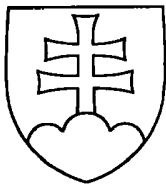


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

898-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

**A 61K 31/44,
A 61K 31/495**

(22) Dátum podania prihlášky: 21.12.1998

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 08/996 027,
09/143 529,
09/181 969

(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 22.12.1997,
28.08.1998, 29.10.1998

(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: US,
US, US

(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 09.04.2001

(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade
vylúčenej prihlášky:

(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: PCT/US98/26224

(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: WO 99/32114

(71) Prihlasovateľ: SCHERING CORPORATION, Kenilworth, NJ, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Bishop Walter R., Pompton Plains, NJ, US;
Catino Joseph J., Guilford, CT, US;
Doll Ronald J., Maplewood, NJ, US;
Ganguly Asht, Upper Montclair, NJ, US;
Girjavalabhan Viyyoor, Parsippany, NJ, US;
Kirschmeier Paul, Basking Ridge, NJ, US;
Liu Ming, Fanwood, NJ, US;
Nielsen Loretta L., Millington, NJ, US;
Cutler David L., Morristown, NJ, US;

(74) Zástupca: PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Kombinácia benzocykloheptapyridínových zlúčenín a antineoplastických liečiv
pri liečbe proliferčných ochorení**

(57) Anotácia:
Opisuje sa postup liečby proliferčných ochorení, naj-
mä rakoviny, pozostávajúci z podávania inhibítora far-
nezyl proteíntransferázy spolu s antineoplastickým lie-
čivom a/alebo rádioterapiou.

Kombinácia benzocykloheptapyridínových zlúčenín a antineoplastických liečiv pri liečbe proliferčných ochorení

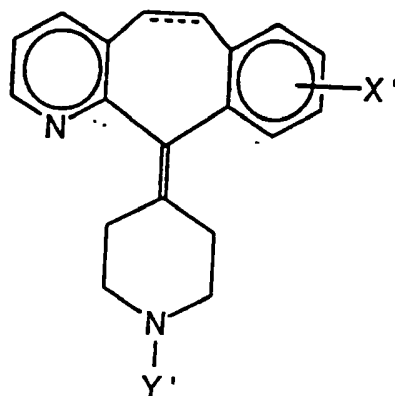
Oblasť techniky

Predkladaný vynález popisuje nové postupy liečby pacientov trpiacich proliferčnými ochoreniami, ako je rakovina a nádorové alebo metastázové ochorenia. Predkladaný vynález prináša postupy inhibovania proliferácie buniek, najmä rakovinových, pozostávajúce z kombinovaného použitia (1) inhibítora farnezyl-proteíntransferázy („FPT“) a (2) antineoplastického liečiva a/alebo rádioterapie.

Doterajší stav techniky

Onkogény často kódujú proteínové zložky signálnych transdukčných ciest vedúcich k stimulácii bunkového rastu a mitogenézy. Mutácia a/alebo nadmerná expresia niektorých onkogénov je často príčinou bunkovej transformácie a rakovinového ochorenia. Pre získanie transformačného potenciálu musí prekursor *ras* onkoproteínu podstúpiť farnezyláciu cysteínových zbytkov nachádzajúcich sa na karboxylovom konci tetrapeptidu. Inhibítory enzýmu katalyzujúceho túto modifikáciu, farnezyl-proteíntransferázy, môžu preto mať protinádorové účinky. Mutované, onkogénne formy *ras* sú často prítomné u mnohých typov ľudskej rakoviny, najmä vo viac než 50 % karcinómov hrubého čreva a podžalúdkovej žľazy (Kohl *et al.*, Science, Vol. 260, 1934-1937, (1993)). Pri vzniku nádorov môžu pôsobiť aj iné proteíny než typu *ras*, ktoré pre biologickú aktivitu takisto vyžadujú farnezyláciu.

Medzinárodná patentová prihláška WO92/11034 (uverejnená 9.7.1992) popisuje spôsob zvýšenia citlivosti nádoru voči antineoplastickému liečivu (v prípadoch, keď je nádor voči liečivu rezistentný) súčasným podávaním antineoplastického liečiva a (*inter alia*) potenciátora všeobecného vzorca:



A

kde prerušovaná čiara predstavuje možnú dvojitzú väzbu, X' je vodík alebo halogén, Y' je vodík, substituovaný karboxylát alebo sulfonyl. Y' je napríklad, medzi iným, COOR', kde R' je C₁₋₆ alkyl alebo substituovaný alkyl, fenyl, substituovaný fenyl, C₇₋₁₂ arylalkyl alebo substituovaný arylalkyl, 2-, 3- alebo 4-piperidyl alebo N-substituovaný piperidyl. Y' je ďalej napríklad, medzi iným, SO₂R', kde R' je C₁₋₆ alkyl alebo substituovaný alkyl, fenyl, substituovaný fenyl, C₇₋₁₂ arylalkyl alebo substituovaný arylalkyl. Príkladom takýchto potenciátorov sú 11-(4-piperidylidén)-5H-benzo[5,6]-cyklohepta[1,2-b]pyridíny, ako je Loratadine. Príkladom antineoplastických liečiv sú vinca alkaloidy, epipodofylotoxíny, antracyklínové antibiotiká, aktinomycín D, plicamycín, puromycín, gramicidín D, taxol, kolchicín, cytochalazín B, emetín, maytanzín, amsacrín. WO/11034 sa sústreďuje na potenciáciu antineoplastických liečiv mechanizmom inhibície multiplitej rezistencie voči liečivu.

Vo svetle požiadavky na lepšiu liečbu proliferčných ochorení, najmä rakoviny, sú nové liečebné postupy vítaným prínosom v tejto oblasti techniky. Predkladaný vynález prináša takýto nový liečebný postup.

Podstata vynálezu

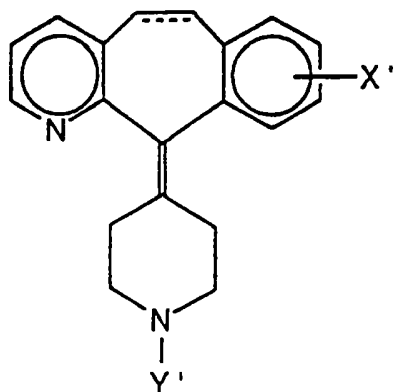
Predkladaný vynález popisuje nové postupy liečby pacientov (cicavcov a ľudí) trpiacich proliferčnými ochoreniami, vynález prináša postup liečby, zahrňujúci súčasne alebo

postupné účinné množstvo (1) inhibítora farnezy-l-proteíntransferázy (FPT) a (2) antineoplastického liečiva a/alebo rádioterapie. Predkladané postupy sú najmä vhodné na liečbu rôznych typov rakoviny, najmä epiteliálnej rakoviny, napr. rakoviny prostaty, pľúc, prsníkov, rekta, hrubého čreva a podžalúdkovej žľazy. Vo výhodnom uskutočnení sa inhibítor FPT kombinuje s jedným alebo niekoľkými antineoplastickými liečivami, ako je gemcitabín, paclitaxel (Taxol®), 5-fluoruracil (5-FU), cyklofosfamid (Cytosan®), temozolomid alebo vincristín.

Napríklad vo výhodnom vyhotovení, poskytuje predkladaný vynález spôsob liečby rakoviny zahrňujúci podanie, súčasné alebo postupné, účinného množstva (1) inhibítora farnezy-l-proteíntransferázy (FPT) a (2) gemcitabínu. Vo zvlášť výhodnom vyhotovení je liečený typ rakoviny rakovina podžalúdkovej žľazy.

Podľa iného výhodného vyhotovenia poskytuje predkladaný vynález postup liečby rakoviny zahrňujúci postupné alebo súčasné podanie účinného množstva (1) inhibítora farnezy-l-proteíntransferázy (FPT) a (2) látky ovplyvňujúcej submikroskopické štruktúry (napr. paclitaxel).

V svetle medzinárodnej patentovej prihlášky WO92/11034 prináša predkladaný popis spôsob liečby proliferčných ochorení zahrňujúcich súčasné alebo postupné podanie účinného množstva (1) inhibítora farnezy-l-proteíntransferázy (FPT) a (2) antineoplastického liečiva a/alebo rádioterapie za predpokladu, že FPT inhibítorom je zlúčenina všeobecného vzorca:



kde:

prerušovaná čiara predstavuje možnú dvojité väzbu;

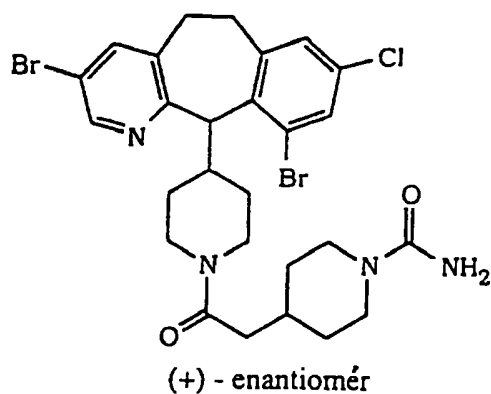
X' je vodík alebo halogén; a

Y' je vodík, -COOR', kde R' je C₁₋₁₂ alkyl alebo substituovaný alkyl, fenyl, substituovaný fenyl, C₇₋₁₂ arylalkyl alebo substituovaný arylalkyl, 2-, 3- alebo 4-piperidyl alebo N-substituovaný piperidyl; kde substituenty uvedeného substituovaného C₁₋₁₂ alkylu sú volené z amino a substituované amino a substituenty uvedené substituované amino sú volené z C₁₋₆ alkylov, substituenty uvedeného substituovaného fenylu a arylu z C₇₋₁₂ arylalkylu sú volené z C₁₋₆ alkylov a halogénov a substituenty uvedeného N-substituovaného piperidylu sú C₁₋₄ alkyl alebo -SO₂R', kde R' C₁₋₁₂ alkyl, fenyl, substituovaný fenyl, C₇₋₁₂ arylalkyl alebo substituovaný arylalkyl, kde substituenty uvedeného substituovaného arylu z C₇₋₁₂ arylalkylu sú volené z C₁₋₆ alkylov a halogénov;

potom antineoplastické liečivo nepatrí do skupiny zahrňujúcej vinca alkaloidy, epipodofylotoxíny, antracyklínové antibiotiká, aktinomycín D, plicamycín, puromycín, gramicidín D, taxol, kolchydín, cytochalazín B, emetín, maytanzín alebo amsacrín.

Stručný popis obrázkov:

Inhibítory FPT, zlúčeniny na obr. 1 až 38 (niekedy označované ako zlúčenina X) sú látky všeobecného vzorca:



Obr. 1 až 15 ukazujú tri príklady, kde bol pozorovaný jasný synergický efekt. Podobné výsledky boli pozorované na modeloch DLD-1 hrubé črevo, HTB177 pľúca, PA-1 vaječníky, LNCaP prostata, AsPC-1 podžalúdková žľaza a PANC-1 podžalúdková žľaza (údaje nie sú uvedené). Jasný antagonizmus bol pozorovaný na jednej bunkovej línii MDA-MB-231 (obr. 16 až 20). Zmiešané výsledky boli pozorované u MDA-MB-468 (obr. 21 až 35).

Obr. 1 konkrétne ukazuje izobologram pre MiaPaCa2 pankreatické nádorové bunky liečené FPT inhibítorom a paclitaxelom *in vitro*. Na osi x je množstvo paclitaxelu vyjadrené v ng/ml. Na osi y je množstvo zlúčeniny X v $\mu\text{mol.l}^{-1}$. Ak leží experimentálna krivka pod priamou diagonálou, ako je tomu v predkladanom príklade, ide o synergickú interakciu. (Vid' napr. O'Connell, M.A. a Wolfinger, R.D., J. Computational and Graphical Statistics 6: 224-241, 1997 a Berenbaum, M.C., Pharmacol. Rev. 41: 93-141, 1989).

Obr. 2 ukazuje trojrozmerný model proliferácie buniek, z ktorého bol odvodený obr. 1.

Obr. 3 ukazuje krivku odpovedi na dávku pred štatistickou analýzou pre interakciu paclitaxelu (dávka vyjadrená v ng/ml na osi x) a zlúčeniny X (dávka vyjadrená v $\mu\text{mol.l}^{-1}$, ako je naznačené vpravo od kriviek), pre bunky MiaPaCa2. Na osi y je množstvo prežívajúcich buniek v percentách.

Obr. 4 ukazuje krivku odpovedi na dávku pred štatistickou analýzou pre zlúčeninu X (dávka vyjadrená v $\mu\text{mol.l}^{-1}$ na osi x), pre bunky MiaPaCa2, na osi y je množstvo prežívajúcich buniek v percentách.

Obr. 5 ukazuje krivku odpovedi na dávku pred štatistickou analýzou pre paclitaxel (dávka vyjadrená v ng/ml na osi x) pre bunky MiaPaCa2, na osi y je množstvo prežívajúcich buniek v percentách.

