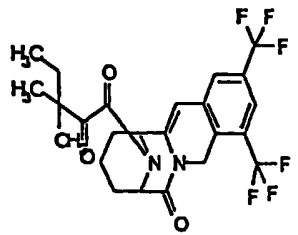
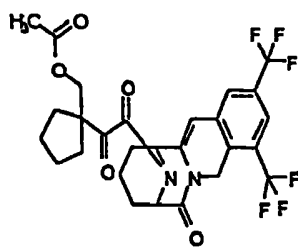
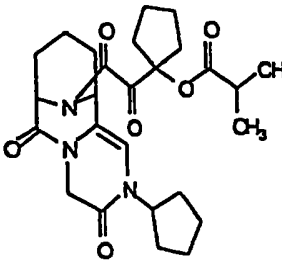
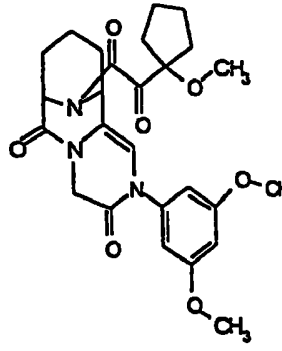
Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Prípravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_i(ESP)$ ( $\mu M$ )
129		4	2	0,37
130		4	2	10
131		4	2	NI
132		4	2	>20
133		4	2	3,9

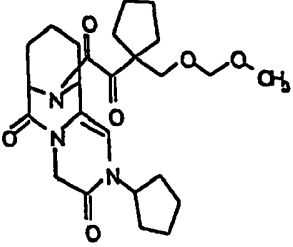
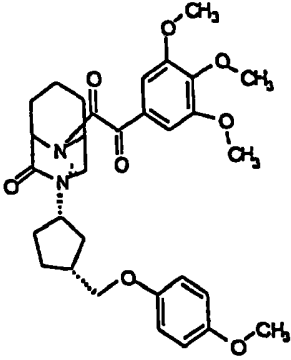
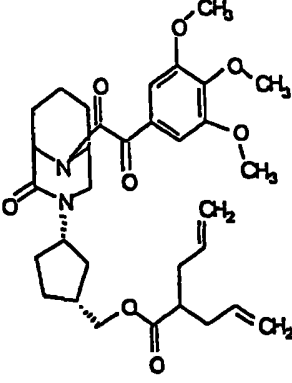
Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Pripravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_i$ (app) ( $\mu\text{M}$ )
134		4	2	10
135		5	2	1,4
136		4		2,4
137		4		9,7

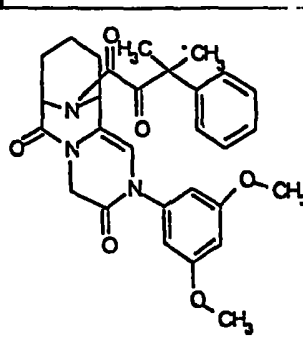
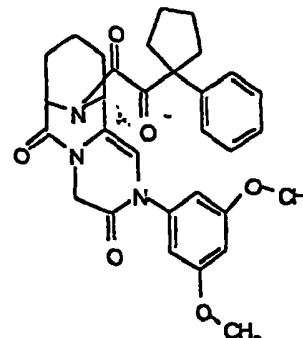
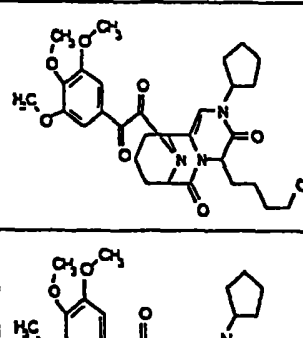
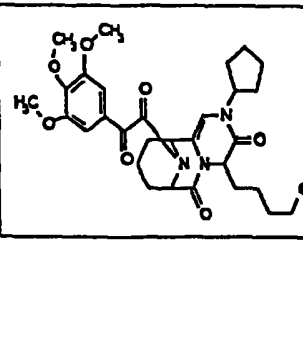
Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Pripravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_{j(\text{app})}$ ( $\mu\text{M}$ )
138		1	2	1,3
139		1	2	0,355
140		5	2	10

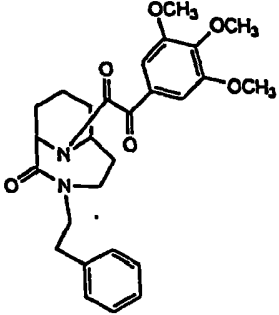
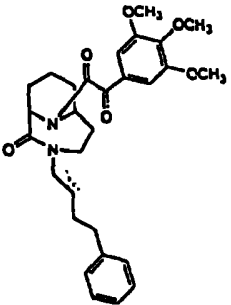
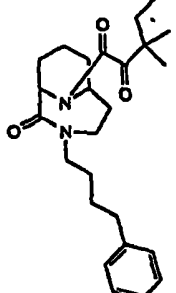
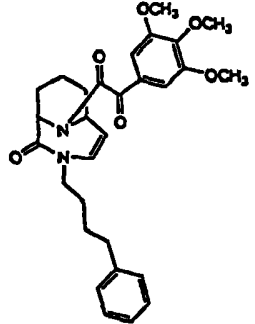
Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Pripravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_i$ (app) ( $\mu\text{M}$ )
141		5		4
142		5	2	0,054
143		5	2	0,19

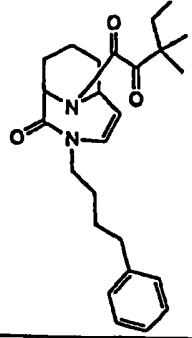
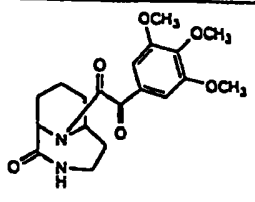
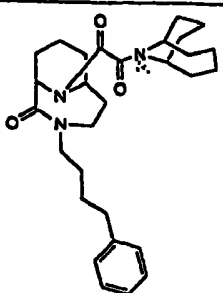
Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Pripravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_i$ (app) ( $\mu$ M)
144		5	2	1,2
145		5	2	1,7
146		4	2	>50
147		4	2	1,4

Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Pripravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_i$ (app) ( $\mu\text{M}$ )
148		4	2	NI
149		4	2	>50
150		5	2	1,5
151		5	2	0,53

Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Pripravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_{1(esp)}$ ( $\mu\text{M}$ )
152		5	2	2,8
153		1	2	0,52
154		1	2	0,244

Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Pripravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_{i(enz)}$ ( $\mu\text{M}$ )
155		5	2	1,2
156		5	2	1,5
157		5	2	1,6
158		5	2	0,776

Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Pripravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_i$ (app) ( $\mu$ M)
159		6	1	0,76
160		6	1	0,239
161		6	1	5
162		7	1	0,347

Tabuľka 1				
Zlúčenina číslo	Molekulárna štruktúra	Prípravená schémou č.	Počet izomérov	Rotamáza $K_i(upp)$ ( $\mu M$ )
163		6	1	0,381
164		6	1	3,3
165		6		8,6

Poznámky: NI = žiadna inhibícia pri tejto testovanej koncentrácii; ND = neurčené

#### Farmaceutické prostriedky a liečba

Činidlá inhibujúce FKBP podľa vynálezu, ako sú zlúčeniny doložené hore sa môžu použiť na prípravu farmaceutických prostriedkov, ako sú tie, ktoré sú opísané ďalej.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu zahŕňajú účinné množstvo zlúčeniny stimulujúcej neuritový rast všeobecného vzorca I-a alebo I-b a inertný, farmaceuticky prijateľný nosič alebo riedidlo. Farmaceutický prostriedok ďalej obsahuje neurotropný faktor. Tieto prostriedky sa pripravujú v jednotkových dávkových formách na rôzne cesty podania.

V jednom rozpracovaní sú účinné úrovne nepeptidovej zlúčeniny inhibujúcej rotamázu také, že dôjde k terapeutickému užitku, spočívajúcemu v regulácii FKBP. Výraz "účinné úrovne" zlúčeniny zahŕňajú úrovne, pri ktorých je FKBP väzba k FKBP12 regulovaná na minimum. Zlúčeniny môžu byť podané vo forme pro-liečiva, ktoré je všeobecne určené na zvýšenie absorpcie a je štiepené in vivo na formu aktívnej zložky. Účinné úrovne sa môžu tiež dosiahnuť podaním farmaceuticky aktívnych metabolitov (produkty metabolických konverzií) zlúčeniny.

Zlúčenina všeobecného vzorca I-a alebo I-b sa podá vo vhodnej dávkovej forme pripravenej kombináciou terapeuticky účinného množstva (tzn. účinného množstva dostatočného na dosiahnutie žiadaného terapeutického účinku cez reguláciu FKBP) zlúčeniny všeobecného vzorca I-a alebo I-b (ako aktívnej zložky) so štandardnými farmaceutickými nosičmi alebo riedidlami podľa konvenčných spôsobov. Tieto spôsoby môžu zahŕňať miešanie, granuláciu a lisovanie alebo rozpúšťanie zložiek na získanie žiadaného preparátu.

Použitú farmaceutickú nosičku sú vo vhodnej forme, napríklad ako pevné látky alebo kvapaliny. Príklady pevných nosičov zahŕňajú laktózu, bielu hlinku, sacharózu, mastenec, želatínu, agar, pektín, akáciu, stearát horečnatý, kyselinu stearovú a podobne. Príklady kvapalných nosičov zahŕňajú sirup, podzemnicový olej, olivový olej, vodu, a podobne. Podobne, nosiče alebo riedidlá môžu obsahovať materiál, ktorý spôsobuje oneskorené uvoľňovanie známe zo stavu techniky, ako je glycerylmonostearát alebo glyceryldiestearát, samotný alebo s voskom, etylcelulózu, hydroxypropylmetylcelulózu, metylmetakrylát alebo podobne.

Môže sa použiť rad farmaceutických foriem. Napríklad keď sa použije pevný nosič, prípravky môžu byť vo forme tabliet, môžu byť umiestnené do tvrdých želatínových kapsúl v práškovej forme alebo vo forme peliet, alebo môžu byť formované do formy

piluliek alebo pastiliek. Množstvo pevného nosiča sa môže líšiť, výhodne bude od asi 25 mg do asi 1 g. Pokiaľ sa použije kvapalný nosič, prípravok bude výhodne vo forme sirupu, emulzie, mäkkej želatínovej kapsuly, injekčného roztoku alebo suspenzie v ampule alebo liekovke alebo nevodnej kvapalnej suspenzie.

Za účelom získania vo vode rozpustnej dávkovej formy sa môže farmaceuticky prijateľná soľ zlúčeniny všeobecného vzorca I-a alebo I-b rozpustiť vo vodnom roztoku akejkoľvek organickej alebo anorganickej kyseliny, ako je 0,3 M roztok kyseliny jantárovej alebo výhodnejšie, kyseliny citrónovej. Keď nie je forma rozpustnej soli k dispozícii, zlúčenina všeobecného vzorca I-a alebo I-b sa môže rozpustiť vo vhodnom spolurozpúšťadle alebo kombinácii spolurozpúšťadiel. Príklady vhodných spolurozpúšťadiel zahŕňajú alkohol, propylénglykol, polyetylénglykol 300, polysorbát 80, glycerín a podobne, v rozsahu koncentrácií od 0 do 60 % celkového objemu. Vo výhodnom rozpracovaní sa aktívna zlúčenina všeobecného vzorca I-a alebo I-b rozpustí v DMSO a zriedenom vodou. Prostriedok tiež môže byť vo forme roztoku soľnej formy aktívnej zložky vo vhodnom vodnom vehikule, ako je voda alebo izotonický fyziologický roztok alebo roztok dextrózy.

Je treba vziať do úvahy, že aktuálne výhodné dávky zlúčenín všeobecného vzorca I-a a I-b použité v prostriedkoch podľa vynálezu sa môžu líšiť v závislosti od použitého komplexu, konkrétnej formulácie prostriedku, spôsobu podania a konkrétneho miesta, hostiteľa a choroby, ktorá sa má liečiť. Optimálne dávky pre danú skupinu podmienok môžu byť odborníkom zistené pri použití konvenčných testov na určenie dávky, napríklad s ohľadom na experimentálne údaje tu uvedené. Pre orálne podanie bude obvyklá denná dávka počas liečby od asi 0,001 do asi 1000 mg/kg telesnej hmotnosti a bude vhodne opakovaná. Počiatočné farmakokinetiky pre ľudí môžu byť určené z potkaních modelov, ako opísal Gold a kol., *Experimental Neurology*, 147: 269-278 (1997).

Farmaceutické prostriedky, obsahujúce aktívne zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť pripravené spôsobom, ktorý je všeobecne známy, ako sú napríklad prostriedky konvenčného miešania, rozpúšťanie, granulácia, výroba dražé, rozmelňovanie, emulgácia, zapuzdrowanie, zachytávanie alebo lyofylizačné postupy. Farmaceutické prostriedky môžu byť formulované konvenčným postupom pri použití jedného alebo viacerých fyziologicky prijateľných nosičov, zahŕňajúcich excipienty a/alebo pomocné prostriedky, ktoré uľahčujú spracovanie aktívnych zlúčenín do farmaceuticky použiteľných prostriedkov. Vhodná formulácia je však závislá od cesty podania.

Na orálne podanie môžu byť zlúčeniny formulované ľahko kombináciou aktívnych zlúčenín s farmaceuticky prijateľnými nosičmi známymi v stave techniky. Také nosiče umožňujú formulovať zlúčeniny podľa vynálezu na podanie pacientovi, ktorý má byť liečený do formy tabliet, piluliek, dražé, kapsúl, kvapalín, gélov, sirupov, kaší, suspenzií apod. Farmaceutické prostriedky na orálne podanie môžu byť získané kombináciou aktívnej zlúčeniny s pevným excipientom, prípadne mletím výslednej zmesi a spracovaním zmesi granúl po pridaní vhodných pomocných látok, keď je to žiadúce, za získania tabliet alebo jadra pre dražé. Vhodné excipienty zahŕňajú napríklad plnivá, ako sú cukry, zahŕňajúce laktózu, sacharózu, manitol alebo sorbitol; a celulózové prostriedky, ako je kukuričný škrob, pšeničný škrob, ryžový škrob, zemiakový škrob, želatínu, tragakantovú gumu, metylcelulózu, hydroxypropylcelulózu, karboxymetylcelulózu sodnú a/alebo polyvinylpyrolidón (PVP). Keď je to žiadúce, môžu sa pridať dezintegračné činidlá, ako je sitovaný polyvinylpyrolidón, agar alebo kyselina alginová alebo jej soli a alginát sodný.

Jadrá pre dražé sú opatrené vhodnými povlakmi. Na tieto účely sa môžu použiť koncentrované roztoky cukru, ktoré môžu prípadne obsahovať arabskú gumu a polyvinylpyrolidón, karbo-

polový gél, polyetylénglykol, a/alebo oxid titaničitý, lakové roztoky a vhodné organické rozpúšťadlá alebo zmesi rozpúšťadiel. Na identifikáciu alebo charakterizáciu rôznych kombinácií dávok aktívnych činidiel sa môžu pridať k dražé alebo k povlakom pre jadrá farbivá alebo pigmenty.

Farmaceutické formy prostriedkov, ktoré sa môžu použiť orálne zahŕňajú posuvne uložené tobolky zhotovené z želatíny a rovnako mäkké, utesnené tobolky zhotovené z želatíny a plastifikátoru, ako je glycerol alebo sorbitol. Tieto posuvne uložené tobolky môžu obsahovať aktívne zložky v zmesi s plnivami, ako sú škroby a/alebo mazadlá, ako je mastenec alebo stearát horečnatý a prípadne stabilizátory. V mäkkých tobolkách môže byť aktívna zlúčenina rozpustená alebo suspendovaná vo vhodnej kvapaline, ako je olej mastnej kyseliny, kvapalný parafín alebo kvapalné polyetylénglykoly. Ďalej môžu byť pridané stabilizátory. Všetky formulácie na orálne podanie by mali byť v dávkach vhodných na také podanie. Na bukalne podanie môžu byť prostriedky vo forme tabliet alebo pastiliek pripravené obvyklým spôsobom.

Ako príklad na prípravu orálneho farmaceutického prostriedku podľa vynálezu sa uvádza: 100 mg zlúčeniny podľa vynálezu všeobecného vzorca I-a alebo I-b sa zmieša so 750 mg laktózy a zmes sa vpraví do jednotkovej dávkovej formy, ako sú tvrdé želatínovej kapsuly, ktoré sú vhodné na orálne podanie.

Na podanie inhaláciou sa zlúčeniny podľa vynálezu konvenčne dodávajú vo forme aerosolového spreja z nádob pod tlakom alebo rozprašovača, pri použití vhodného hnacieho činidla, napríklad dichlórdifluórmetánu, trichlórfluórmetánu, dichlór-tetrafluóretánu, chloridu uhličitého alebo iného vhodného plynu. V prípade aerosolu pod tlakom môže byť dávková jednotka určená pri použití ventilu na dodanie odmeraného množstva. Kapsuly a patróny, napríklad z želatíny na použitie v inhalátore alebo insuflátore môžu byť formulované tak, že

obsahujú práškovú zmes zlúčeniny a vhodný prášok, ako je laktóza alebo škrob.

Zlúčeniny môžu byť formulované na parenterálne podanie injekciou, napríklad ako bolusová injekcia alebo kontinuálnou infúziou. Formulácia pre injekcie môžu byť vo forme jednotkovej dávkovej formy, napríklad v ampulách alebo v zásobníkoch na viac dávok, za prídavku konzervačného činidla. Prostriedky môžu mať takisto formy suspenzií, roztokov alebo emulzií v oleji alebo vo vodnom vehikule a môžu obsahovať formulačné činidlá, ako sú suspenzačné činidlá, stabilizačné a/alebo dispergačné činidlá.

V prípade injekcií môžu byť činidlá podľa vynálezu formulované vo vodných roztokoch, výhodne vo fyziologicky kompatibilných tlmivých roztokoch, ako je Hankov roztok, Ringerov roztok alebo fyziologický roztok. Na transmukózne podanie sa použijú vhodné penetračné činidlá na prenikanie bariérou a tieto činidlá môžu byť vybrané z činidiel známych v stave techniky.

Farmaceutické formulácie na parenterálne podanie zahŕňajú vodné roztoky aktívnych zlúčenín vo forme, ktorá je rozpustná vo vode. Ďalej sa suspenzie aktívnych zlúčenín môžu pripraviť ako vhodné olejové injekčné suspenzie. Vhodné lipofilné rozpúšťadlá alebo vehikulá na prípravu takých formulácií zahŕňajú oleje odvodené od mastných kyselín, ako je sezamový olej, estery syntetických mastných kyselín, ako etyloléat alebo triglyceridy alebo lipozómy. Vodné injekčné suspenzie môžu obsahovať látky, ktoré zvyšujú viskozitu suspenzie, ako je karboxymetylcelulóza, sorbitol alebo dextrán. Suspenzie môžu prípadne obsahovať vhodné stabilizátory alebo činidlá, ktoré zvyšujú rozpustnosť zlúčenín, aby mohli byť pripravené roztokmi s vysokou koncentráciou.

Parenterálne farmaceutické prostriedky podľa vynálezu vhodné na podanie injekciou sa môžu pripraviť následovne:

100 mg zlúčeniny všeobecného vzorca I-a alebo I-b sa zmieša s 10 ml lipofilného rozpúšťadla, ako je olej odvođený od mastnej kyseliny a zmes je včlenená do jednotkovej dávkovej formy vhodnej na podanie injekciou alebo ako emulzia.

Alternatívne môže byť aktívna zložka v práškovej forme na konštitúciu s vhodným vehikulom, napríklad sa môže pred použitím použiť sterilná bezpyrogénna voda. Zlúčeniny môžu byť formulované tiež ako rektálne prostriedky, ako sú čapíky alebo retenčné klystíry, napríklad obsahujúce konvenčný základ pre čapíky, ako je kakaové maslo alebo glyceridy.

Popri formuláciách opísaných hore môžu byť zlúčeniny podľa vynálezu tiež formulované ako depotné prípravky. Také dlho pôsobiace formulácie môžu byť podané implantáciou (napríklad subkutánne alebo intramuskulárne) alebo intramuskulárnou injekciou. Napríklad zlúčeniny môžu byť formulované s vhodnými polymérnymi alebo hydrofóbnymi materiálmi (napríklad ako emulzie v akceptovateľnom oleji) alebo iónomeničovými živícami alebo ako obmedzene rozpustné deriváty, napríklad ako obmedzene rozpustné soli.

Vhodný farmaceutický nosič pre hydrofóbne zlúčeniny podľa vynálezu je spolurozpúšťadlový systém zahrňajúci alkohol, nepolárnu povrchovo aktívnu látku s organickým polymérom miešajúcim sa vo vode a vodnú fázu. Spolurozpúšťadlový systém môže byť VPD spolurozpúšťadlový systém (VPD je roztok 3% hmotn./objem benzylakoholu, 8% hmotn./objem nepolárneho povrchovo aktívneho polysorbátu 80, a 65% hmotn./objem polyetylénglykolu 200, doplnený absolútnym etanolom). VPD spolurozpúšťadlový systém (VPD:5W) sa skladá z VPD zriedeného 1:1 s 5% dextrózou vo vodnom roztoku. Tento spolurozpúšťadlový systém rozpúšťa dobre hydrofóbne zlúčeniny a samotný je pri podaní málo toxický. Prirodzene sa pomery spolurozpúšťadlového systému môžu podstatne líšiť, bez toho aby došlo k narušeniu jeho rozpustnosti a charakteristík toxickosti. Ďalej sa môže

takisto líšiť identita zložiek spolurozpúšťadlového systému: napríklad miesto polysorbátu 80 sa môžu použiť tiež iné, nízкотoxické nepolárne povrchovo aktívne činidlá; veľkosť frakcie polyetylénglykolu sa môže líšiť; polyetylénglykol môže byť nahradený ďalšími biokompatibilnými polymérmi, napríklad polyvinylpyrolidónom; a dextróza môže byť nahradená inými cukrami alebo polysacharidmi.

Alternatívne sa môžu použiť ďalšie systémy na dodávanie hydrofóbných farmaceutických zlúčenín. Lipozómy a emulzie sú veľmi dobre známe príklady vehikul na dodávanie alebo nosiče pre hydrofóbne liečivá. Rovnako sa môžu použiť určité organické rozpúšťadlá, ako je dimetylsulfoxid, hoci sa vyznačujú vyššou toxickosťou. Ďalej môžu byť zlúčeniny podľa vynálezu dodávané pri použití štandardného systému na oneskorené uvoľňovanie, ako sú polopriepustné matrice pevných hydrofilných polymérov obsahujúcich terapeutické činidlá. Rôzne materiály s oneskoreným uvoľňovaním sú uvedené v stave techniky. Kapsuly s oneskoreným uvoľňovaním môžu, v závislosti od svojej chemickej povahy, uvoľňovať zlúčeniny podľa vynálezu počas niekoľkých týždňov až 100 dní. V závislosti od chemickej povahy a biologickej stability terapeutической zložky sa môžu použiť ďalšie stratégie na proteínovú stabilizáciu.

Farmaceutické prostriedky môžu takisto zahŕňať vhodné nosiče alebo excipienty vo vhodnej gélovej alebo pevnej fáze. Príklady takých nosičov alebo excipientov zahŕňajú uhličitan vápenatý, fosforečnan vápenatý, rôzne cukry, škroby, deriváty celulózy, želatínu a polyméry, ako sú polyetylénglykoly.

V stave techniky je identifikovaný rad neurotrofných faktorov a v prostriedku podľa vynálezu sa môže použiť ktorýkoľvek z týchto faktorov. Výraz "neurotrofný faktor" ako sa tu používa sa týka látok, ktoré sú schopné stimulovať rast alebo proliferáciu nervových tkanív (ale s vylúčením zlúčenín podľa vynálezu inhibujúcich FKBP-rotamázu), napríklad nervový faktor

rastu (NGF), inzulínový rastový faktor (IGF-1) a jeho aktívne obmedzené deriváty (gIGF-1), kyslý a bázický fibroblastový rastový faktor (aFGF a bFGF), faktory rastu odvodené od krvných doštičiek, faktory rastu odvodené od mozgu (BDNF), ciliárne neurotropné faktory (CNTF), neurotropný faktor odvodený od gliálnej bunkovej línie (GDNF), neurotropin-3 (NT-3) a neurotropin 4/5 (NT-4/5). Farmaceutické prostriedky môžu zahŕňať ako aktívne zložky popri jednom alebo viacerých činidlách podľa vynálezu jeden alebo viac neurotropných faktorov. Najvýhodnejší neurotropný faktor na použitie v prostriedkoch podľa vynálezu je NGF.