Obr. 6 ukazuje izobologram pre prostatické nádorové bunky DU-145 liečené inhibítorom FPT a paclitaxelom *in vitro*. Na osi x je množstvo paclitaxelu vyjadrené v ng/ml. Na osi y je množstvo zlúčeniny X v $\mu\text{mol.l}^{-1}$.

Obr. 7 ukazuje trojrozmerný model proliferácie buniek, z ktorého bol odvodený obr. 6.

Obr. 8 ukazuje krivku odpovedi na dávku pred štatistickou analýzou pre interakciu paclitaxelu (dávka vyjadrená v ng/ml na osi x) a zlúčeniny X (dávka vyjadrená v $\mu\text{mol.l}^{-1}$, ako je naznačené vpravo od kriviek), pre bunky DU-145. Na osi y je množstvo prežívajúcich buniek v percentách.

Obr. 9 ukazuje krivku odpovedi na dávku pred štatistickou analýzou pre zlúčeninu X (dávka vyjadrená v $\mu\text{mol.l}^{-1}$ na osi x), pre bunky DU-145, na osi y je množstvo prežívajúcich buniek v percentách.

Obr. 10 ukazuje krivku odpovedi na dávku pred štatistickou analýzou pre paclitaxel (dávka vyjadrená v ng/ml na osi x) pre bunky DU-145, na osi y je množstvo prežívajúcich buniek v percentách.

Obr. 11 ukazuje izobologram pre myšacie nádorové bunky MidT#2-1 liečené inhibítorom FPT a paclitaxelom *in vitro*. Na osi x je množstvo paclitaxelu vyjadrené v ng/ml. Na osi y je množstvo zlúčeniny X v $\mu\text{mol.l}^{-1}$.

Obr. 12 ukazuje trojrozmerný model proliferácie buniek, z ktorého bol odvodený obr. 11.

Obr. 13 ukazuje krivku odpovedi na dávku pred štatistickou analýzou pre interakciu paclitaxelu (dávka vyjadrená v ng/ml na osi x) a zlúčeniny X (dávka vyjadrená v $\mu\text{mol.l}^{-1}$, ako je naznačené vpravo od kriviek) pre bunky MidT#2-1. Na osi y je množstvo prežívajúcich buniek v percentách.

Obr. 14 ukazuje krivku odpovedi na dávku pred štatistickou analýzou pre zlúčeninu X (dávka vyjadrená v $\mu\text{mol.l}^{-1}$ na osi x), pre bunky MidT#2-1, na osi y je množstvo prežívajúcich buniek v percentách.

Obr. 15 ukazuje krivku odpovedi na dávku pred štatistickou analýzou pre paclitaxel (dávka vyjadrená v ng/ml na osi x) pre bunky MidT#2-1, na osi y je množstvo prežívajúcich buniek v percentách.

Obr. 16 ukazuje izobologram pre prsníkové nádorové bunky MDA-MB-231 liečené inhibítorom FPT a paclitaxelom *in vitro*. Na osi x je množstvo paclitaxelu vyjadrené v ng/ml. Na osi y je množstvo zlúčeniny X v $\mu\text{mol.l}^{-1}$.

Obr. 17 ukazuje trojrozmerný model proliferácie buniek, z ktorého bol odvodený obr. 16.

Obr. 18 ukazuje krivku odpovedi na dávku pred štatistickou analýzou pre interakciu paclitaxelu (dávka vyjadrená v ng/ml na osi x) a zlúčeniny X (dávka vyjadrená v $\mu\text{mol.l}^{-1}$, ako je naznačené vpravo od kriviek) pre bunky MDA-MB-231. Na osi y je množstvo prežívajúcich buniek v percentách.

Obr.19 ukazuje krivku odpovedi na dávku pred štatistickou analýzou pre zlúčeninu X (dávka vyjadrená v $\mu\text{mol.l}^{-1}$ na osi x) pre bunky MDA-MB-231, na osi y je množstvo prežívajúcich buniek v percentách.

Obr. 20 ukazuje krivku odpovedi na dávku pred štatistickou analýzou pre paclitaxel (dávka vyjadrená v ng/ml na osi x) pre bunky MDA-MB-231, na osi y je množstvo prežívajúcich buniek v percentách.

Obr. 21 ukazuje izobologram pre prsníkové nádorové bunky MDA-MB-468, štúdia #1, liečené inhibítorom FPT a paclitaxelom *in vitro*. (Tu je uvedený príklad E). Na osi x je množstvo paclitaxelu vyjadrené v ng/ml. Na osi y je množstvo zlúčeniny X v $\mu\text{mol.l}^{-1}$.

Obr. 22 ukazuje trojrozmerný model proliferácie buniek, z ktorého bol odvodený obr. 21.

Obr. 23 ukazuje krivku odpovedi na dávku pred štatistickou analýzou pre interakciu paclitaxelu (dávka vyjadrená v ng/ml na osi x) a zlúčeniny X (dávka vyjadrená v $\mu\text{mol.l}^{-1}$, ako je naznačené vpravo od kriviek) pre bunky MDA-MB-468. Na osi y je množstvo prežívajúcich buniek v percentách.

Obr. 24 ukazuje krivku odpovedi na dávku pred štatistickou analýzou pre paclitaxel (dávka vyjadrená v ng/ml na osi x) pre bunky MDA-MB-468, na osi y je množstvo prežívajúcich buniek v percentách.

Obr. 25 ukazuje krivku odpovedi na dávku pred štatistickou analýzou pre zlúčeninu X (dávka vyjadrená v $\mu\text{mol.l}^{-1}$ na osi x) pre bunky MDA-MB-468, na osi y je množstvo prežívajúcich buniek v percentách.

Obr. 26 ukazuje izobologram pre prsníkové nádorové bunky MDA-MB-468, štúdia #2, liečené inhibítorom FPT a paclitaxelom *in vitro*. (Tu uvedený príklad F). Na osi x je množstvo paclitaxelu vyjadrené v ng/ml. Na osi y je množstvo zlúčeniny X v $\mu\text{mol.l}^{-1}$.

Obr. 27 ukazuje trojrozmerný model proliferácie buniek, z ktorého bol odvodený obr. 26.

Obr. 28 ukazuje krivku odpovedi na dávku pred štatistickou analýzou pre interakciu paclitaxelu (dávka vyjadrená v ng/ml na osi x) a zlúčeniny X (dávka vyjadrená v $\mu\text{mol.l}^{-1}$, ako je naznačené vpravo od kriviek) pre bunky MDA-MB-468. Na osi y je množstvo prežívajúcich buniek v percentách.

Obr. 29 ukazuje krivku odpovedi na dávku pred štatistickou analýzou pre zlúčeninu X (dávka vyjadrená v $\mu\text{mol.l}^{-1}$ na osi x) pre bunky MDA-MB-468, na osi y je množstvo prežívajúcich buniek vyjadrené v percentách.

Obr. 30 ukazuje krivku odpovedi na dávku pred štatistickou analýzou pre paclitaxel (dávka vyjadrená v ng/ml na osi x) pre bunky MDA-MB-468, na osi y je množstvo prežívajúcich buniek v percentách.

Obr. 31 ukazuje izobologram pre prsníkové nádorové bunky MDA-MB-468, štúdia #3, liečené inhibítorom FPT a paclitaxelom *in vitro*. (Tu uvedený príklad F). Na osi x je množstvo paclitaxelu vyjadrené v ng/ml. Na osi y je množstvo zlúčeniny X v $\mu\text{mol.l}^{-1}$.

Obr. 32 ukazuje trojrozmerný model proliferácie buniek, z ktorého bol odvodený obr. 31.

Obr. 33 ukazuje krivku odpovedi na dávku pred štatistickou analýzou pre interakciu paclitaxelu (dávka vyjadrená v ng/ml na osi x) a zlúčeniny X (dávka vyjadrená v $\mu\text{mol.l}^{-1}$, ako je naznačené vpravo od kriviek) pre bunky MDA-MB-468. Na osi y je množstvo prežívajúcich buniek v percentách.

Obr. 34 ukazuje krivku odpovedi na dávku pred štatistickou analýzou pre zlúčeninu X (dávka vyjadrená v $\mu\text{mol.l}^{-1}$ na osi x) pre bunky MDA-MB-468, na osi y je množstvo prežívajúcich buniek v percentách.

Obr. 35 ukazuje krivku odpovedi na dávku pred štatistickou analýzou pre paclitaxel (dávka vyjadrená v ng/ml na osi x) pre bunky MDA-MB-468, na osi y je množstvo prežívajúcich buniek v percentách.

Obr. 36 ilustruje graficky údaje z tabuľky 2, ktorá bude uvedená neskôr v tomto popise. Os Y (zvislá os, 0-1500) predstavuje objem nádoru v kubických milimetroch (mm^3), 25. deň. Os X (vodorovná os, 1-8) predstavuje podávanú látku. Čísla 1-8 predstavujú: 1 je nosič; 2 je inhibítor FPT (zlúčenina X v tabuľke 2); 3 je Cytosan; 4 je 5-FU; 5 je vincristín; 6 je inhibítor FPT plus Cytosan; 7 je inhibítor FPT plus 5-FU a 8 je inhibítor FPT plus vincristín. Obr. 36 ukazuje experimenty, kde v deň 0 boli laboratórnym myšiam subkutánne implantované bunky HTB177. Inhibítor FPT bol podávaný perorálne v dávke 40 mpk, štyrikrát denne, 1-26 dní, čo viedlo k 68% inhibícii rastu nádoru. Chemoterapeutiká boli podávané intraperitoneálne 13. deň. Pri podaní v jednej dávke viedlo cytotoxikum k 9%, 28% a 7% inhibícii u Cytosanu (cyklofosfamid) (200 mpk), 5-fluorouracilu (5-FU) (50 mpk) a vincristínu (1 mpk). Ak bol inhibítor FPT, zlúčenina X (40 mpk), podávaný v kombinácii s cytotoxikami, inhibícia nádorového rastu dosiahla hodnotu 81%, 80% a 80% u kombinácií s Cytosanom, 5-FU a vincristínom. Tieto výsledky naznačujú zvýšenú účinnosť inhibície nádorového rastu použitím kombinácie inhibítora FPT s cytotoxikom, v porovnaní s použitím samotných látok. Podobné výsledky boli dosiahnuté pri podávaní inhibítora FPT dvakrát denne. Údaje predstavované v stĺpci 6, 7 a 8 na obr. 36 majú hodnotu $P < 0,05$, ak sa porovnajú s liečbou jednou zlúčeninou.

Obr. 37 graficky znázorňuje regresiu nádoru. Os Y (zvislá, 0-200) predstavuje objem nádoru v kubických milimetroch (mm^3). Os X (vodorovná os, 1-7) predstavuje podávanú

látku. Čísla 1-7 predstavujú: 1 je 20% HPBCD (nosič); 2 je inhibítor FPT, zlúčenina X, pri dávkovaní 2,5 mpk; 3 je inhibítor FPT, zlúčenina X, pri dávkovaní 10 mpk; 4 je inhibítor FPT, zlúčenina X, pri dávkovaní 20 mpk; 5 je inhibítor FPT, zlúčenina X, pri dávkovaní 30 mpk; 6 je inhibítor FPT, zlúčenina X, pri dávkovaní 10 mpk a Cytosan pri dávkovaní 200 mpk; 7 je Cytosan pri dávkovaní 200 mpk. Počet dní (0, 7, 14, 21 a 28) je vyjadrený šrafovaním, ako je označené v legende grafu v pravej hornej časti na obr. 37. Údaje grafu 37 boli získané vyhodnotením pôsobenia inhibítora FPT na transgénnom myšacom modeli, v ktorom bol exprimovaný aktivovaný H-Ras onkogén z promótoru kyslej srvátky (Nilsen *et al.* Evaluation of the *wap-ras* Transgenic Mouse as a Model System for Testing Anticancer Drugs, Cancer Research 52, 3733-3738, July 1, 1992). Pretože transgén je umiestnený na chromozóme Y, transgénne samce reprodukovane vyvíjali nádory (na prsnej a slinnej žľaze) vo veku 1,5 až 2 mesiace. Terapeutické štúdie, vykonávané na tomto modeli, boli zahajované po vzniku hmatateľných nádorov (stredná veľkosť nádoru pri zahájení liečby bola 200 mm³). Myšiam boli podávané štyrikrát denne perorálne dávky 2, 5, 10, 20 alebo 30 mpk testovaného inhibítora FPT počas 4 týždňov. Niektoré myši boli tiež liečené intraperitoneálnou injekciou Cytosanu (cyklofosfamid) v dávke 200 mpk. Krivky rastu pre rôzne liečené skupiny sú uvedené v grafe 37. V kontrolnej skupine, ktorá dostávala nosič, narástli nádory počas experimentu na objem >1500 mm³. Samotný Cytosan viedol k temer úplnému zastaveniu rastu nádoru, nie však k jeho regresii. Inhibítor FPT v dávkach 20 a 30 mpk viedol k významnej regresii nádoru. Inhibítor FPT v dávkach 2,5 a 10 mpk znížil rýchlosť nádorového rastu, ale nevedol k jeho regresii. S prekvapením bolo zistené, že hoci samotný Cytosan, ani 10 mpk inhibítora FPT k regresii nádoru nevedli, pri kombinácii týchto látok došlo k významnej regresii nádoru. To znamená, že inhibítor FPT v kombinácii so štandardným chemoterapeutikom, ako je Cytosan, spôsobuje i pri nižšej dávke inhibítora FPT významnú nádorovú reakciu.