Ďalšie zložky farmaceuticky prijateľných prostriedkov podľa vynálezu môžu zahŕňať benzylalkohol alebo ďalšie vhodné konzervačné činidlá, absorpčné promotory za účelom zvýšenia biologickej dostupnosti, fluórované uhľovodíky a/alebo ďalšie solubilizačné alebo dispergačné činidlá.

Farmaceutický prostriedok obsahuje aktívnu zložku(y) v množstve, ktoré je dostatočné na dosiahnutie žiadaného účinku. Konkrétnejšie, farmaceutický prostriedok obsahuje terapeuticky účinné množstvo (tzn. množstvo, ktoré je účinné na prevenciu vývoja alebo zmiernenie existujúcich symptómov choroby alebo stavu sprostredkovaného FKBP) činidla inhibujúceho FKBP podľa vynálezu. Celkové množstvo činidla inhibujúceho FKBP podľa vynálezu a akéhokoľvek prípadného neurotropného faktoru, ktoré môžu byť kombinované s nosičovým materiálom za vzniku jednej dávkovej formy sa bude líšiť v závislosti od liečeného hostiteľa a konkrétnej cesty podania. Výhodne prostriedok podľa vynálezu vždy obsahuje ako činidlo inhibujúce FKBP, tak neurotropný faktor s činidlom inhibujúcim FKBP pôsobiace zosilnenie účinnosti neurotropného faktoru a tak zvýšenie neuritového rastu. Množstvo neurotropného faktoru v takých prostriedkoch je výhodne menšie ako množstvo požadované v monoterapii pri použití iba faktoru. Výhodne sú prostriedky formulované tak, že sa pacientovi podá dávka obsahujúca 0,01 až 100 µg/kg telesnej hmot-

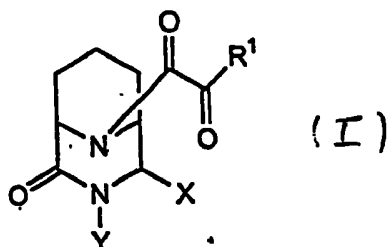
nosti/deň činidla inhibujúceho FKBP12 a dávka obsahujúca 0,01 až 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  telesnej hmotnosti/deň neurotropného faktoru.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu sa môžu použiť v metóde inhibujúcej aktivitu enzýmu rotamázy proteínu viažuceho FK-506, zahŕňajúcej podanie prostriedku pacientovi. Prostriedok podľa vynálezu sa takisto môže použiť na stimuláciu rastu neuritov v nervových bunkách, na stimuláciu regenerácie nervov alebo na podporu neuronálnej regenerácie. Výhodne prostriedok ďalej zahŕňa neurotropný faktor.

I keď je vynález ďalej ilustrovaný odkazmi na špecifické a výhodné uskutočnenia, odborník pozná, napríklad bežnými pokusmi a praxou, že je možné vykonať rad modifikácií. Napríklad odborník môže poznať, že môžu byť vykonané rôzne variácie substituentov na zlúčeninách všeobecného vzorca I-a a I-b bez podstatného vplyvu na účinnosť farmaceutických prostriedkov. Tak nie je vynález obmedzený na hore uvedený opis, ale je definovaný pripojenými nárokmi.

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

### 1. Heterocyklická zlúčenina všeobecného vzorca: I



kde  $R^1$  sa zvolí zo súboru, ktorý zahŕňa vodík; arylovú skupinu, nesubstituovanú alebo substituovanú jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa halogén, hydroxyl,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_2$ - $C_6$  alkenyl,  $C_1$ - $C_4$  alkyloxy,  $C_2$ - $C_4$  alkenyloxy, benzyloxy, fenoxo, amino alebo fenyl; alkylovú alebo alkenylovú skupinu, nesubstituovanú alebo substituovanú jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa  $C_1$ - $C_4$  alkyl,  $C_2$ - $C_4$  alkenyl,  $C_4$ - $C_6$  cykloalkenyl a hydroxy;  $C_3$ - $C_8$  cykloalkyl alebo  $C_5$ - $C_7$  cykloalkenylovú skupinu, nesubstituovanú alebo substituovanú jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa  $C_1$ - $C_4$  alkyl,  $C_2$ - $C_4$  alkenyl,  $C_1$ - $C_4$  alkyloxy a hydroxy; a  $C(R^{11})(R^{12})(R^{13})$ , kde  $R^{11}$  a  $R^{12}$  sú vždy nezávisle nižší alkyl alebo  $R^{11}$  a  $R^{12}$  spoločne s atómom, ku ktorému sú viazané tvoria cykloalkyl a  $R^{13}$  je H, OH, nižší alkyl, aryl alebo  $(CH_2)_n-O-W^1$ , kde n je 0, 1, 2 alebo 3,  $W^1$  je  $R^2$  alebo  $C(O)R^2$  a  $R^2$  je  $C_1$ - $C_3$  alkyl, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou alebo dvoma metoxyskupinami;

X sa zvolí zo súboru, ktorý zahŕňa vodík, kyano,  $C_1$ - $C_2$  alkyloxy, dimetoxymetyl alebo =O; a

Y sa zvolí zo súboru, ktorý zahŕňa vodík; alkyl, alkenyl alebo cykloalkylovú skupinu, nesubstituovanú alebo substitu-

vanú jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa alkyl, aryl, alkoxy, hydroxyalkyl, aryloxy, alkenyloxy, hydroxy skupiny, nesubstituované alebo substituované jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa hydroxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyloxy, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkenyloxy, benzyloxy, fenoxo a fenyl; alebo (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-W<sup>2</sup> alebo (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N-W<sup>2</sup>, kde p je 0, 1 alebo 2 a W<sup>2</sup> je R<sup>3</sup> alebo C(O)R<sup>3</sup>, kde R<sup>3</sup> je alkyl, alkenyl alebo arylová skupina, nesubstituovaná alebo substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa alkyl, aryl a alkoxy; alebo

alebo X a Y spoločne s atómom uhlíka kruhu a heteroatómom dusíka kruhovej štruktúry, ku ktorému sú viazané tvoria 5- až 7-členný nasýtený alebo nenasýtený heterocyklický kruh, nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými substituenty vybranými z J, K a L; kde J, K a L znamená substituenty nezávisle vybrané zo súboru, ktorý zahŕňa kyslík, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cykloalkyl alebo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> alkylové skupiny, nesubstituované alebo substituované jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cykloalkyl, metoxy, metoxyfenyl alebo dimetoxyfenyl; alebo J a K spolu tvoria fenylový kruh, nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi, nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa metoxy, trifluórmetyl, trifluórmetoxy a substituenty viazané k fenylovému kruhu cez kyslík, dusík, uhlík alebo síru a nezávisle vybrané zo súboru, ktorý zahŕňa halogén, hydroxyl, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyloxy, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkenyloxy, benzyloxy, fenoxo, amino a fenyl;

alebo farmaceuticky prijateľný derivát uvedenej zlúčeniny.

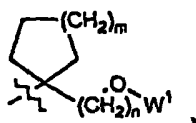
2. Zlúčenina alebo jej farmaceuticky prijateľný derivát podľa nároku 1, kde R<sup>1</sup> je aryl, nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa halogén, hydroxyl, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>,

$C_1-C_6$  alkyl,  $C_2-C_6$  alkenyl,  $C_1-C_4$  alkyloxy,  $C_2-C_4$  alkenyloxy, benzyloxy, fenoxo, amino a fenyl.

3. Zlúčenina alebo farmaceuticky prijateľný derivát podľa nároku 1, kde  $R^1$  sa zvolí zo skupiny, zahŕňajúci adamantyl, naftyl, indolyl, furyl, tienyl, pyridyl a fenyl, kde fenyl má jeden až tri substituenty nezávisle vybrané zo súboru, ktorý zahŕňa halogén, hydroxyl,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $C_1-C_6$  alkyl,  $C_2-C_6$  alkenyl,  $C_1-C_4$  alkyloxy,  $C_2-C_4$  alkenyloxy, benzyloxy, fenoxo, amino a fenyl.

4. Zlúčenina alebo jej farmaceuticky prijateľný derivát podľa nároku 3, kde  $R^1$  je 3,4,5-trimetoxyfenyl.

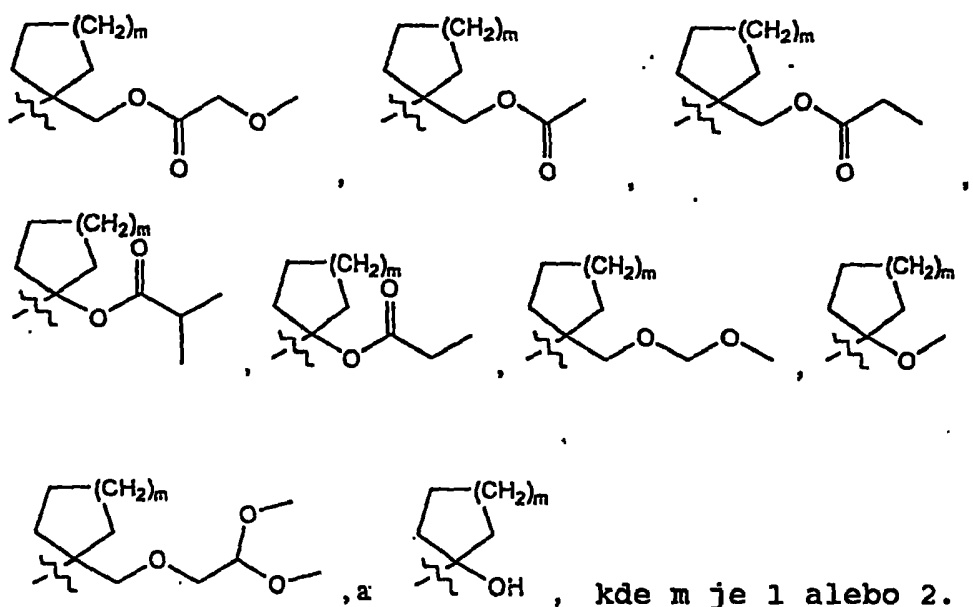
5. Zlúčenina alebo jej farmaceuticky prijateľný derivát podľa nároku 1, kde  $R^1$  je



kde  $m$  je 1 alebo 2,  $n$  je 0, 1 alebo 2 a  $W^1$  je definované v nároku 1.

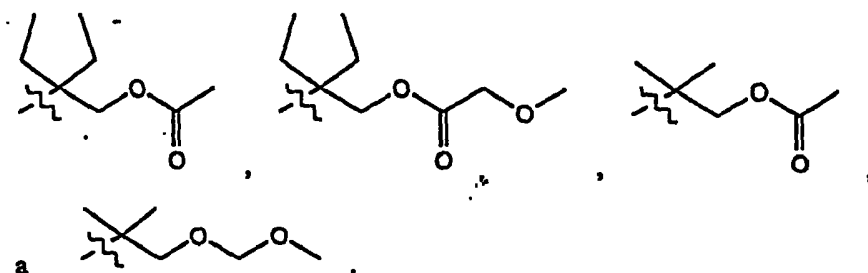
6. Zlúčenina alebo jej farmaceuticky prijateľný derivát podľa nároku 1, kde  $R^1$  je  $C(R^{11})(R^{12})(R^{13})$ , kde  $R^{11}$  a  $R^{12}$  spoločne s atómom, ku ktorému sú viazané tvoria cyklopentyl alebo cyklohexyl; a  $R^{13}$  je H, OH, nižší alkyl, aryl alebo  $(CH_2)_n-O-W^1$ , kde  $n$  je 0, 1, 2 alebo 3,  $W^1$  je  $R^2$  alebo  $C(O)R^2$ , kde  $R^2$  je  $C_1-C_3$  alkyl, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou alebo dvoma metoxyskupinami.

7. Zlúčenina alebo jej farmaceutický derivát podľa nároku 1, kde  $R^1$  sa zvolí zo skupiny, ktorá zahŕňa:



8. Zlúčenina alebo jej farmaceuticky prijateľný derivát podľa nároku 1, kde  $R^1$  je  $C(R^{11})(R^{12})(R^{13})$ , kde  $R^{11}$  a  $R^{12}$  sú vždy nezávisle metyl alebo etyl; a  $R^{13}$  je H, OH, nižší alkyl, aryl alebo  $(CH_2)_n$ ,  $-O-W^1$ , kde n je 0, 1, 2 alebo 3,  $W^1$  je  $R^2$  alebo  $C(O)R^2$ , kde  $R^2$  je  $C_1$ - $C_3$  alkyl, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou alebo dvoma metoxyskupinami.

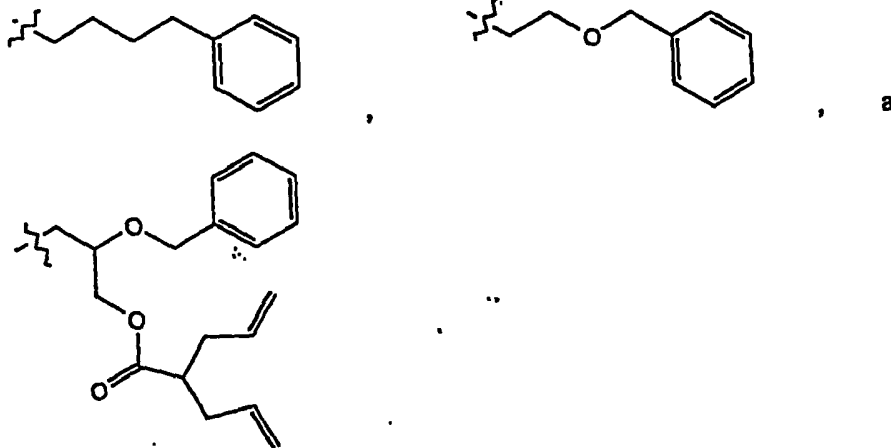
9. Zlúčenina alebo jej farmaceutický derivát podľa nároku 8, kde  $R^1$  sa zvolí zo skupiny, ktorá zahŕňa:



10. Zlúčenina alebo jej farmaceutický derivát podľa nároku 1, kde Y je alkyl substituovaný s jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny, ktorá zahŕňa alkyl, aryl, alkoxy, hydroxyalkyl, aryloxy, alkenyloxy, hydroxy,

$(\text{CH}_2)_p\text{-O-W}^2$  a  $(\text{CH}_2)_p\text{-N-W}^2$ , kde  $p$  je 0, 1 alebo 2 a  $\text{W}^2$  je  $\text{R}^3$  alebo  $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ , kde  $\text{R}^3$  je alkyl, alkenyl, aryl-alkyl alebo aryl-lová skupina, nesubstituovaná alebo substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa alkyl, aryl alebo alkoxy.

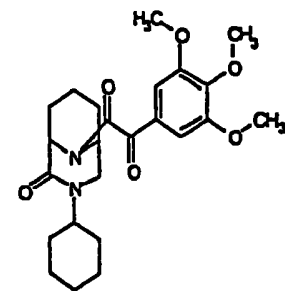
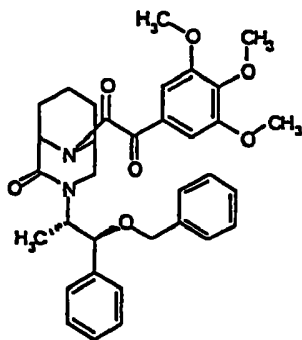
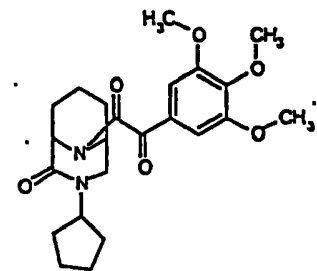
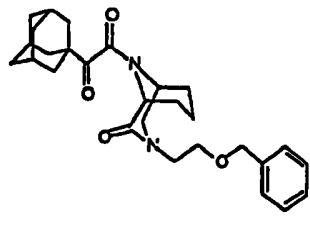
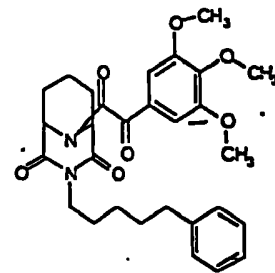
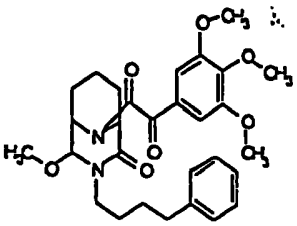
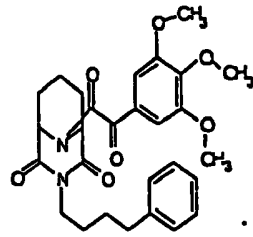
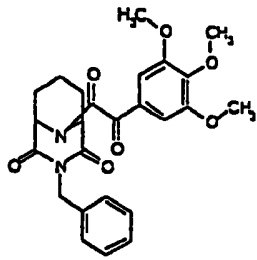
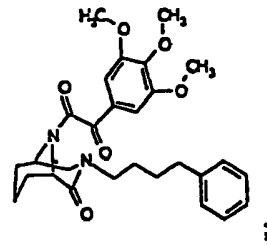
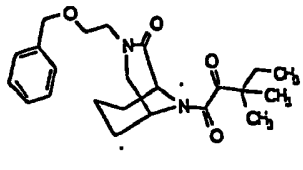
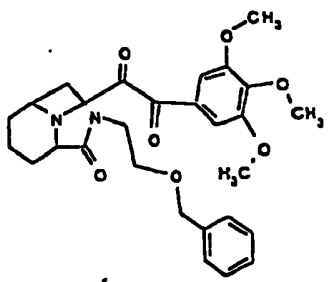
11. Zlúčenina alebo jej farmaceutický derivát podľa nároku 10, kde  $\text{Y}$  sa zvolí zo skupiny, ktorá zahŕňa:

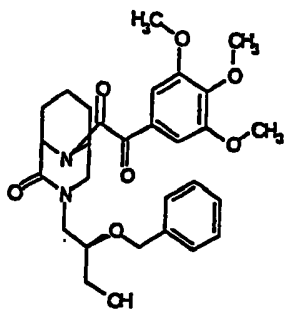
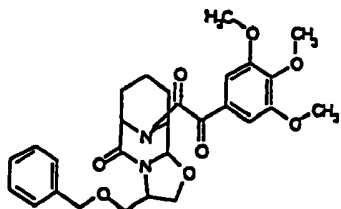
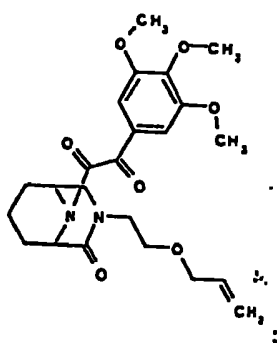
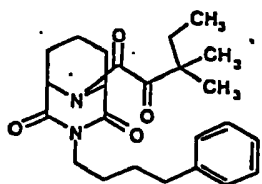


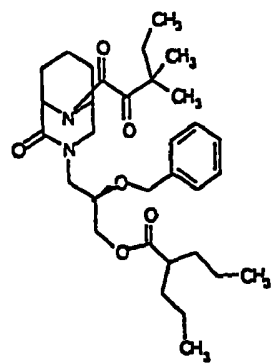
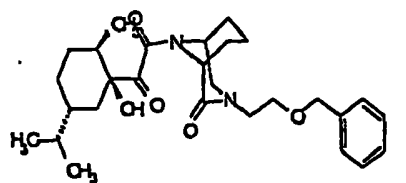
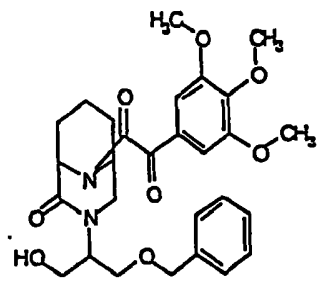
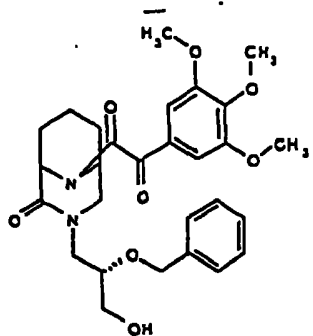
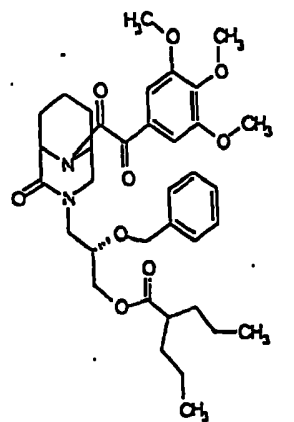
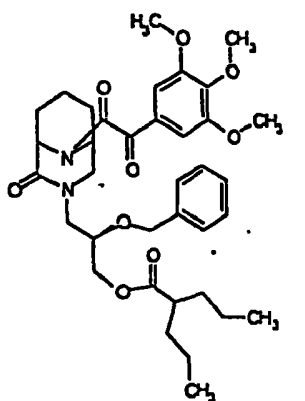
12. Zlúčenina alebo jej farmaceuticky prijateľný derivát podľa nároku 1, kde  $\text{X}$  a  $\text{Y}$  spoločne s atómom uhlíka kruhu a heteroatómom dusíka ku ktorému sú viazané tvoria substituovaný 5- až 7-členný nasýtený alebo nenasýtený heterocyklický kruh, prípadne obsahujúci popri uvedenom heteroatómu dusíka ďalší heteroatóm vybraný z kyslíka a dusíka.

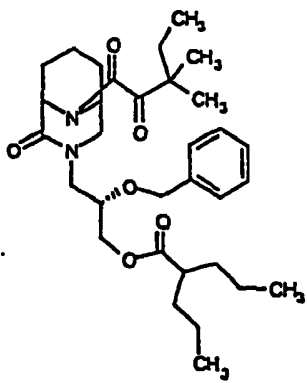
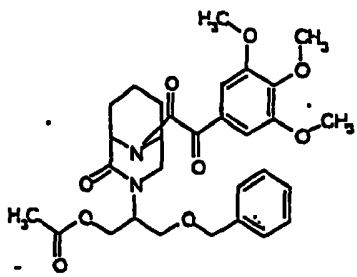
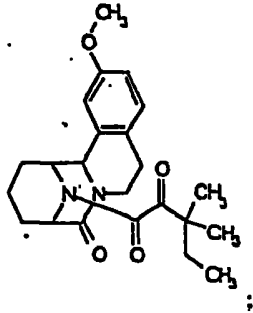
13. Zlúčenina alebo jej farmaceuticky prijateľný derivát podľa nároku 12, kde uvedený 5 až 7-členný nasýtený alebo nenasýtený heterocyklický kruh je vybraný z piperidínu a piperazínu.