Obr. 38 znázorňuje vplyv kombinačnej terapie (na transgénnom modeli *wap-ras*) použitím zlúčeniny X a paclitaxelu na veľkosť nádoru (stredná veľkosť nádoru vyjadrená v mm³ na osi y) v závislosti na trvaní terapie. Krivka označená prázdnyimi kosoštvorcami predstavuje samotný paclitaxel (5 mpk), prázdne kolečka označujú samotnú zlúčeninu X (20 mpk), čierne kosoštvorce označujú kombináciu paclitaxelu (5 mpk) a zlúčeniny X (20 mpk) a čierne štvorce označujú samotný nosič bez liečiva.

Podrobný popis vynálezu

Predkladaný vynález poskytuje spôsob liečby proliferáčnych ochorení, najmä rakoviny, kombináciou (1) inhibície FPT (použitím tu popísaných inhibítorov FPT) a (2) postupu terapie rakoviny (chemoterapiou a/alebo rádioterapiou).

Inhibítory FPT sú zlúčeniny, ktoré (i) účinne inhibujú FPT (výhodne nie geranylgeranyl-proteíntransferázu I *in vitro*); (ii) blokujú fenotypovú výmenu indukovanou formou transformujúceho H-ras, ktorý je akceptorom farnezylu (ale výhodne nie formou transformujúceho H-ras pôsobiaceho ako akceptor geranylu); (iii) blokujú intracelulárnu farnezyláciu ras a (iv) blokujú abnormálny bunkový rast.

Spôsob liečby proliferáčnych ochorení podľa tohto vynálezu zahŕňa postup ovplyvnenia (inhibície) abnormálneho bunkového rastu, vrátane transformovaných buniek, u pacienta vyžadujúceho tento typ liečby (napr. cicavca, človeka), súčasným alebo postupným podávaním účinného množstva inhibítora FPT a účinného množstva chemoterapeutika a/alebo rádioterapie. Pod abnormálnym bunkovým rastom sa rozumie bunkový rast vymykajúci sa normálnym regulačným mechanizmom (napr. strata kontaktnej inhibície), ako je abnormálny rast (1) nádorových buniek (nádory) exprimujúcich aktivovaný ras onkogén; (2) rast nádorových buniek, v ktorých bol ras onkogén aktivovaný vplyvom onkogénnej mutácie v inom géne a (3) benigné a maligné bunky iných proliferáčnych chorôb.

Vo výhodných vyhotoveniach zahŕňujú predkladané postupy ovplyvňovania, či inhibície nádorového rastu u pacientov (cicavcov, ľudí) súčasné, či postupné podávanie (1) účinného množstva inhibítora FPT a (2) účinného množstva antineoplastického liečiva či rádioterapie. Príkladom nádorov citlivých na tento typ liečby je najmä epiteliálna rakovina, napr. rakovina prostaty, pľúc (napr. pľúcny adenokarcinóm), podžalúdkovej žľazy (napr. pankreatický karcinóm, ako je napr. exokrinný pankreatický karcinóm), prsníkov, hrubého čreva (napr. karcinóm rekta a hrubého čreva, ako je napr. adenokarcinóm a adenóm hrubého čreva), rakovina vaječníkov a karcinóm močového mechúra. Ostatné liečiteľné typy rakoviny zahŕňujú melanóm, myeloidnú leukémiu (napr. akútnu myeloidnú leukémiu), sarkómy, tyroidnú folikulárnu rakovinu a myelodysplastický syndróm.

Postupy liečby proliferáčnych ochorení podľa predkladaného vynálezu tiež zahŕňujú postup ovplyvnenia (inhibície) proliferáčného ochorenia, benigného i maligného, kde *ras* proteíny boli chybné aktivované ako následok onkogénnej mutácie iných génov - t.j. gén *ras*

sám o sebe nie je mutáciou aktivovaný na onkogénnu formu. Postup liečby zahŕňa súčasné či postupné podávanie účinného množstva inhibítora FPT a účinného množstva antineoplastického liečiva (a/alebo rádioterapie) pacientovi (cicavcovi, človeku). Príkladom tohto typu ochorenia je napr. benigná proliferatívna porucha neurofibromatóza, alebo nádory, kde *ras* bol aktivovaný následkom mutácie či nadmernej expresie onkogénov tyrozínkinázy napr. (neu, src, abl, lck, lyn, fyn).

Význam použitých termínov:

antineoplastické liečivo - chemoterapeutikum účinné proti rakovine

súčasne - (1) súčasne v čase, alebo (2) v rôznom čase v priebehu jedného liečebného programu; a

postupne - (1) podanie jednej zo zložiek liečebného postupu ((a) inhibítora FPT alebo (b) antineoplastického liečiva a/alebo rádioterapie) nasledované podaním druhej zložky; po podaní jednej zložky možno okamžite podať druhú, alebo druhá zložka nasleduje po prvej až po účinnom časovom období; účinné časové obdobie je obdobie, potrebné na dosiahnutie maximálneho liečebného účinku z podania prvej zložky.

Chemoterapeutiká

Triedy zlúčenín, ktoré sa používajú ako chemoterapeutiká (antineoplastické liečivá) zahŕňajú alkylačné činidlá, antimetabolity, prírodné produkty a ich deriváty, hormóny a steroidy (vrátane syntetických analógov) a syntetické látky. Príklady zlúčenín týchto tried sú uvedené ďalej.

Alkylačné činidlá (vrátane dusíkatých horčíc, etylénimínových derivátov, alkylsulfonátov, nitrózomočovín a triazénov): uracilová horčica, chlórmetín, cyklofosfamid (Cytosan[®]), ifosfamid, melfalan, chlorambucil, pipobroman, trietylénmelamín, trietyléntiofosforamid, busulfan, carmustin, lomustin, streptozocín, dacarbazín a temozolomid.

Animetabolity (vrátane antagonistov kyseliny listovej, pyrimidínových a purínových analógov a inhibítorov adenosíndeaminázy): metotrexat, 5-fluorouracil, floxuridín, cytarabín, 6-merkaptopurín, 6-tioguanín, fludarabínfosfát, pentostatín a gemcitabín.

Prírodné produkty a ich deriváty (vrátane vinca alkaloidov, protinádorových antibiotík, enzýmov, lymfokinov a epipodofylotoxínov): vinblastín, vincristín, vindesín, bleomycín, dactinomycín, daunorubicín, doxorubicín, epirubicín, idarubicín, paclitaxel (paclitaxel je komerčne dostupný ako Taxol® a je podrobnejšie popísaný v časti nazvanej "Látky ovplyvňujúce submikroskopické štruktúry"), mitramycín, deoxykoformycín, mitomycín-C, L-asparagináza, interferóny (najmä IFN- α), etoposid a teniposid.

Hormóny a steroidy (vrátane syntetických analógov): 17 α -etinylestradiol, diethylstilbestrol, testosterón, prednisón, fluoxymesterón, dromostanolónpropionát, testolaktón, megestrolacetát, tamoxifén, metylprednisolón, metyltestosterón, prednisolón, triamcinolon, chlorotrianizén, hydroxyprogesterón, aminoglutetimid, estramustín, medroxyprogesterónacetát, leuprolid, flutamid, toremifén, zoladex.

Syntetické látky (vrátane anorganických komplexov, ako sú platinové koordinačné komplexy): cisplatina, karboplatina, hydroxymočovina, amsacrín, prokarbazín, mitotan, mitoxantrón, levamisol a hexametylmelamín.

Postupy bezpečnej a účinnej administrácie väčšiny týchto chemoterapeutík sú odborníkom v odbore známe. Ich podávanie je tiež popísané v odbornej literatúre. Napríklad administrácii mnohých týchto chemoterapeutík sa venuje "Physicians' Desk Reference" (PDR), napr. 1996 edition (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA); uvádza sa v prílohe medzi odkazmi.

Látky ovplyvňujúce submikroskopické štruktúry

Ako bolo vyššie uvedené, predkladaný vynález tiež poskytuje postupy liečby poškodených buniek kontaktom s bunkami obsahujúcimi inhibítor FPT a látku ovplyvňujúcu submikroskopické štruktúry (napr. paclitaxel, derivát paclitaxelu alebo zlúčenina paclitaxelu). Látka, ovplyvňujúca submikroskopické štruktúry je zlúčenina, zasahujúca do bunkovej

mitózy, t.j. majúca antimitotické účinky, vďaka ovplyvňovaniu tvorby a funkcie submikroskopických štruktúr. Tieto činidlá sú napr. stabilizátory submikroskopických štruktúr alebo činidlá narušujúce ich tvorbu.

Látky ovplyvňujúce submikroskopické štruktúry vhodné pre predkladaný vynález sú odborníkom v odbore známe a zahrňujú napr. allokolchicín (NSC 757), kolchicínové deriváty (napr. NSC 334110), dolastatín 10 (NSC 376128), maytansín (NSC 153858), rhizoxín (NSC 332598), paclitaxel (Taxol[®], NSC 125973), deriváty Taxolu[®] (napr. deriváty NSC 608832), tiokolchicín (NSC 361792), tritylcysteín (NSC 83265), vinblastínsulfát (NSC 49842), vincristínsulfát (NSC 67574), epothilon A, epothilon a discodermolid (pozri Service, (1996) Science, 274“2009), estramustín, nocodazol, MAP4 a pod.

Príklady týchto látok sú taktiež uvedené v odbornej a patentovej literatúre, pozri napr. Bulinski (1997), J. Cell Sci. 110: 3055-3064; Panda (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 10560-10564; Mulhadt (1997) Cancer Res. 57: 3344-3346; Nicolaou (1997) Nature 387: 268-272; Velasquez (1997) Mol. Biol. Cell 8: 973-985; Panda (1996) J. Biol. Chem. 271: 29807-29812.

Zvlášť výhodné látky sú zlúčeniny s podobnými účinkami ako paclitaxel. Ide o paclitaxel, jeho deriváty, látky podobné a analóg paclitaxelu. Paclitaxel a jeho analóg sú komerčne dostupné. Ďalej spôsoby prípravy paclitaxelových derivátov a analógov sú v oblasti techniky známe, pozri napr. U.S. patenty 5 569 729; 5 565 478; 5 530 020; 5 527 924; 5 508 447; 5 489 589; 5 488 116; 5 484 809; 5 478 854; 5 478 736; 5 475 120; 5 468 769; 5 461 169; 5 440 057; 5 422 364; 5 411 984; 5 405 972 a 5 296 506.

Tu uvádzaný termín „paclitaxel“ sa týka liečiva komerčne dostupného pod označením Taxol[®] (NSC číslo: 125973). Taxol[®] inhibuje replikáciu eukariotických buniek zvýšením polymerizácie tubulínových skupín na stabilizované submikroskopické zväzky, ktoré nie sú schopné reorganizácie do štruktúr potrebných pre mitózu. Z mnohých dostupných chemoterapeutík si paclitaxel získal pozornosť tým, že bol účinný v klinických testoch proti nádorom vzdorujúcim chemoterapii, vrátane nádorov vaječníkov a mliečnej žľazy (Hawkins (1992) Oncology 6: 17-23; Horwitz (1992) Trends Pharmacol. Sci. 13: 134-146; Rowinsky (1990) J. Natl. Canc. Inst. 82: 1247-1259).

Ďalšie látky ovplyvňujúce submikroskopické štruktúry možno odhadnúť z mnohých takýchto publikovaných testov, ako sú napr. poloautomatizovaný test na stanovenie tubulín-polymerizačnej aktivity analógov paclitaxelu v kombinácii s bunkovým testom, ktorý meria

potenciál týchto zlúčenín pri blokovaní mitózy (pozri Lopes (1997) *Cancer Chemother. Pharmacol* 41: 37-47).

Všeobecne sa aktivita testovanej zlúčeniny stanoví kontaktom s bunkou, ktorá túto zlúčeninu obsahuje a stanovením, či bol alebo nebol prerušený jej bunkový cyklus, najmä inhibovaním mitózy. Inhibíciu mitózy môže spôsobiť narušenie mitotického aparátu, napr. prerušenie normálnej tvorby vretien. Bunky, u ktorých bola prerušená mitóza, možno charakterizovať podľa zmenených morfológických znakov (napr. zhustenie submikroskopických štruktúr, zvýšený počet chromozómov, atď).

Vo výhodnom vyhotovení, zlúčeniny s možnou tubulín-polymerizačnou aktivitou možno vyhľadávať *in vitro*. Vo výhodnom vyhotovení sa zlúčeniny testujú z hľadiska inhibície proliferácie a/alebo zmenenej bunkovej morfológie na bunkách WR21 (odvodené z myšacej línie 69-2 wap-ras), najmä sa sleduje zhustenie submikroskopických štruktúr. Vyhľadávanie *in vivo* pozitívnych zlúčenín možno uskutočňovať na laboratórnych myškách infikovaných nádorovými bunkami WR21. Podrobné protokoly vypracoval Porter (1995) *Lab. Anim. Sci.* 45(2): 145-150.

Ďalšie postupy vyhľadávania zlúčenín o požadovanej aktivite sú odborníkom v odbore dobre známe. Typicky takéto testy zahŕňujú testy inhibície zhlukovania a/alebo rozkladania submikroskopických štruktúr. Testy inhibície zhlukovania submikroskopických štruktúr sú popísané, napr. Gaskin *et al.* (1974) *J. Molec. Biol.* 89: 737-758. U.S. patent 5 569 720 tiež popisuje testy *in vitro* i *in vivo* zlúčenín s paclitaxelovou aktivitou.

Postupy bezpečnej a účinnej administrácie týchto vyššie uvedených látok ovplyvňujúcich submikroskopické štruktúry, sú odborníkom v odbore známe. Napríklad administrácii mnohých týchto chemoterapeutík sa venuje „Physicians' Desk Reference“ (PDR), napr. 1996 edition (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA); uvedené v prílohe medzi odkazmi.

Inhibítory FPT

Triedy zlúčenín, ktoré možno použiť ako inhibítory FPT zahŕňujú oligopeptidy, peptido-mimetické zlúčeniny, farnezylované peptido-mimetické zlúčeniny, tricyklické benzocykloheptapyridíny s kondenzovanými kruhmi, karbonylpiperazinylové zlúčeniny, karbonylpiperidinylové zlúčeniny, farnezylové deriváty a prírodné látky a ich deriváty.

Niektoré z týchto zlúčenín sú oligopeptidy, najmä tetrapeptidy alebo ich deriváty vychádzajúce zo vzorca Cys-Xaa₁-Xaa₂-Xaa₃, kde Xaa₃ predstavuje serín, metionín alebo glutamín a Xaa₁ a Xaa₂ predstavujú rôzne aminokyselinové zbytky, najmä však aminokyseliny s postranným alifatickým reťazcom. Ich deriváty môžu obsahovať tri peptidické väzby; a bolo zistené, že redukcia peptidickej väzby CO-NH- na sekundárny amín alebo dokonca nahradenie atómu dusíka v peptidovom reťazci uhlíkom (za predpokladu, že určité rysy molekuly, ako je tvar a oddelenie koncov, zostanú zachované) vedú k zlúčeninám, ktoré sú často stabilnejšie než príslušné oligopeptidy, a pokiaľ sú aktívne, majú dlhodobejšiu aktivitu. Tieto zlúčeniny sú označované ako peptido-mimetické zlúčeniny.

Priklady zlúčenín, fungujúcich ako inhibítory FPT a dokumenty vzťahujúce sa k týmto zlúčeninám, sú uvedené nižšie.

Oligopeptidy (hlavne tetrapeptidy a taktiež pentapeptidy), vrátane zlúčenín vzorca Cys-Xaa₁-Xaa₂-Xaa₃: EPA 461 489; EPA 520 823; EPA 528 496 a WO 95/11917.

Peptido-mimetické zlúčeniny, najmä Cys-Xaa-Xaa-Xaa - mimetické zlúčeniny: EPA 535 730; EPA 535 731; EPA 618 221; WO 94/09766; WO 94/10138; WO 94/07966; US 5 326 773; US 5 340 828; US 5 420 245; WO 95/20396; US 5 439 918 a WO 95/20396.

Farnezylované peptido-mimetické zlúčeniny, najmä Cys-Xaa-Xaa-Xaa - mimetické farnezylované zlúčeniny: GB-A 2 276 618.

Iné peptido-mimetické zlúčeniny: US 5 352 705; WO 94/00419; WO 95/00497; WO 95/09000; WO 95/09001; WO 95/12612; WO 95/25086; EPA 975 112 a FR-A 2 718 149.

Z hľadiska využitia peptido-mimetických zlúčenín ako inhibítorov FPT je nutné spomenúť údaje, týkajúce sa kombinácií rôznych peptido-mimetických FTI zlúčenín s niekoľkými rôznymi chemoterapeutikami (ako je napr. taxol (paclitaxel), doxorubicín, cisplatina a vinblastín) testovaných na bunkových líniiach prsníkového nádora MDA-MB-468 a MCF-7, ktoré sú uvedené v článku Moasser, M.M. *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 1369-1374, 1998. (Pozri tiež Kohl *et al.* Natura Medicine 1: 792 (1995), kde sú definované peptido-mimetické zlúčeniny).

Tricyklické benzocykloheptapyridíny s kondenzovanými kruhmi: WO 95/10514; WO 95/10515; WO 95/10516; WO 96/30363; WO 96/30018; WO 96/30017; WO 96/30362; WO 96/31111; WO 96/31478; WO 96/31477; WO 96/31505; WO 97/23478; Medzinárodná patentová prihláška č. PCT/US97/17314 (WO 98/15556; Medzinárodná patentová prihláška č. PCT/US97/15899 (WO 98/11092); Medzinárodná patentová prihláška č. PCT/US97/15900 (WO 98/11096); Medzinárodná patentová prihláška č. PCT/US97/15801 (WO 98/11106);

Medzinárodná patentová prihláška č. PCT/US97/15902 (WO 98/11097); Medzinárodná patentová prihláška č. PCT/US97/15903 (WO 98/11098); Medzinárodná patentová prihláška č. PCT/US97/15904; Medzinárodná patentová prihláška č. PCT/US97/15905 (WO 98/11099); Medzinárodná patentová prihláška č. PCT/US97/15906 (WO 98/1110); Medzinárodná patentová prihláška č. PCT/US97/15907 (WO 98/11093); Medzinárodná patentová prihláška č. PCT/US97/15976 (WO 98/11091); U.S. prihláška por. č. 08/877049; U.S. prihláška por. č. 08/877366; U.S. prihláška por. č. 08/877399; U.S. prihláška por. č. 08/877336; U.S. prihláška por. č. 08/877269; U.S. prihláška por. č. 08/877050; U.S. prihláška por. č. 08/877052; U.S. prihláška por. č. 08/877051; U.S. prihláška por. č. 08/877498; U.S. prihláška por. č. 08/877057; U.S. prihláška por. č. 08/877739; U.S. prihláška por. č. 08/877677; U.S. prihláška por. č. 08/877741; U.S. prihláška por. č. 08/877743; U.S. prihláška por. č. 08/877457; U.S. prihláška por. č. 877673 a U.S. prihláška por. č. 08/876507.

Farnezylové deriváty: EPA 534 546; WO 94/19357; WO 95/08546; EPA 537 007 a WO 95/13059.

Prírodné produkty a ich deriváty: WO 94/18157; US 5 430 055; GB-A 2 261 373; GB-A 2 261 374; GB-A 2 261 375; US 5 420 334; US 5 436 263.

Iné zlúčeniny WO 95/08542; US 5 420 157; WO 95/21815; WO 96/30501; WO 97/16443; WO 97/21701; US 5 278 629; US 5 627 202; WO 96/39137; WO 97/18813; WO 97/27752; WO 97/27852; WO 97/27853; WO 97/27854; WO 97/36587; WO 97/36901; WO 97/36900; WO 97/36898; WO 97/36897; WO 97/36896; WO 97/36892; WO 97/36891; WO 97/36890; WO 97/036889; WO 97/36888; WO 97/36886; WO 97/36881; WO 97/36879; WO 97/36877; WO 97/36876; WO 97/36875; WO 97/36605; WO 97/36593; WO 97/36592; WO 97/36591; WO 97/36585; WO 97/36584 a WO 97/36583.

Plazmid kódujúci α - a β -jednotku FPT a popisujúci test: WO 94/10184.

Všetky vyššie uvedené dokumenty, zamerané na inhibítory FPT, sú zahrnuté medzi odkazmi.

Prehľadný článok, týkajúci sa týchto zlúčenín, bol zostavený Grahamom v publikácii Exp. Opi. Ther. Patents (1995) 5(12): 1269-1285.

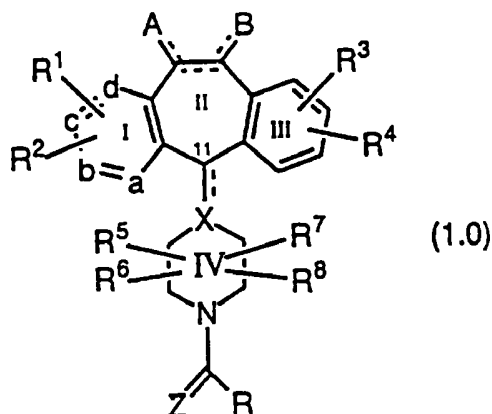
Je zrejmé, že široký rozsah chemických vzorcov v patentovom popise nemôže roztriediť všetky zlúčeniny pod vyššie uvedené názvy kategórií. Napríklad monoterpenylový reťazec vo farnezylových derivátoch možno rozšíriť, napr. radom metylénových skupín alebo dokonca izoprenovým zbytkom.

Tetrapeptidy všeobecného vzorca Cys-Xaa₁-Xaa₂-Xaa₃ majú N-koncový cysteínový zbytok. Tetrapeptidy tohto typu vytvárajú C-koniec *ras*. Tieto tetrapeptidy kompetujú s *ras* o väzbu s FPT. Zlúčeniny podobnej štruktúry, ktoré však majú najmenej jednu karboxylovú skupinu tetrapeptidu nahradenú uhlíkovodíkovou skupinou, napr. metylénovou skupinou a ktoré možno označiť ako peptido-mimetické zlúčeniny, taktiež kompetujú s *ras* o väzbu s FPT, ale obvykle vykazujú vyššiu rezistenciu voči enzymatickej degradácii *in vivo*.

Inhibitory FPT - príklady zlúčenín

Nasledujúce dokumenty popisujú inhibitory FPT, ktoré taktiež možno využiť v predkladanom vynáleze. Dokumenty taktiež popisujú spôsoby inhibície abnormálneho bunkového rastu (napr. nádorov) s využitím popísaných zlúčenín. Radikály a charakteristika vzorcov definujúcich jednotlivé zlúčeniny sa týka len zlúčenín definovaných v týchto dokumentoch.

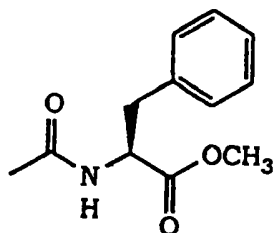
WO 95/10516, uverejnená 20.4.1995 a WO 96/30363 uverejnená 3.10.1996 popisujú zlúčeniny všeobecného vzorca 1.0:



kde:

jeden z *a*, *b*, *c* a *d* predstavuje N alebo NR⁹ kde R⁹ je O-, -CH₃ alebo (CH₂)_nCOOH, kde *n* je 1 až 3 a ostatné *a*, *b*, *c* a *d* sú CR¹ alebo CR²; alebo všetky *a*, *b*, *c* a *d* sú nezávisle volené z CR¹ a CR²;

každé R¹ a R² je nezávisle volené z H, halogén, -CF₃, -OR¹⁰, -COR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)_nR¹¹, -CN, -NHC(O)R¹⁰, NH₂SO₂R¹⁰, -CONHR¹⁰, -CONHCH₂CH₂OH, -NR¹⁰COOR¹¹, -SR¹¹C(O)OR¹¹,



$-\text{SR}^{11}\text{N}(\text{R}^{75})_2$ (kde každý R^{75} je nezávisle volený z H a $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$), benzotriazolyl-1-oxy, tetrazol-5-yltio, substituovaný tetrazol-5-yltio, alkynyl a alkyl, pričom uvedené alkylové či alkenylové skupiny sú prípadne ďalej substituované halogénom, $-\text{OR}^{10}$ alebo $-\text{COOR}^{10}$;

R^3 a R^4 sú zhodné alebo odlišné a nezávisle predstavujú H alebo ľubovoľný zo substituentov R^1 , R^2 , alebo R^3 a R^4 spolu vytvárajú nasýtený alebo nenasýtený C_{5-7} kruh kondenzovaný s benzénovým kruhom;

každý R^5 , R^6 , R^7 a R^8 nezávisle predstavuje H, CF_3 , $-\text{COR}^{10}$, alkyl alebo aryl, pričom uvedený alkyl a aryl sú prípadne substituované $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{11}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OCOR}^{10}$, $-\text{OCOOR}^{11}$, $-\text{COOR}^{10}$ alebo $-\text{OPO}_3\text{R}^{10}$ alebo jedno z R^5 , R^6 , R^7 a R^8 možno kombinovať s R^{40} , ako je definované nižšie, a potom predstavuje $-(\text{CH}_2)_r-$, kde r je 1 až 4 a táto skupina je prípadne substituovaná nižším alkylom, nižším alkoxyom, $-\text{CF}_3$ alebo arylom, alebo R^5 a R^6 spolu vytvárajú $=\text{O}$ alebo $=\text{S}$ a/alebo R^7 a R^8 spolu vytvárajú $=\text{O}$ alebo $=\text{S}$;