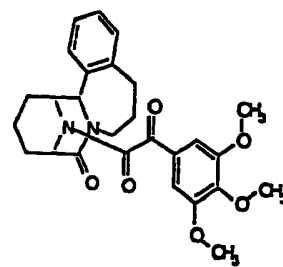
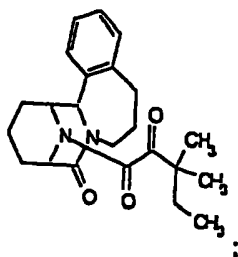
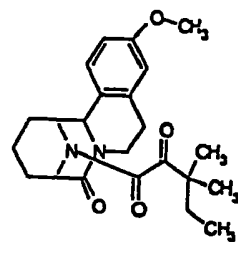
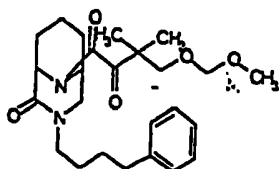
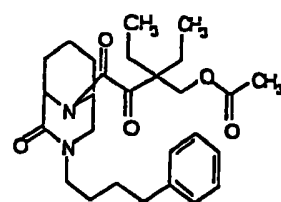
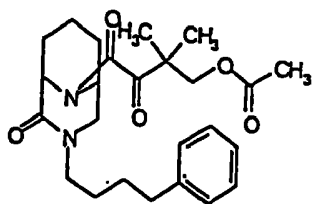
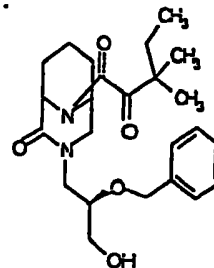
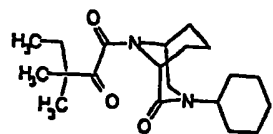
14. Zlúčenina alebo jej farmaceuticky prijateľný derivát podľa nároku 1, kde uvedená zlúčenina je vybraná zo skupiny zahŕňajúci:

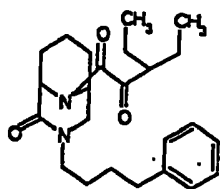
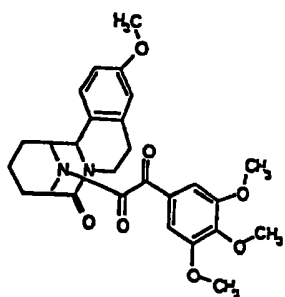
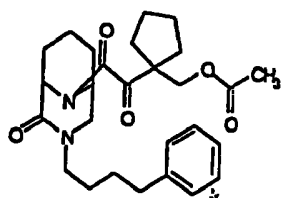
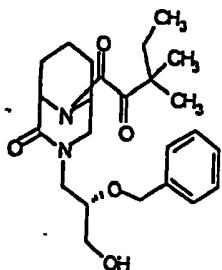


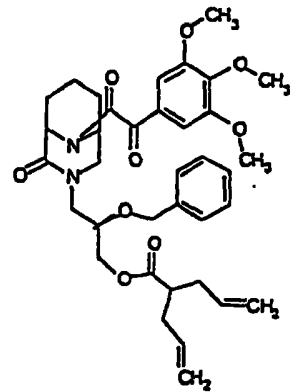
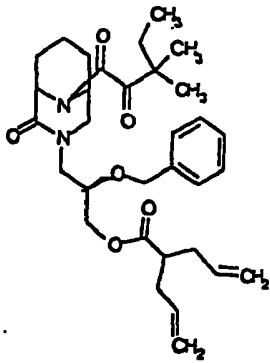
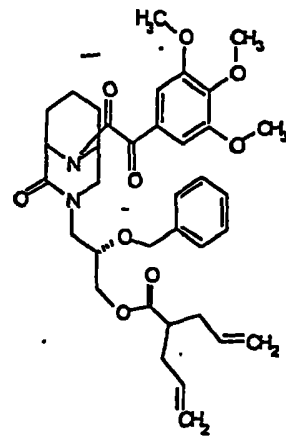
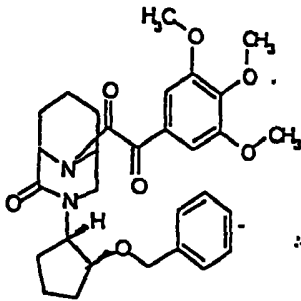
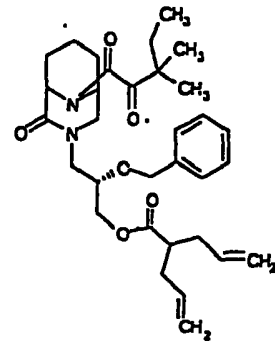
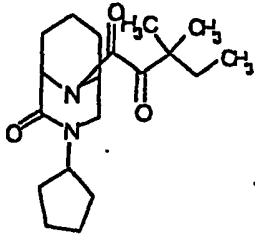


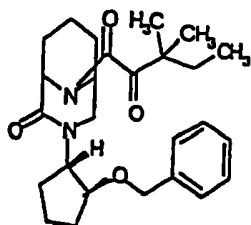
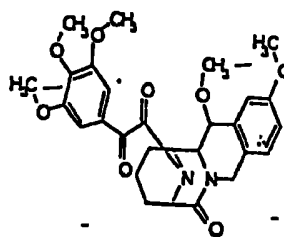
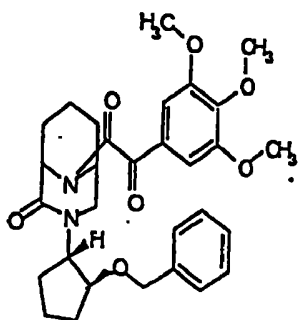


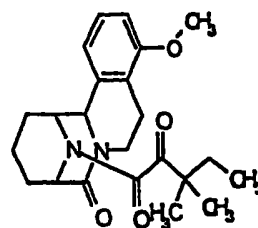
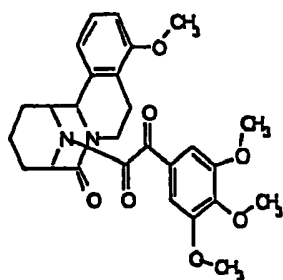
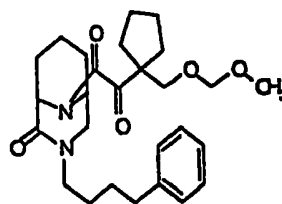
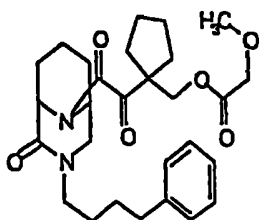
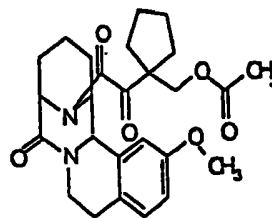
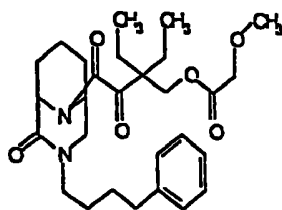
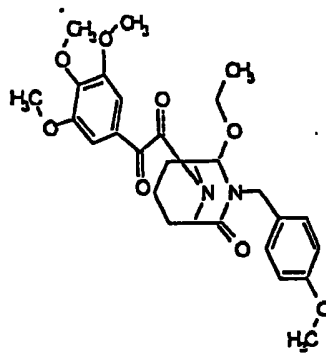
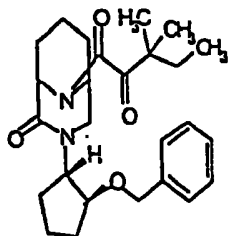


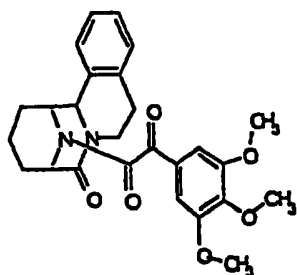
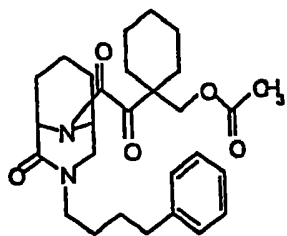
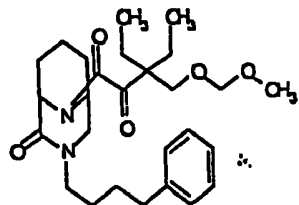
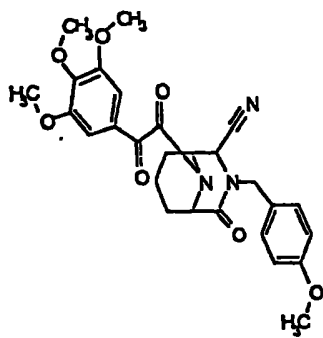


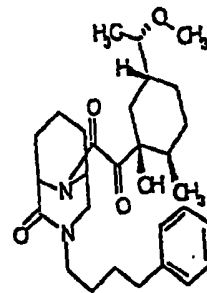
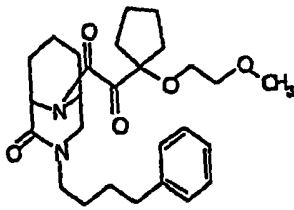
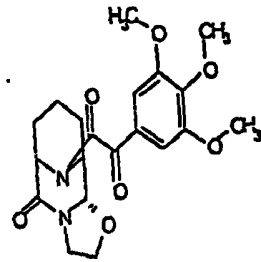
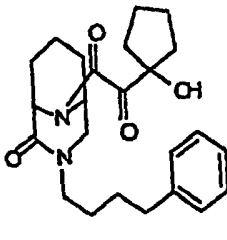
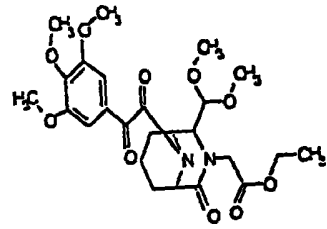
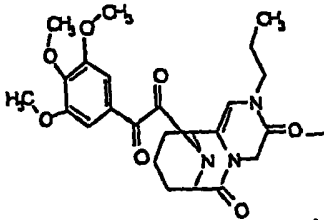
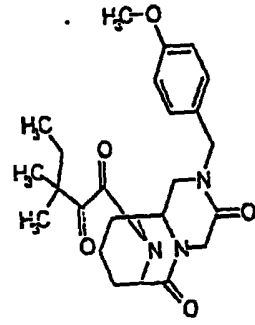
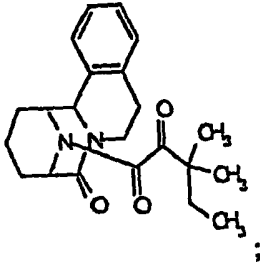


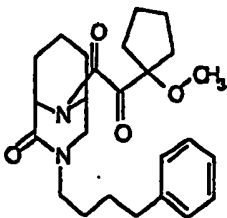
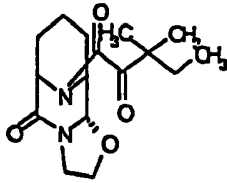
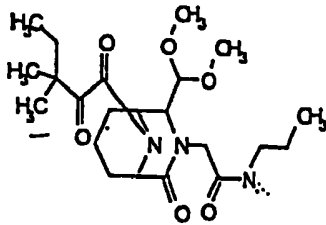
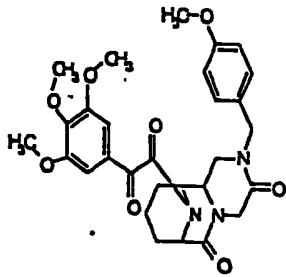


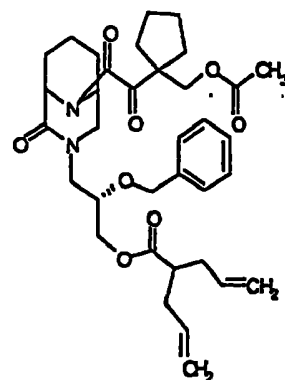
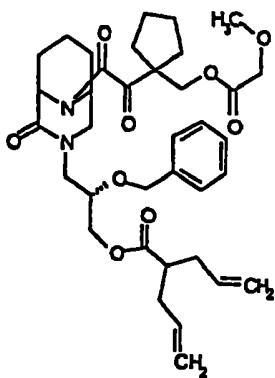
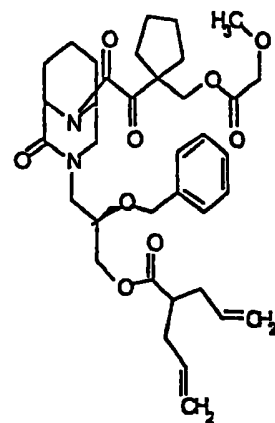
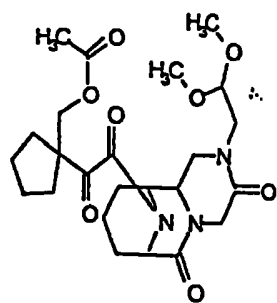
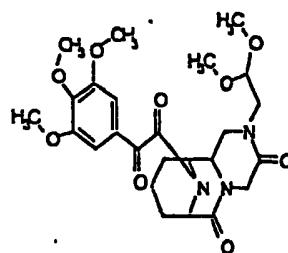
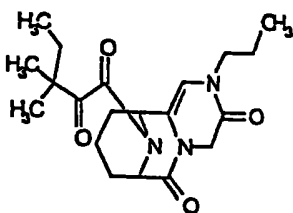
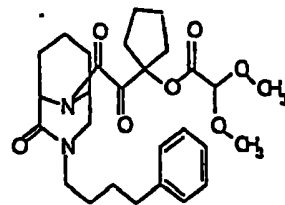
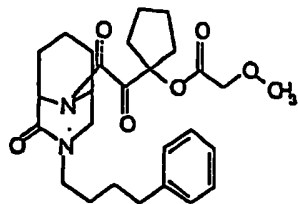