R^{10} je H, alkyl, aryl alebo aralkyl;

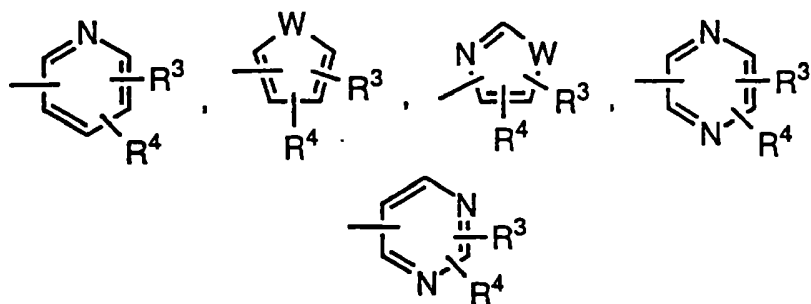
R^{11} je alkyl alebo aryl;

X je N, CH alebo C, pričom C prípadne viaže dvojité väzbu (predstavovanú bodkovanou čiarkou) C-11;

prerušovaná čiarka medzi C-5 a C-6 predstavuje prípadnú dvojité väzbu, pričom, ak je dvojité väzba prítomná, potom A a B sú nezávisle $-\text{R}^{10}$, halogén, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{OCOOR}^{11}$ alebo $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, a pokiaľ nie je dvojité väzba medzi C-5 a C-6 prítomná, potom A a B sú nezávisle H_2 , $-(\text{OR}^{11})_2$, (H a halogén), dihalogén, (alkyl a H), $(\text{alkyl})_2$, (H a $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$), (H a $-\text{OR}^{10}$), $=\text{O}$, (aryl a H), $=\text{NOR}^{10}$ alebo $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-$, kde p je 2, 3 alebo 4;

R predstavuje R^{40} , R^{42} , R^{44} alebo R^{54} , ako sú definované nižšie;

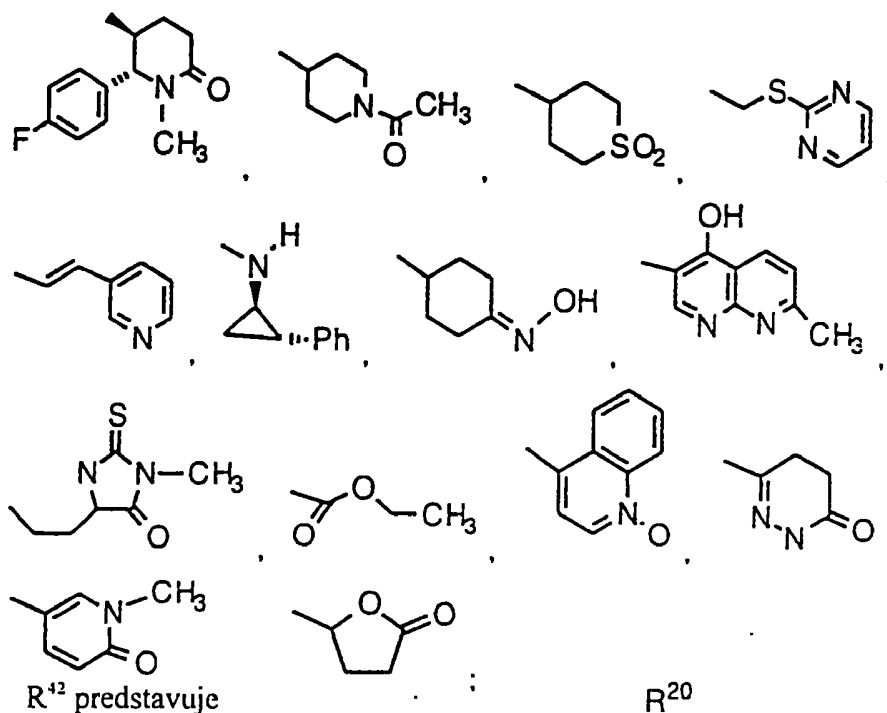
R^{40} je H, aryl, alkyl, cykloalkyl, alkenyl, alkynyl alebo D, kde -D je



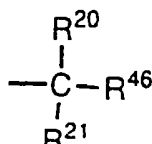
kde R^3 a R^4 majú vyššie definovaný význam, a W je O, S alebo NR^{10} , kde R^{10} má vyššie definovaný význam; uvedené cykloalkylové, alkenylové a alkinylové skupiny R^{40} sú prípadne substituované 1 až 3 skupinami volenými z halogén, $-NOC(R^{10})_2$, aryl, $-COOR^{10}$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})CO_2R^{11}$, COR^{12} , NO_2 , alebo D, kde $-D$, R^{10} a R^{11} majú vyššie definovaný význam a R^{12} je R^{10} , $-(CH_2)_mOR^{10}$ alebo $-(CH_2)_qCOOR^{10}$, kde R^{10} má vyššie definovaný význam, m je 1 až 4 a q je 0 až 4; uvedené alkenylové a alkinylové R^{40} neobsahujú $-OH$, $-SH$ alebo $-N(R^{10})_2$ na uhlíku, z ktorého vychádza dvojité, či trojitá väzba; alebo

R^{40} predstavuje fenyľ substituovaný skupinou volenou z $-SO_2NH_2$, $-NH SO_2CH_3$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SOCH_3$, $-SCH_3$ a $NH SO_2CF_3$ a je výhodne umiestnená v polohe para fenylového kruhu; alebo

R^{40} predstavuje skupinu volenú z

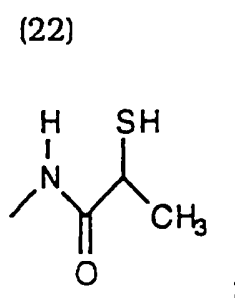
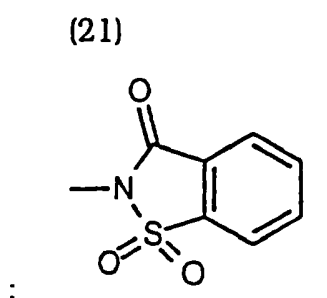
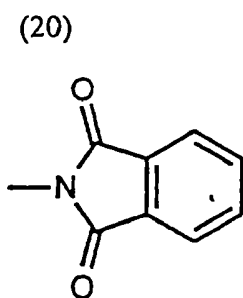


R^{42} predstavuje



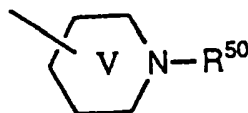
kde R^{20} , R^{21} a R^{46} sú nezávisle volené zo skupiny obsahujúcej:

- (1) H;
- (2) $-(CH_2)_qSC(O)CH_3$, kde q je 1 až 3;
- (3) $-(CH_2)_qOSO_2CH_3$, kde q je 1 až 3;
- (4) -OH;
- (5) $-CS-(CH_2)_w$ -(substituovaný fenyl), kde w je 1 až 3 a substituenty na substituovanom fenyle sú rovnaké, ako je definované v bode (12) nižšie;
- (6) $-NH_2$;
- (7) -NHCBZ;
- (8) $-NHC(O)OR^{22}$, kde R^{22} je C_{1-5} alkyl, alebo R^{22} je fenyl substituovaný 1 až 3 alkylmi;
- (9) alkyl;
- (10) $-(CH_2)_k$ -fenyl, kde k je 1 až 6;
- (11) fenyl;
- (12) substituovaný fenyl, kde substituenty sú volené zo skupiny obsahujúcej: halogén, NO_2 , -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHR²², -N(R²²)₂, alkyl, -O(CH₂)_t-fenyl (kde t je 1 až 3) a -O(CH₂)_t-substituovaný fenyl, kde t je 1 až 3);
- (13) naftyl;
- (14) substituovaný naftyl, kde substituenty sú rovnaké, ako je definované pre fenyl v bode (12);
- (15) mostikové polycyklické C_{5-10} uhľovodíky;
- (16) C_{5-7} cykloalkyl;
- (17) heteroaryl;
- (18) hydroxyalkyl;
- (19) substituovaný pyridyl alebo substituovaný pyridyl N-oxid, kde substituenty sú volené z: metylpyridyl, morfolinyl, imidazolyl, 1-piperidiny, 1-(4-metylpiperaziny), -S(O)_tR¹¹ a ľubovoľný zo substituentov uvedených v bode (12) a tieto substituenty sú viazané k cyklickému uhlíku miesto atómu vodíka;



(23) $-\text{NHC(O)}-(\text{CH}_2)_k\text{-fenyl}$ alebo $-\text{NH(O)}-(\text{CH}_2)_k\text{-(substituovaný fenyl)}$, kde k je rovnaké ako je definované v bode (10);

(24) piperidínový kruh V:

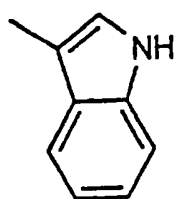


kde R^{50} je H, alkyl, alkylkarbonyl, alkoxykarbonyl, halogénalkyl alebo $-\text{C(O)NH(R}^{10})$, kde R^{10} je H alebo alkyl;

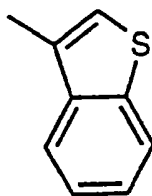
(25) $-\text{NHC(O)CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ alebo $\text{NHC(O)CH}_2\text{-(substituovaný C}_6\text{H}_5)$;

(26) $-\text{NHC(O)OC}_6\text{H}_5$;

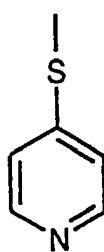
(27)



(28)



(29)



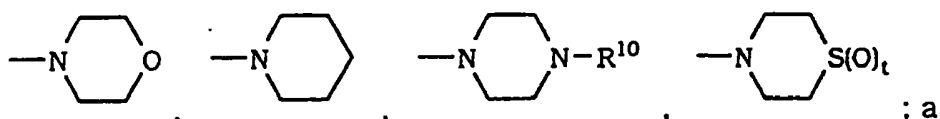
(30) $-\text{OC(O)-heteroaryl}$ (napr. pyridín-4-karbonyloxy);

(31) $-\text{O-alkyl}$ (napr. $-\text{OCH}_3$);

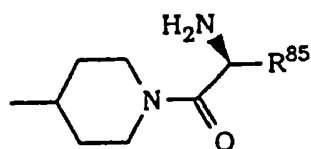
(32) $-\text{CF}_3$;

(33) $-\text{CN}$;

(34) heterocykloalkyl všeobecného vzorca:

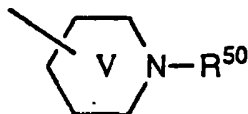


(35) piperidínový všeobecného vzorca:



kde R^{85} je H, alkyl alebo alkyl substituovaný $-\text{OH}$, $-\text{SCH}_3$, alebo

R^{20} a R^{21} spolu vytvárajú $=\text{O}$ a zostávajúci R^{46} má vyššie definovaný význam:
alebo dva zo skupín R^{20} , R^{21} a R^{46} spolu vytvárajú piperidínový kruh V

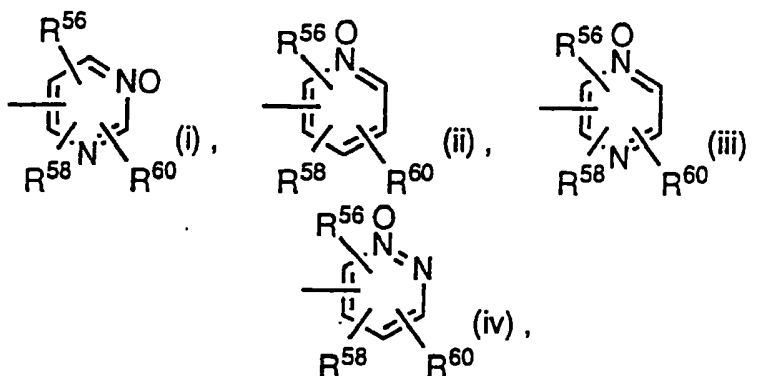


kde R^{50} má rovnaký význam ako je definované vyššie v bode (24);

za predpokladu, že R^{46} , R^{20} a R^{21} sú volené tak, aby atóm uhlíka, ku ktorému sú naviazané, neviazal ďalej viac než jeden heteroatóm;

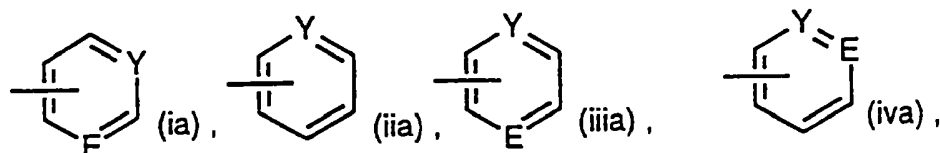
R^{44} predstavuje $-NR^{25}R^{48}$, kde R^{25} predstavuje heteroaryl, N-metylpiperidinyľ alebo aryl a R^{48} predstavuje H alebo alkyl;

R^{54} predstavuje N-oxidovú heterocyklickú skupinu všeobecného vzorca (i), (ii), (iii) alebo (iv):



kde R^{56} , R^{58} a R^{60} sú rovnaké alebo odlišné a všetky sú nezávisle volené z H, halogén, $-CF_3$, $-OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_eR^{11}$ (kde e je 1 alebo 2), $-N(R^{10})_2$, $-NO_2$, $-CO_2R^{10}$, $-OCOOR^{11}$, $-OCOR^{10}$, alkyl, aryl, alkenyl a alkynyl, kde alkyl je prípadne substituovaný $-OR^{10}$, $-SR^{10}$ alebo $-N(R^{10})_2$ a alkenyl je prípadne substituovaný $-OR^{11}$ alebo $-SR^{11}$; alebo

R^{54} predstavuje N-oxidovú heterocyklickú skupinu všeobecného vzorca (ia), (iia), (iiia) alebo (iva):

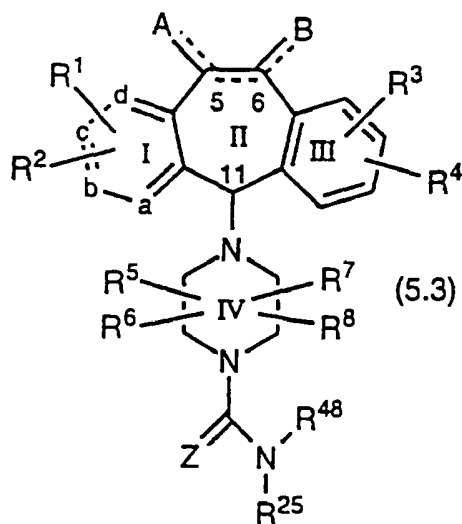
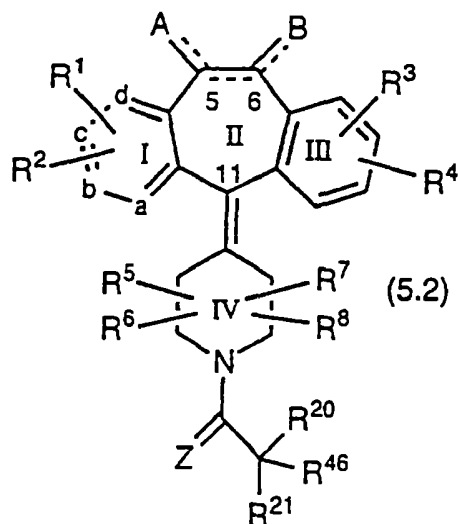
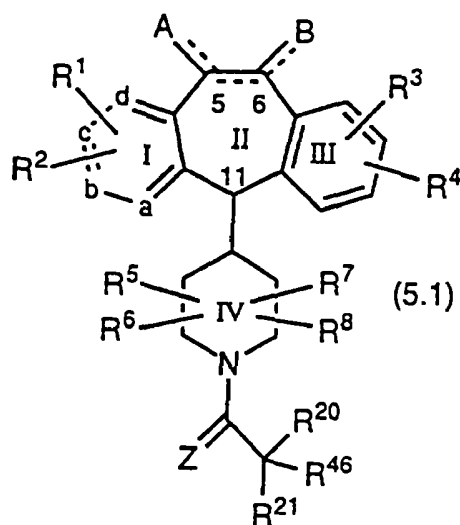
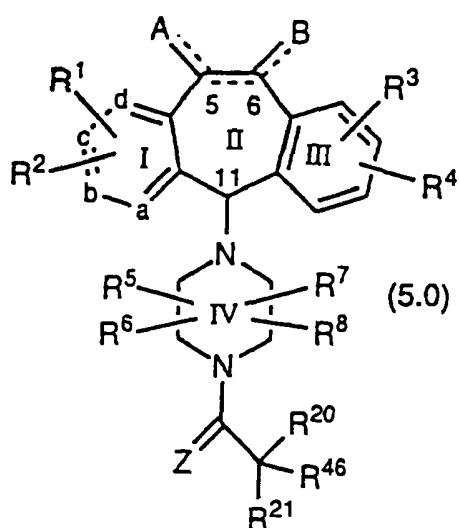


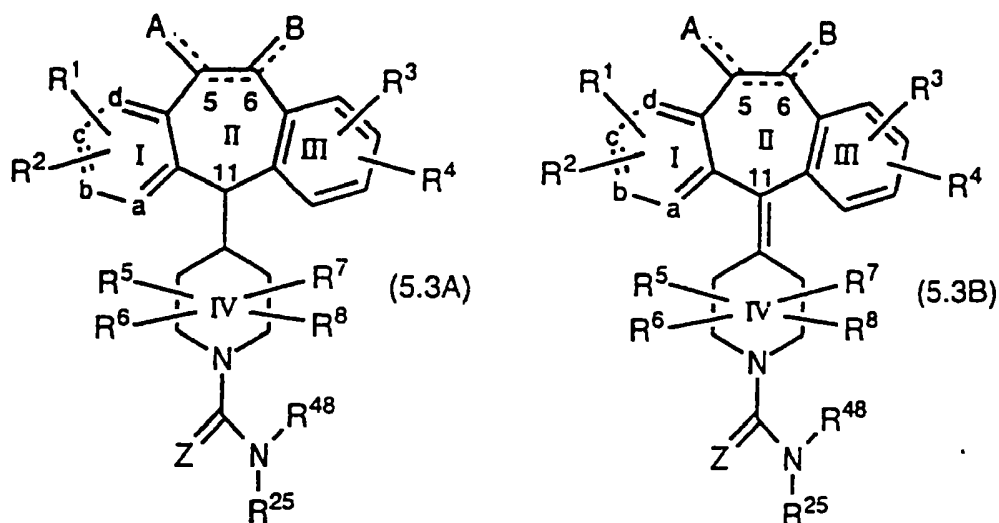
kde Y predstavuje N^+-O^- a E predstavuje N; alebo

R^{54} predstavuje alkylovú skupinu substituovanú jednou z uvedených N-oxidových heterocyklických skupín (i), (ii), (iii), (iv), (ia), (iia), (iiia) alebo (iva): a

Z predstavuje O alebo S, takže R možno spojiť s vyššie uvedenými R^3 , R^6 , R^7 alebo R^8 alebo R predstavuje R^{40} , R^{42} , R^{44} alebo R^{54} ,
alebo farmaceuticky prijateľné soli, či solváty týchto zlúčenín.

WO 95/10516 a WO 96/30363 tiež popisujú zlúčeniny všeobecných vzorcov:

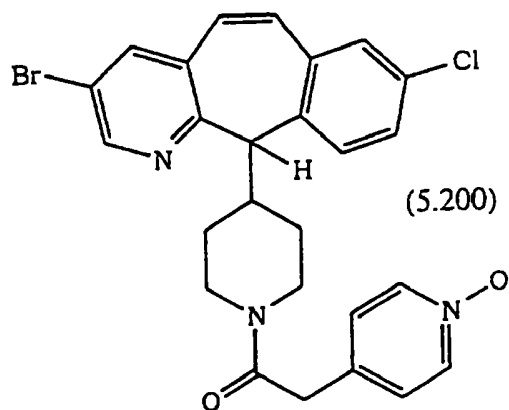


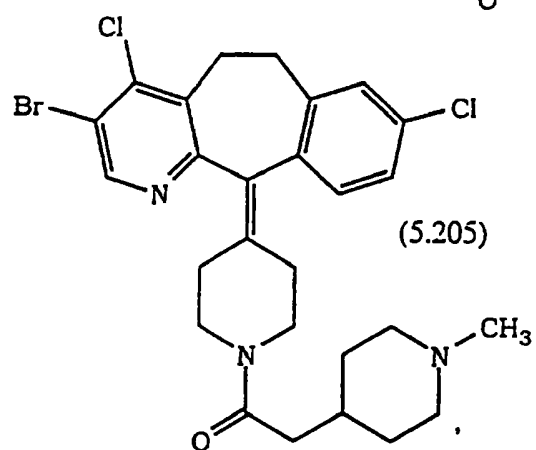
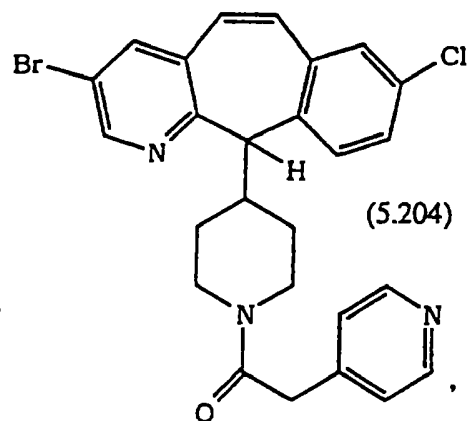
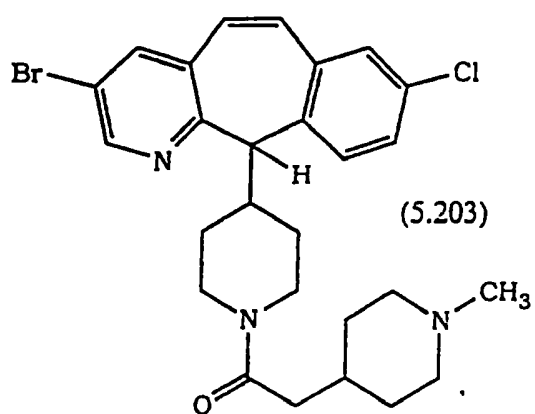
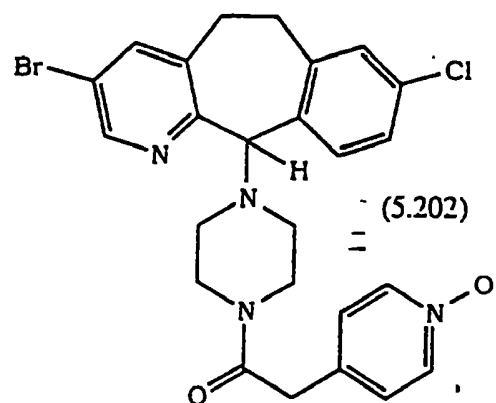
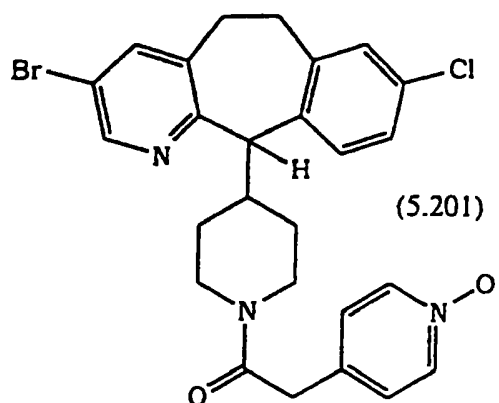


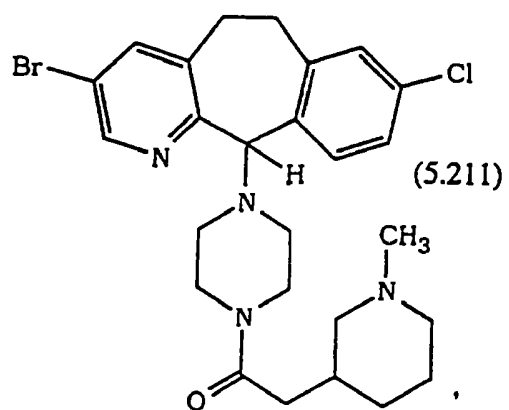
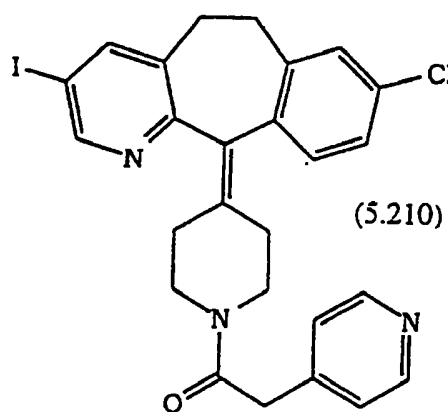
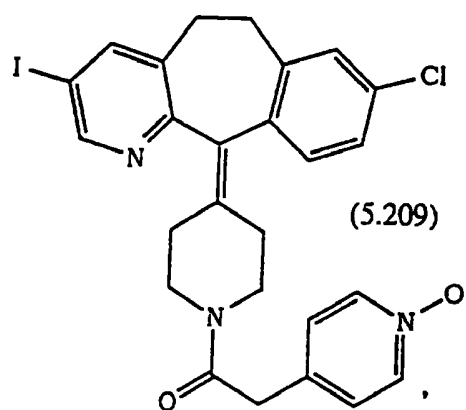
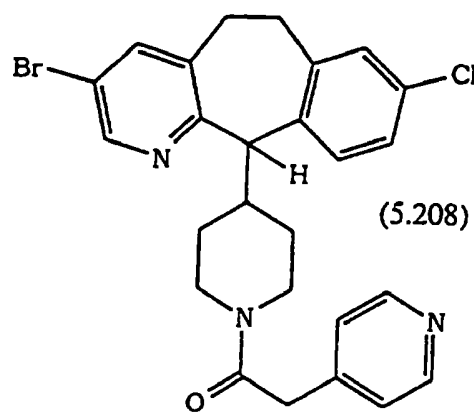
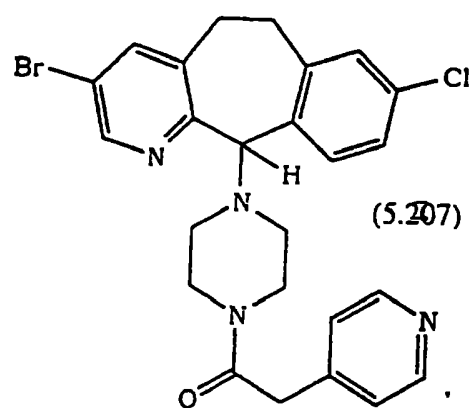
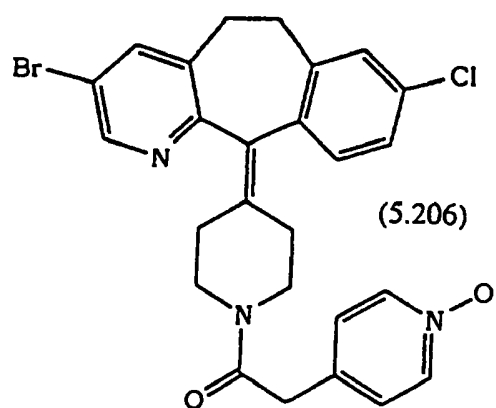
kde všetky substituenty majú rovnaký význam, ako je definované pre zlúčeniny všeobecného vzorca 1.0 dokumentov WO 95/10516 a WO 96/30363 a kde pre zlúčeniny všeobecného vzorca 5.2 sú substituenty R²⁰, R²¹ a R⁴⁶ volené tak, že jeden zo substituentov R²⁰, R²¹ a R⁴⁶ je volený zo skupiny obsahujúcej (1) H, (2) –OH, (3) –NH₂, (4) –NHC(O)OR²², (5) alkyl, (6) fenyl, (7) heteroaryl, (8) hydroxyalkyl, (9) substituovaný pyridyl, (10) substituovaný fenyl a (11) –O-alkyl a zostávajúce dva substituenty zo substituentov R²⁰, R²¹ a R⁴⁶ nemôžu byť oba H, pokiaľ (a) R¹ a R² sú oba H a (b) medzi C-5 a C-6 nie je dvojitá väzba a (c) obe A a B sú H₂ a (d) R⁴ je H a (e) R³ na C-8 je H alebo Cl;