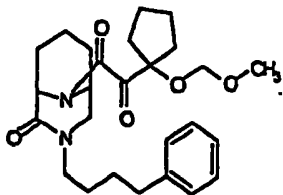
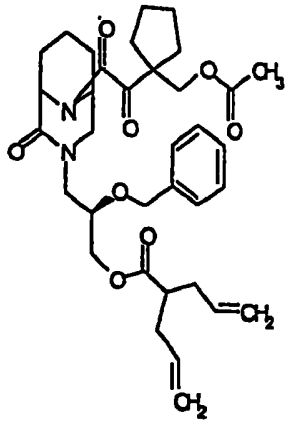
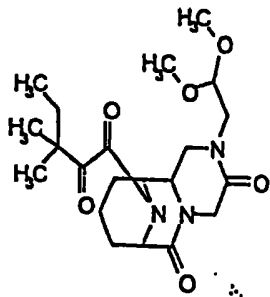
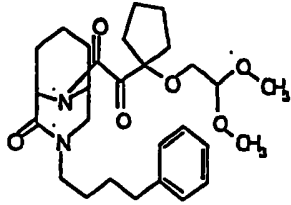


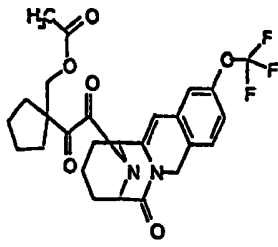




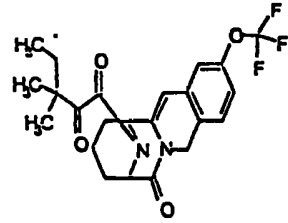




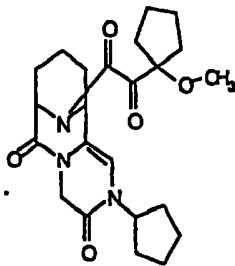




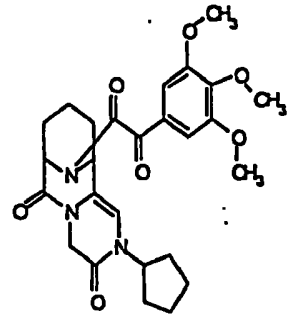
;



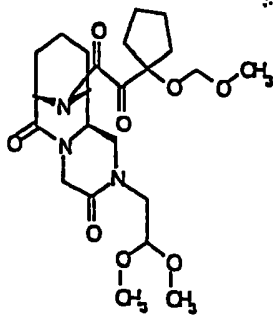
;



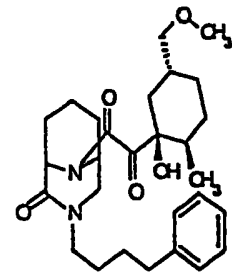
;



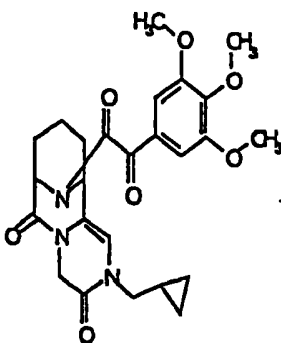
;



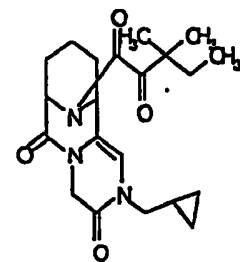
;



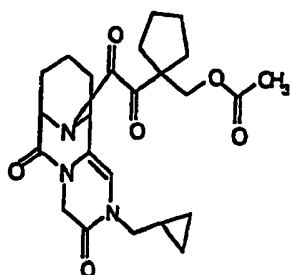
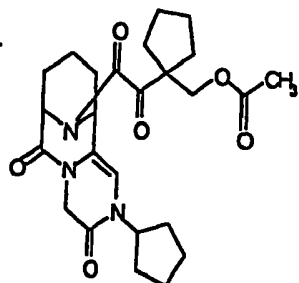
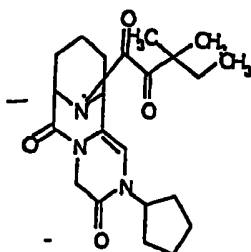
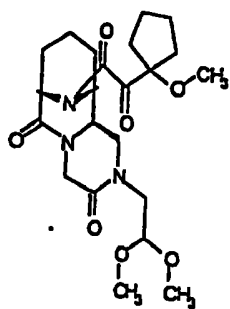
;

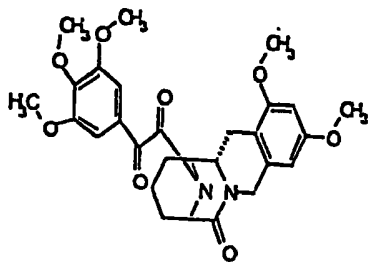


;

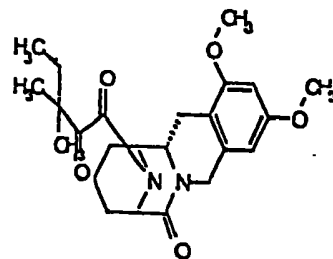


;

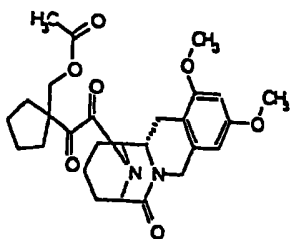




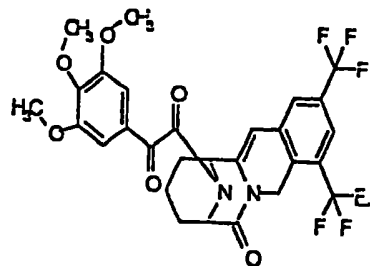
;



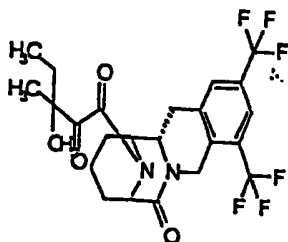
;



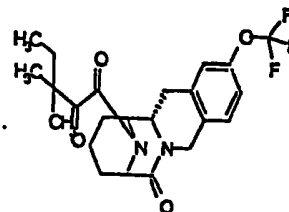
;



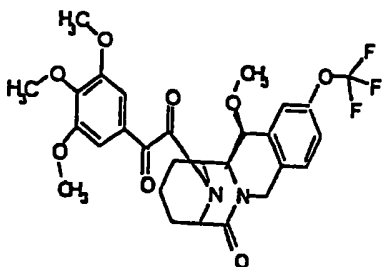
;



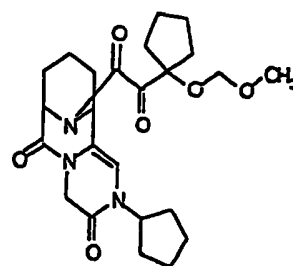
;



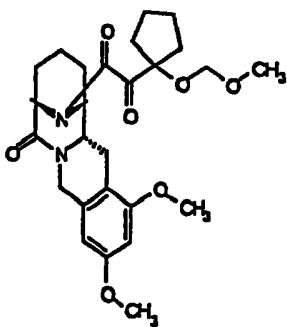
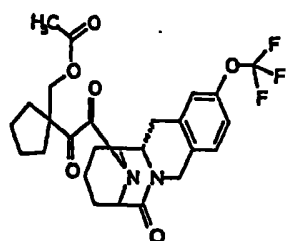
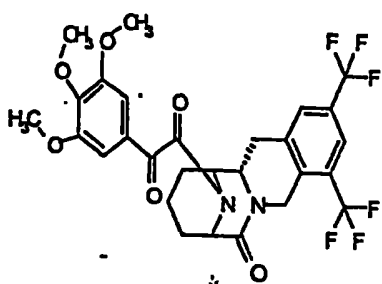
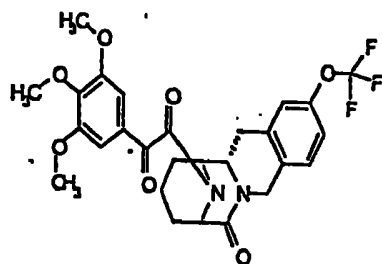
;

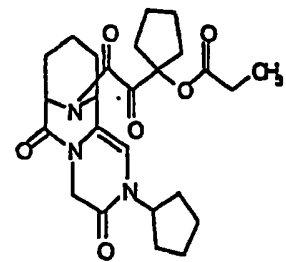
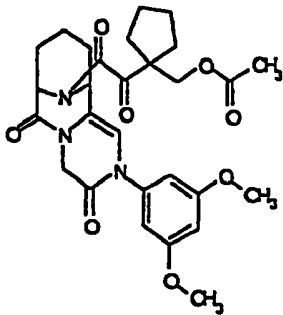
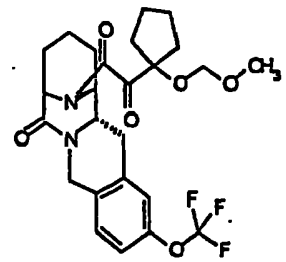
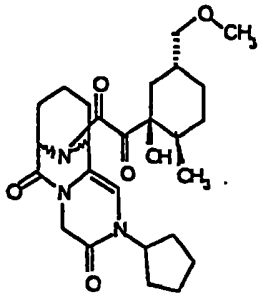
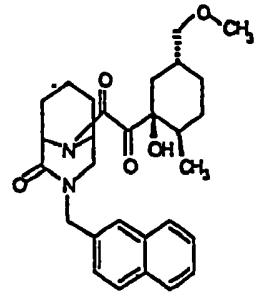
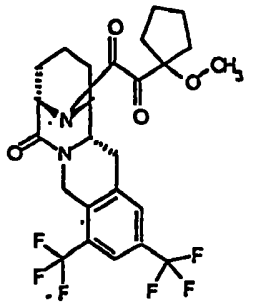


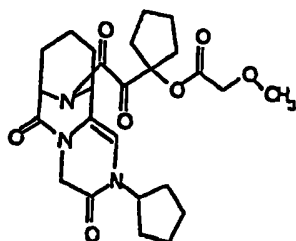
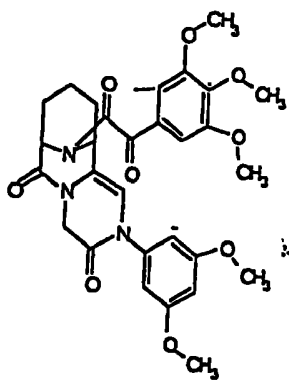
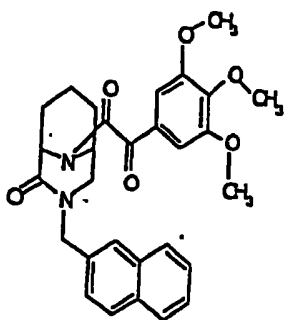
;

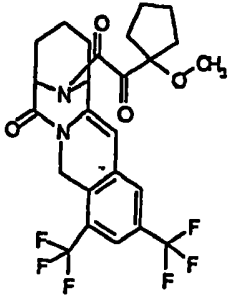


;

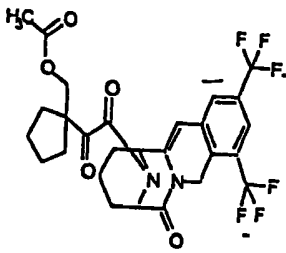




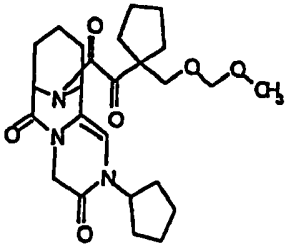




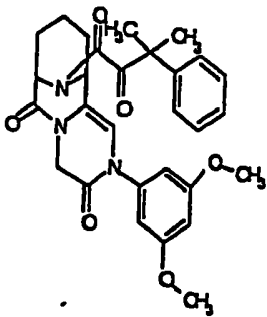
;