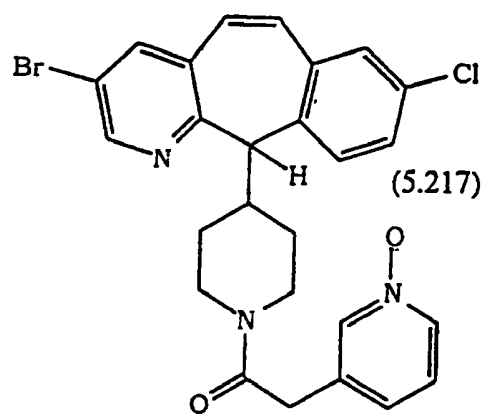
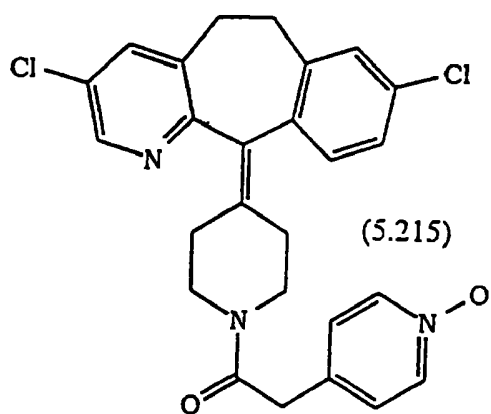
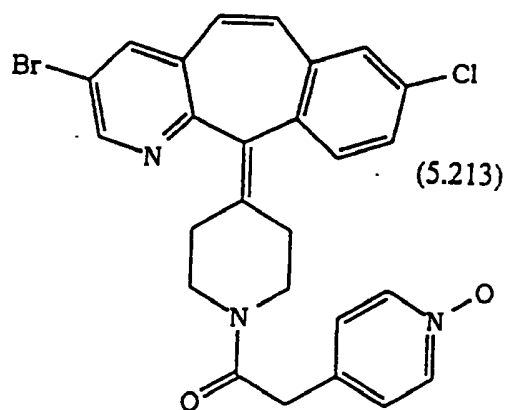
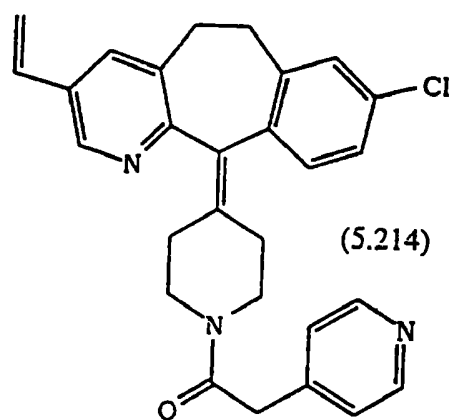
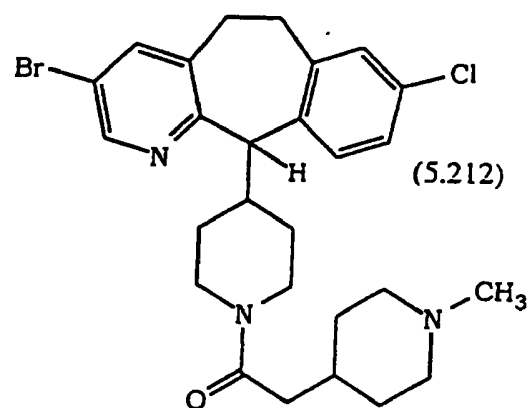
alebo farmaceuticky prijateľné soli či solváty týchto zlúčenín

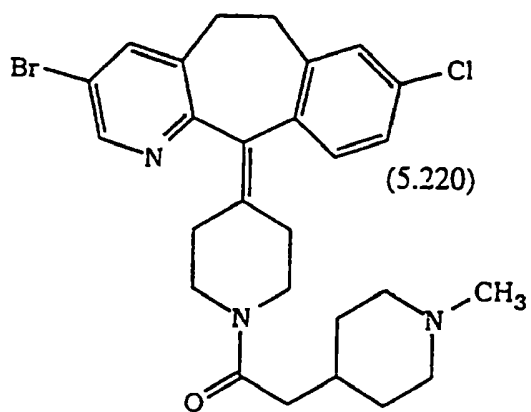
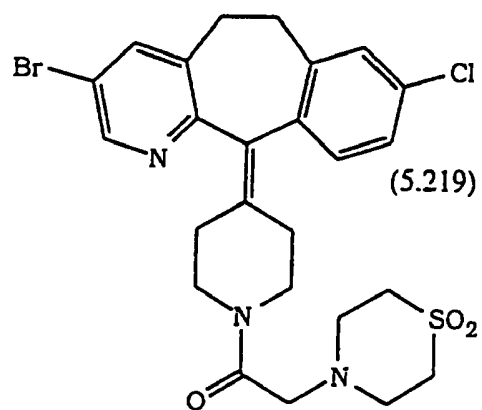
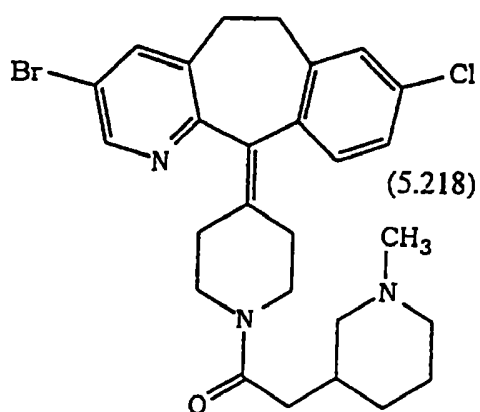
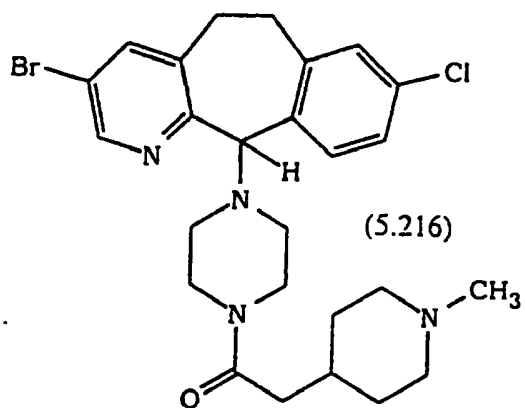
WO 96/30363 tiež popisuje zlúčeniny štruktúrnych vzorcov:





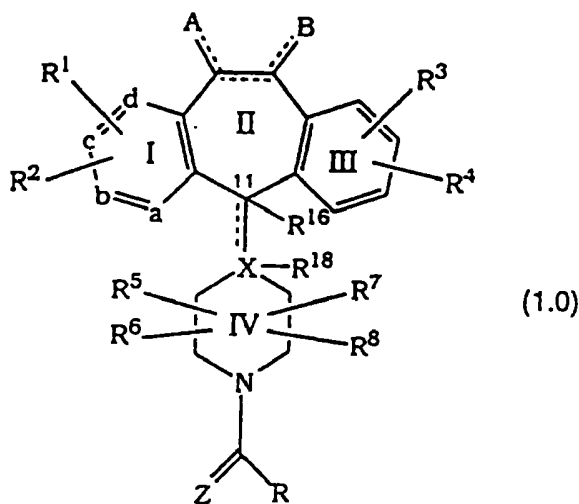






a

a WO 95/10515 uverejnená 20.4.1995 popisuje zlúčeniny všeobecného vzorca 10



kde:

jeden z a , b , c , a d predstavuje N alebo NR^9 , kde R^9 je O^- (t.j. NR^9 je N-oxidová skupina), $-\text{CH}_3$, alebo $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, kde n je 1 až 3 a zostávajúce z a , b , c a d predstavujú CR^1 alebo CR^2 ;

každé R^1 a R^2 sú nezávisle volené z H, halogénu, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$, benzotriazol-1-yloxy, $-\text{CN}$, alkynyl, alkenyl a alkyl, pričom tieto alkenylové a alkynylové skupiny sú prípadne substituované halogénom, $-\text{OR}^{10}$ alebo $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$;

R^3 a R^4 sú rovnaké alebo odlišné a sú nezávisle volené z H alebo ľubovoľného zo substituentov R^1 a R^2 , alebo R^3 a R^4 spolu vytvárajú nasýtený alebo nenasýtený C_{5-7} kruh kondenzovaný k benzénovému kruhu (Kruh III);

každé z R^5 , R^6 , R^7 alebo R^8 nezávisle predstavuje H, CF_3 , alkyl alebo aryl, uvedený alkyl alebo aryl sú prípadne substituované $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{10}$ alebo $\text{OPO}_3\text{R}^{10}$, alebo jeden z R^5 , R^6 , R^7 alebo R^8 spolu s nižšie definovaným R vytvárajú skupinu $-(\text{CH}_2)_r$, kde r je 1 až 4, ktorá je prípadne substituovaná nižším alkylom, nižším alkoxydom, $-\text{CF}_3$ alebo arylom;

R^{10} predstavuje H, alkyl, aryl alebo aralkyl;

R^{11} predstavuje alkyl alebo aryl;

R^{16} a R^{18} predstavujú H a F, alebo F a H, pokiaľ väzba ku X je jednoduchá a X predstavuje uhlík, alebo

každé R^{16} a R^{18} predstavujú H, pokiaľ väzba ku X je jednoduchá

X predstavuje N alebo C, pričom z C prípadne vychádza dvojité väzba (vyznačenou bodkovanou čiarkou) k atómu C-11;

prerušovaná čiarka medzi C-5 a C-6 predstavuje prípadnú dvojité väzbu, takže pokiaľ je dvojité väzba prítomná, A a B nezávisle predstavujú $-R^{10}$, halogén, $-OR^{11}$, $-OCOOR^{11}$ alebo $-OC(O)R^{10}$ a pokiaľ nie je dvojité väzba medzi C-5 a C-6 prítomná, A a B nezávisle predstavujú H_2 , $-(OR^{11})_2$, (H a halogén), dihalogén, (alkyl a H), $(alkyl)_2$, (H a $-OC(O)R^{10}$), (H a $-OR^{10}$), $=O$, (aryl a H), $=NOR^{10}$ alebo $-O-(CH_2)_p-O-$, kde p je 2, 3 alebo 4;

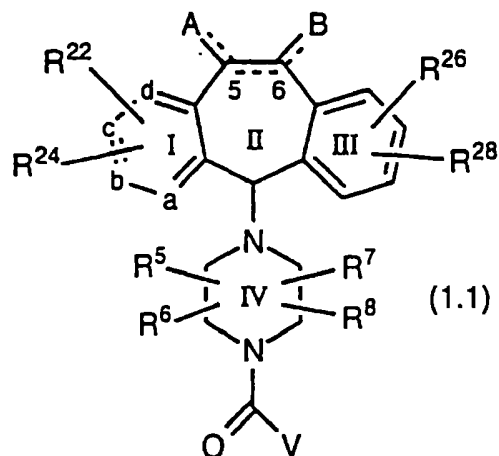
Z je O; a

R predstavuje $-SR^{65}$, kde R^{65} je alkyl, aryl, heteroaryl, 2-, 3-, alebo 4-piperidyl alebo N-substituovaný piperidyl, kde substituent na N-substituovanom piperidyle je C_{1-4} alkyl, alkylkarbonyl alebo $-C(O)NH(R^{10})$, kde R^{10} je H alebo alkyl; alebo

R je $-OR^{20}$, kde R^{20} je C_{1-12} alkyl, substituovaný C_{1-12} alkyl, fenyl, substituovaný fenyl, C_{7-12} fenylalkyl, C_{7-12} fenylalkyl, kde fenylová časť je substituovaná, heteroaryl, alebo R^{20} je 2-, 3- alebo 4-piperidyl alebo N-substituovaný piperidyl, kde substituenty uvedeného substituovaného C_{1-12} alkylu sú volené z amino a substituovanej amino, s podmienkou, že táto amino, či substituovaná amino, nie sú naviazané na C-1 uvedeného C_{1-12} alkylu a substituenty na uvedenej substituovanej amino sú volené z C_{1-6} alkylových skupín, substituenty uvedeného substituovaného fenylu a substituovaného fenylu na uvedenej substituovanej C_{7-16} fenylalkylovej skupine sú volené z C_{1-6} alkyl a halogénu a substituenty na uvedenom N-substituovanom piperidyle sú C_{1-4} alkyl, alkylkarbonyl alebo $-C(O)NH(R^{10})$, kde R^{10} je H alebo alkyl;

a farmaceuticky prijateľné soli a solváty týchto zlúčenín.