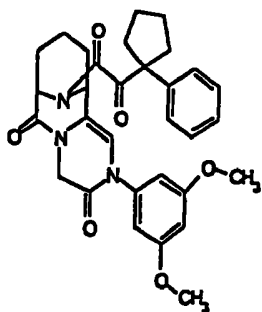
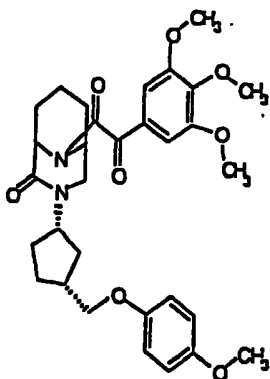
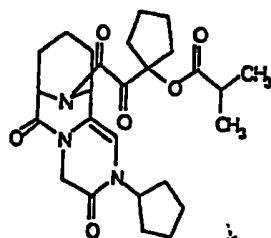
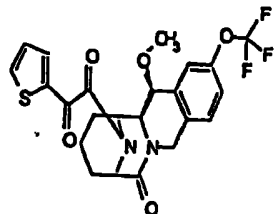
;

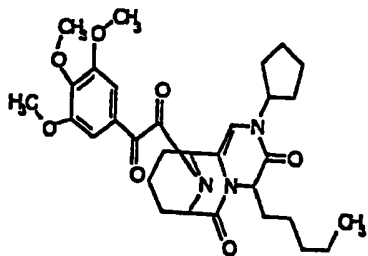
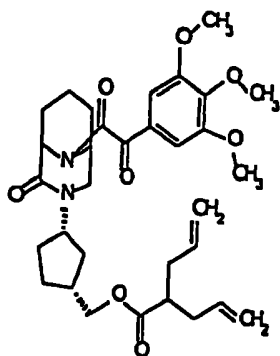
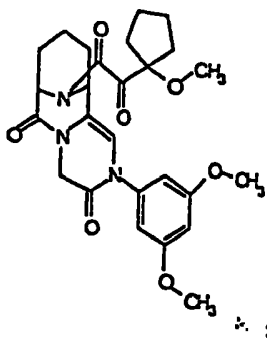
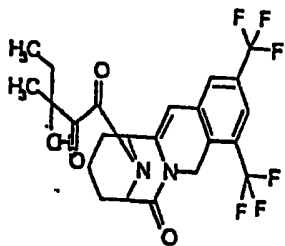


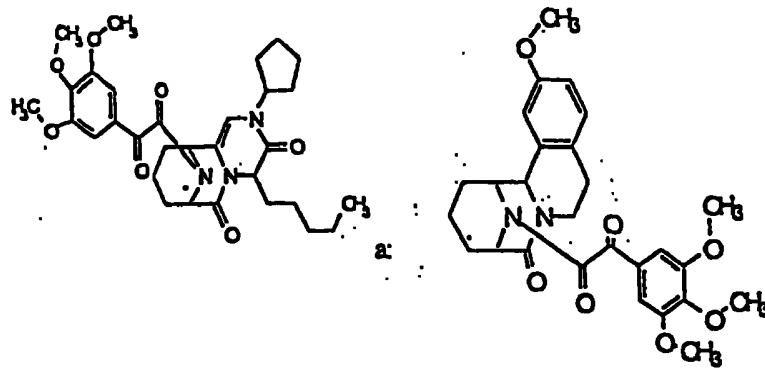
;



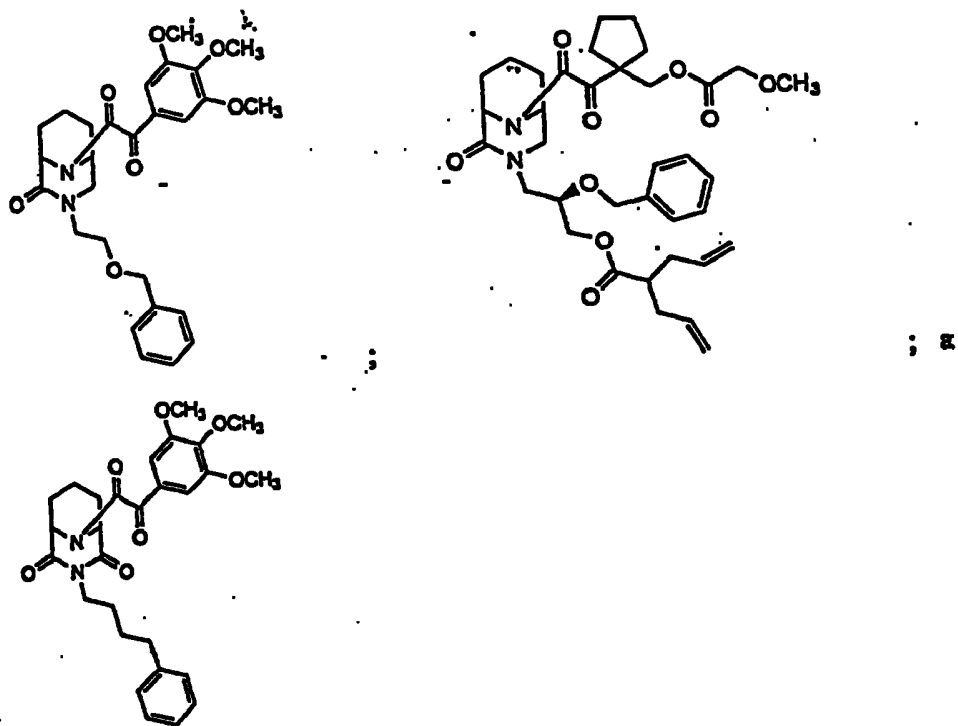
;







15. Zlúčenina alebo jej farmaceuticky prijateľný derivát podľa nároku 1, kde uvedená zlúčenina je vybraná zo skupiny zahŕňajúcej:



16. Farmaceutický prostriedok, v y z n a ť u j ú c i s a t ý m, že obsahuje činidlo inhibujúce rotanázú zahŕňajúce aspoň jednu heterocyklickú zlúčeninu alebo jej farmaceuticky vhodný derivát podľa nároku 1 v množstve, ktoré je terapeuticky účinné na zabránenie rozvoju alebo zmiernenie existujúcich symptómov choroby alebo stavu sprostredkovaného FKBP.

17. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 16, v y z n a -  
č u j ú c i s a t ý m, že chorobou alebo stavom je neurolo-  
gická choroba.

18. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 17, v y z n a -  
č u j ú c i s a t ý m, že neurologická porucha je zvolená  
zo súboru skladajúceho sa z periférnej neuropatie vyvolanej  
fyzickým poškodením alebo chorobným stavom, fyzickým poškode-  
ním mozgu, fyzickým poškodením miechy, mŕtvicou spojenou s po-  
škodením mozgu a neurologických porúch, ktoré majú vzťah k ne-  
urodegenerácii.

19. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 17, v y z n a -  
č u j ú c i s a t ý m, že neurologická choroba je zvolená  
zo súboru skladajúceho sa z Parkinsonovej choroby, Alzheim-  
rovej choroby alebo amyotrofickéj laterálnej sklerózy.

20. Farmaceutický prostriedok podľa niektorého z nárokov  
16 až 19, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ďalej obsahuje  
neurotrofný faktor.

21. Použitie heterocyklickej zlúčeniny alebo jej farmaceu-  
ticky prijateľného derivátu podľa nároku 1 na výrobu liečiva  
na liečbu neurologických chorôb.

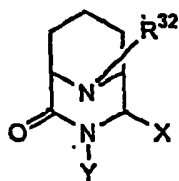
22. Použitie podľa nároku 21, kde neurologická choroba  
je vybraná zo skupiny skladajúcej sa z periférnej neuropatie  
vyvolanej fyzickým poškodením alebo chorobným stavom, fyzickým  
poškodením mozgu, fyzickým poškodením miechy, mŕtvicou spo-  
jenou s poškodením mozgu a neurologických porúch, ktoré majú  
vzťah k neurodegenerácii.

23. Použitie podľa nároku 21, kde neurologická choroba je vybraná zo skupiny skladajúcej sa z Parkinsonovej choroby, Alzheimerovej choroby alebo amyotrofickej laterálnej sklerózy.

24. Použitie podľa nároku 21, kde liečivo je kombinované a ďalej zahŕňa neurotrofný faktor zvolený zo súboru skladajúceho sa z nervového rastového faktoru, inzulínového rastového faktoru a jeho účinných obmedzených derivátov, kyslých a bá- zických fibroblastových rastových faktorov, rastových faktorov odvodených od krvných doštičiek, neurotrofného faktoru odvode- ného z mozgu, ciliárnych neurotrofných faktorov, neurotrof- ného faktoru odvodeného z gliálnej bunkovej línie, neurotro- finu 3 a neurotrofinu 4/5.

25. Spôsob prípravy heterocyklickej zlúčeniny alebo jej farmaceuticky prijateľného derivátu podľa nároku 1, v y - z n a č u j ú c i s a t ý m, zahŕňa

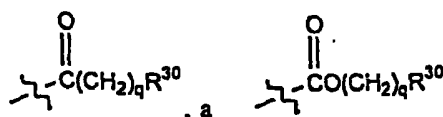
(a) konverziu zlúčeniny všeobecného vzorca III-a



(III-a)

kde

$R^{32}$  sa zvolí zo súboru, ktorý zahŕňa prípadne substituovaný alkyl, alkenyl, aryl, cykloalkyl, cykloalkenyl, skupinu



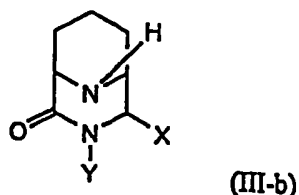
kde  $q$  je 0 alebo 1 a  $R^{30}$  je alkylová alebo arylová skupina, nesubstituovaná alebo substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa hydroxyl,  $C_1-C_6$  alkyl,  $C_2-C_6$  alkenyl,  $C_1-C_4$  alkyloxy,  $C_2-C_4$  alkenyloxy, benzyloxy, fenoxo a fenyl;

$X$  znamená vodík; kyano;  $C_1-C_2$  alkyloxy; dimetoxymetyl; alebo kyslík, kde keď  $X$  je kyslík, väzba viažuca  $X$  k cyklickému kruhu je dvojná väzba a

$Y$  je vodík; alkyl, alkenyl alebo cykloalkylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa alkyl, aryl, alkoxy, hydroxyalkyl, aryloxy, alkenyloxy a hydroxyskupiny, nesubstituované alebo substituované jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa hydroxyl,  $C_1-C_6$  alkyl,  $C_2-C_6$  alkenyl,  $C_1-C_4$  alkyloxy,  $C_2-C_4$  alkenyloxy, benzyloxy, fenoxo a fenyl; alebo  $(CH_2)_p-O-W^2$  alebo  $(CH_2)_p-N-W^2$ , kde  $p$  je 0, 1 alebo 2 a  $W^2$  je  $R^3$  alebo  $C(O)R^3$ , kde  $R^3$  je alkyl, alkenyl alebo arylová skupina, nesubstituovaná alebo substituovaná jedným alebo via-

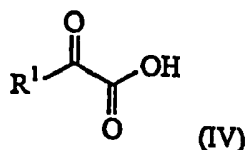
cerými substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa alkyl, aryl alebo alkokyskupinu;

alebo X a Y, spoločne s atómom uhlíka kruhu a dusíkovým heteroatómom, ku ktorému sú viazané, tvoria 5- až 7-členný nasýtený alebo nenasýtený heterocyklický kruh, nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi J, K a L, kde J, K a L znamená substituenty nezávisle vybrané zo súboru, ktorý zahŕňa kyslík, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cykloalkyl alebo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> alkylové skupiny, nesubstituované alebo substituované jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cykloalkyl, metoxy, metoxyfenyl alebo dimetoxyfenyl; alebo J a K spolu tvoria fenylový kruh, nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi, nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa metoxy, trifluórmetyl, trifluórmetoxy a vhodné substituenty viazané k fenylovému kruhu cez kyslík, dusík, uhlík alebo síru a nezávisle vybrané zo súboru, ktorý zahŕňa halogén, hydroxyl, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyloxy, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkenyloxy, benzyloxy, fenoxo, amino a fenyl;  
pri redukčných podmienkach na zlúčeninu všeobecného vzorca III-b:



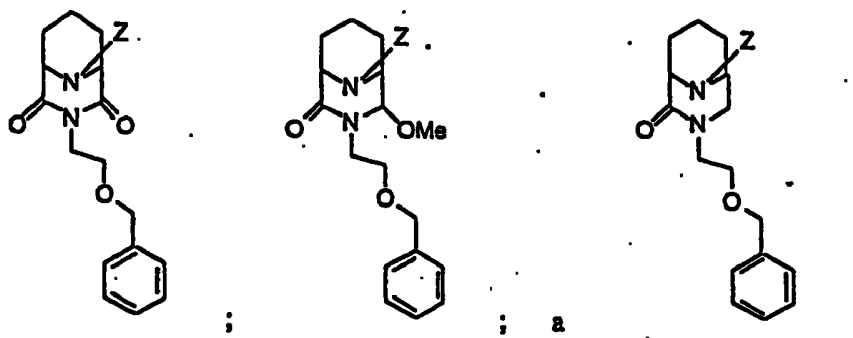
kde X a Y majú význam definovaný hore; a

(b) kopuláciu uvedenej zlúčeniny III-b so zlúčeninou všeobecného vzorca IV:



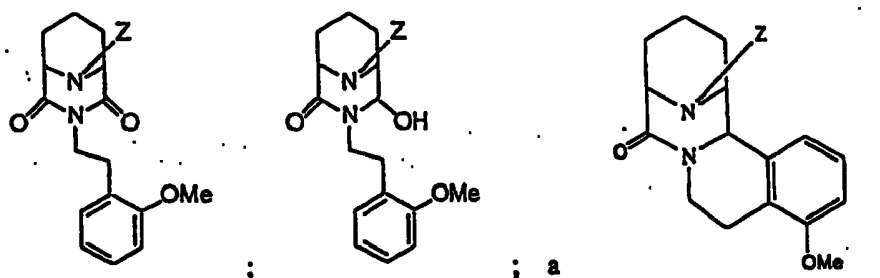
kde  $R^1$  sa zvolí zo súboru, ktorý zahŕňa vodík; arylovú skupinu, nesubstituovanú alebo substituovanú jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa halogén, hydroxyl,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_6$  alkyl,  $C_2$ - $C_6$  alkenyl,  $C_1$ - $C_4$  alkyloxy,  $C_2$ - $C_4$  alkenyloxy, benzyloxy, fenoxo, amino alebo fenyl; alkylovú alebo alkenylovú skupinu, nesubstituovanú alebo substituovanú jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa  $C_1$ - $C_4$  alkyl,  $C_2$ - $C_4$  alkenyl,  $C_4$ - $C_6$  cykloalkenyl a hydroxy;  $C_3$ - $C_8$  cykloalkyl alebo  $C_5$ - $C_7$  cykloalkenylovú skupinu, nesubstituovanú alebo substituovanú jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa  $C_1$ - $C_4$  alkyl,  $C_2$ - $C_4$  alkenyl,  $C_1$ - $C_4$  alkyloxy a hydroxy; a  $C(R^{11})(R^{12})(R^{13})$ , kde  $R^{11}$  a  $R^{12}$  sú vždy nezávisle nižší alkyl alebo  $R^{11}$  a  $R^{12}$  spoločne s atómom, ku ktorému sú viazané tvoria cykloalkyl a  $R^{13}$  je H, OH, nižší alkyl, aryl alebo  $(CH_2)_n-O-W^1$ , kde n je 0, 1, 2 alebo 3,  $W^1$  je  $R^2$  alebo  $C(O)R^2$  a  $R^2$  je  $C_1$ - $C_3$  alkyl, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou alebo dvoma metoxyskupinami.

26. Spôsob podľa nároku 25, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčenina vzorca III-a je vybraná zo súboru, ktorý zahŕňa



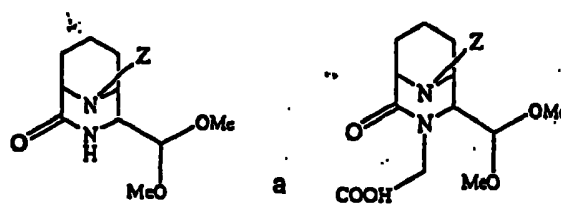
kde Z je benzyloxykarbonyl.

27. Spôsob podľa nároku 25, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčenina vzorca III-a je vybraná zo súboru, ktorý zahŕňa



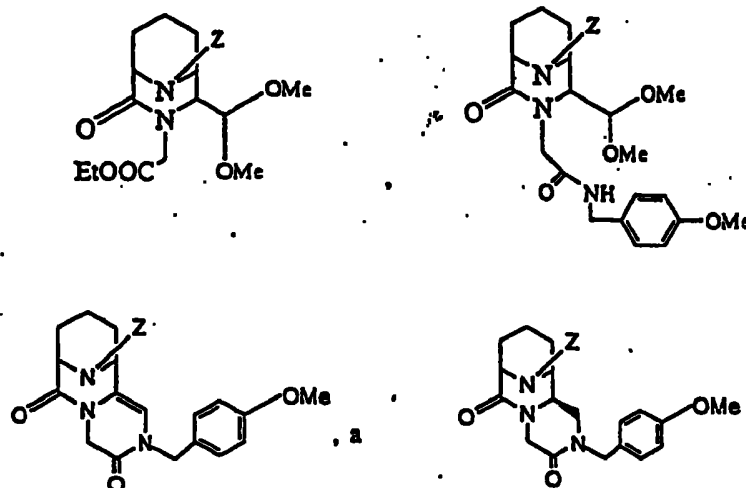
kde Z je benzyloxykarbonyl.

28. Spôsob podľa nároku 25, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčenina vzorca III-a je vybraná zo súboru, ktorý zahŕňa



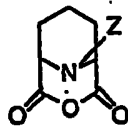
kde Z je benzyloxykarbonyl.

29. Spôsob podľa nároku 25, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zlúčenina vzorca III-a je vybraná zo súboru, ktorý zahŕňa



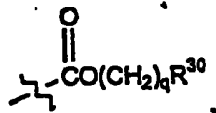
kde Z je benzyloxykarbonyl.

30. Spôsob podľa nároku 25, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že ďalej zahŕňa konverziu zlúčeniny všeobecného vzorca II



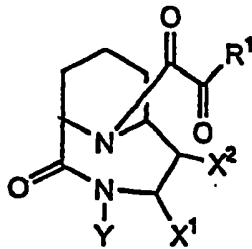
(II)

kde Z je



kde q je 0 alebo 1, a  $R^{30}$  je alkylová alebo arylová skupina nesubstituovaná alebo substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej hydroxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyloxy, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkenyloxy, benzyloxy, fenoxo, amino a fenyl, na uvedenú zlúčeninu všeobecného vzorca III-a.

31. Heterocyklická zlúčenina všeobecného vzorca:



kde  $R^1$  sa zvolí zo súboru, ktorý zahŕňa vodík; arylovú skupinu, nesubstituovanú alebo substituovanú jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa halogén, hydroxyl, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyloxy, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkenyloxy, benzyloxy, fenoxo, amino alebo fenyl; alkylovú alebo alkenylovú skupinu, nesubstituovanú alebo substituovanú jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>

alkenyl,  $C_4-C_6$  cykloalkenyl a hydroxy;  $C_3-C_8$  cykloalkyl alebo  $C_5-C_7$  cykloalkenylovú skupinu, nesubstituovanú alebo substituovanú jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa  $C_1-C_4$  alkyl,  $C_2-C_4$  alkenyl,  $C_1-C_4$  alkyloxy a hydroxy; a  $C(R^{11})(R^{12})(R^{13})$ , kde  $R^{11}$  a  $R^{12}$  sú vždy nezávisle nižší alkyl alebo  $R^{11}$  a  $R^{12}$  spoločne s atómom, ku ktorému sú viazané tvoria cykloalkyl a  $R^{13}$  je H, OH, nižší alkyl, aryl alebo  $(CH_2)_n-O-W^1$ , kde n je 0, 1, 2 alebo 3,  $W^1$  je  $R^2$  alebo  $C(O)R^2$  a  $R^2$  je  $C_1-C_3$  alkyl, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou alebo dvoma metoxyskupinami.

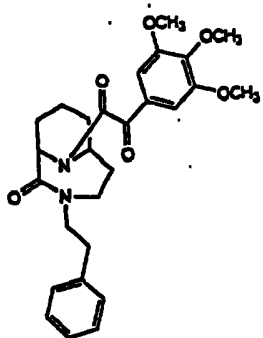
$X^1$  a  $X^2$  sa nezávisle zvolia zo súboru, ktorý zahŕňa vodík, kyano,  $C_1-C_2$  alkoxy, dimetoxymetyl alebo =O; alebo  $X^1$  a  $X^2$  spolu tvoria valenčnú väzbu; a

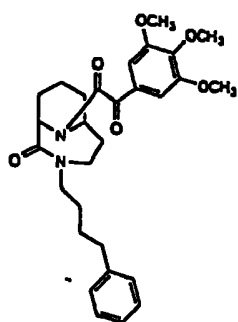
Y sa zvolí zo súboru, ktorý zahŕňa vodík; alkyl, alkenyl alebo cykloalkylovú skupinu, nesubstituovanú alebo substituovanú jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa alkyl, aryl, alkoxy, hydroxyalkyl, aryloxy, alkenyloxy, hydroxy skupiny, nesubstituované alebo substituované jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa hydroxyl,  $C_1-C_6$  alkyl,  $C_2-C_6$  alkenyl,  $C_1-C_4$  alkyloxy,  $C_2-C_4$  alkenyloxy, benzyloxy, fenoxo a fenyl; alebo  $(CH_2)_p-O-W^2$  alebo  $(CH_2)_p-N-W^2$ , kde p je 0, 1 alebo 2 a  $W^2$  je  $R^3$  alebo  $C(O)R^3$ , kde  $R^3$  je alkyl, alkenyl alebo arylová skupina, nesubstituovaná alebo substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa alkyl, aryl a alkoxy; alebo

jedno z  $X^1$  a  $X^2$  v kombinácii s Y tvorí s heteroatómom dusíka kruhovej štruktúry, ku ktorému je Y viazané tvoria 5- až 7-členný nasýtený alebo nenasýtený heterocyklický kruh, prípadne obsahujúci jeden ďalší heteroatóm vybraný z O a N, kde 5- až 7-členný nasýtený alebo nenasýtený heterocyklický kruh je prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi vybranými z J, K a L, kde J, K a L znamená substituenty nezávisle vybrané zo súboru, ktorý zahŕňa kyslík,  $C_3-C_5$  cykloalkyl

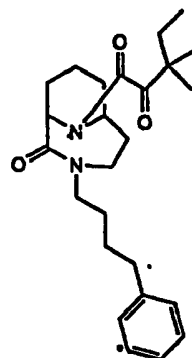
alebo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> alkylové skupiny, prípadne substituované jedným alebo dvoma substituentmi nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cykloalkyl, metoxy, metoxyfenylyl alebo dimetoxymetyl alebo J a K spolu tvoria fenylový kruh, prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi, nezávisle vybranými zo súboru, ktorý zahŕňa metoxy, trifluórmetyl, trifluórmetoxy a vhodné substituenty viazané k fenylovému kruhu cez kyslík, dusík, uhlík alebo síru alebo farmaceuticky prijateľný derivát uvedenej zlúčeniny.

32. Zlúčenina alebo jej farmaceuticky prijateľný derivát podľa nároku 31, kde uvedená zlúčenina je vybraná zo skupiny, ktorá zahŕňa:

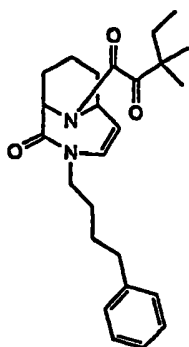




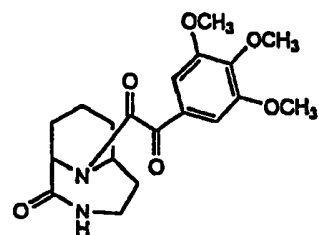
;



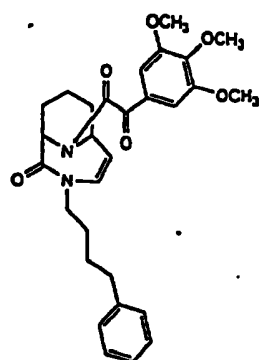
;



;



; a



;