WO 95/10515 tiež popisuje zlúčeniny všeobecných vzorcov 1.1, 1.2 a 1.3:



kde:

a , b , c , d , A , B , R^5 , R^6 , R^7 a R^8 majú rovnaký význam, ako je vyššie uvedené pre zlúčeniny všeobecného vzorca 1.0 z WO 95/10515;

R^{22} a R^{24} sú rovnaké alebo odlišné a nezávisle predstavujú ľubovoľný zo substituentov, ako je definované pre R^1 a R^2 u zlúčeniny všeobecného vzorca 1.0 z WO 95/10515;

R^{26} a R^{28} sú rovnaké alebo odlišné a nezávisle predstavujú ľubovoľný zo substituentov, ako je definované pre R^3 a R^4 u zlúčeniny všeobecného vzorca 1.0 z WO 95/10515;

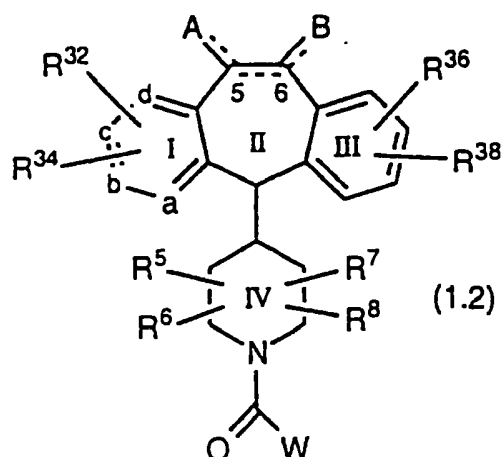
V predstavuje $-OR^{30}$ alebo $-SR^{70}$;

R^{30} predstavuje aralkyl, aryl, heteroaryl, alkyl, 2-, 3- alebo 4-piperidyl alebo N-substituovaný piperidyl, kde substituent na N-substituovanom piperidyle C_{1-4} alkyl, alkylkarbonyl alebo $-C(O)NH(R^{10})$, kde R^{10} je H alebo alkyl;

R^{70} predstavuje aryl, heteroaryl, alkyl, 2-, 3- alebo 4-piperidyl alebo N-substituovaný piperidyl, kde substituent na N-substituovanom piperidyle C_{1-4} alkyl, alkylkarbonyl alebo $-C(O)NH(R^{10})$, kde R^{10} je H alebo alkyl; a

prerušovaná čiarka medzi C-5 a C-6 predstavuje prípadnú dvojitzú väzbu;
alebo farmaceuticky prijateľné soli či solváty definovanej zlúčeniny, a

zlúčeninu všeobecného vzorca (1.2), kde:



kde:

a , b , c , d , A , B , R^5 , R^6 , R^7 a R^8 majú rovnaký význam, ako je uvedené vyššie pre zlúčeniny všeobecného vzorca 1.0 z WO 95/10515;

R^{32} a R^{34} sú rovnaké alebo odlišné a nezávisle predstavujú ľubovoľný zo substituentov, ako je definované pre R^1 a R^2 u zlúčeniny všeobecného vzorca 1.0 z WO 95/10515;

R^{36} a R^{38} sú rovnaké alebo odlišné a nezávisle predstavujú ľubovoľný zo substituentov, ako je definované pre R^3 a R^4 u zlúčeniny všeobecného vzorca 1.0 z WO 95/10515;

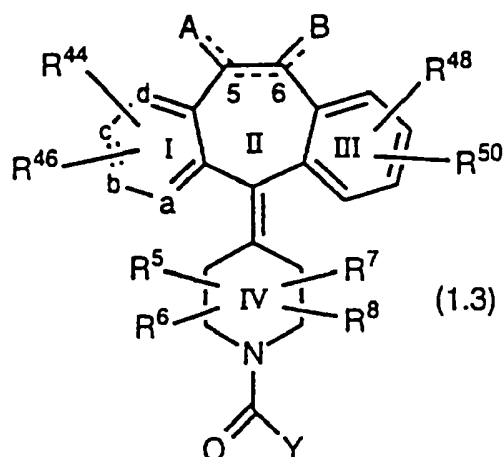
W predstavuje $-OR^{40}$ alebo $-SR^{70}$;

R^{40} predstavuje alkyl, aryl, heteroaryl, 2-, 3-, alebo 4-piperidyl alebo substituovaný piperidyl, kde substituent na N-substituovanom piperidyle C_{1-4} alkyl, alkylkarbonyl alebo $-C(O)NH(R^{10})$, kde R^{10} je H alebo alkyl;

R^{70} predstavuje aryl, heteroaryl, alkyl, 2-, 3- alebo 4-piperidyl alebo N-substituovaný piperidyl, kde substituent na N-substituovanom piperidyle C_{1-4} alkyl, alkylkarbonyl alebo $-C(O)NH(R^{10})$, kde R^{10} je H alebo alkyl; a

prerušovaná čiarka medzi C-5 a C-6 predstavuje prípadnú dvojitú väzbu;
alebo farmaceuticky prijateľné soli či solváty definovanej zlúčeniny; a

zlúčeninu všeobecného vzorca (1.3), kde:



kde:

$a, b, c, d, A, B, R^5, R^6, R^7$ a R^8 majú rovnaký význam ako je uvedené vyššie pre zlúčeniny všeobecného vzorca 1.0 z WO 95/10515;

R^{44} a R^{46} sú rovnaké alebo odlišné a nezávisle predstavujú ľubovoľný zo substituentov, ako je definované pre R^1 a R^2 u zlúčeniny všeobecného vzorca 1.0 z WO 95/10515;

R^{48} a R^{50} sú rovnaké alebo odlišné a nezávisle predstavujú ľubovoľný zo substituentov, ako je definované pre R^3 a R^4 u zlúčeniny všeobecného vzorca 1.0 z WO 95/10515;

Y predstavuje $-OR^{52}$ alebo $-SR^{70}$;

R^{52} predstavuje aralkyl, aryl, heteroaryl, alkyl, 2-, 3- alebo 4-piperidyl alebo N-substituovaný piperidyl, kde substituent na N-substituovanom piperidyle C_{1-4} alkyl, alkylkarbonyl alebo $-C(O)NH(R^{10})$, kde R^{10} je H alebo alkyl;

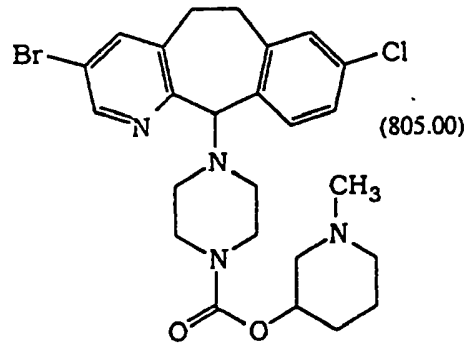
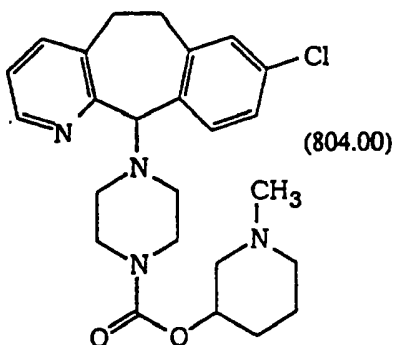
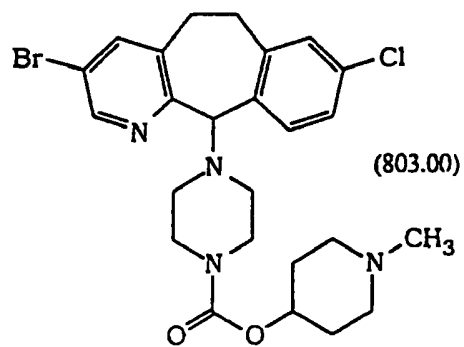
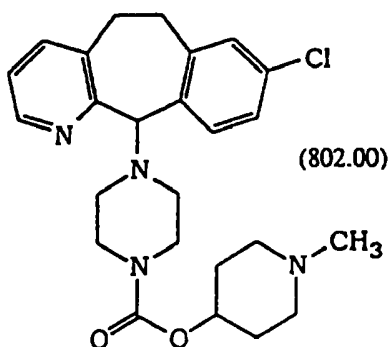
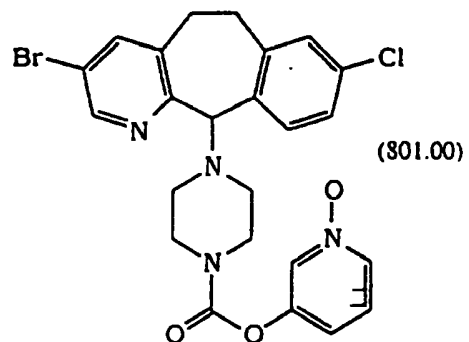
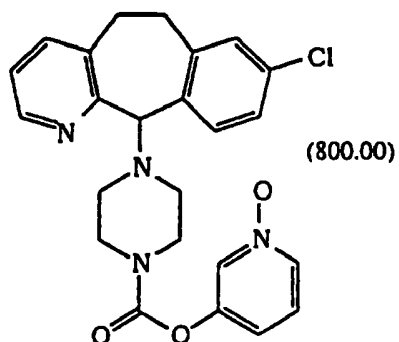
R^{70} predstavuje aryl, heteroaryl, alkyl, 2-, 3- alebo 4-piperidyl alebo N-substituovaný piperidyl, kde substituent na N-substituovanom piperidyle C_{1-4} alkyl, alkylkarbonyl alebo $-C(O)NH(R^{10})$, kde R^{10} je H alebo alkyl; a

prerušovaná čiarka medzi C-5 a C-6 predstavuje prípadnú dvojitzú väzbu; a

za predpokladu, že (a), pokiaľ Y je $-OR^{52}$, medzi C-5 a C-6 je jednoduchá väzba, R^{44} a R^{46} sú obidva H, R^{48} a R^{50} sú oba H, potom R^{52} nie je fenyl; a (b) pokiaľ Y je $-OR^{52}$, medzi C-5 a C-6 je jednoduchá väzba, R^{44} a R^{46} sú oba H, R^{48} je Cl na C-8 a R^{50} je H, potom R^{52} nie je etyl;

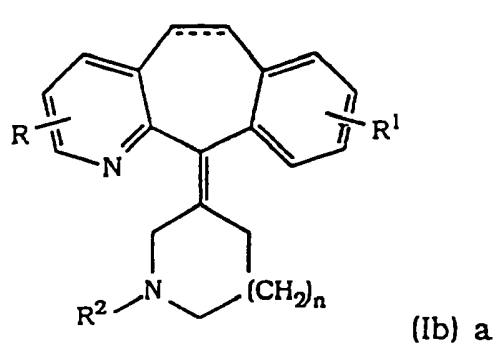
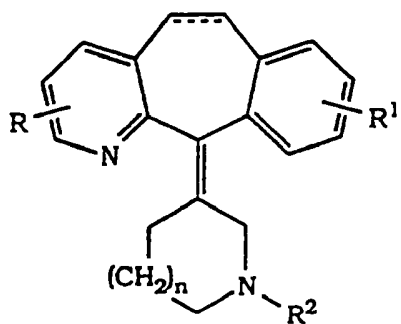
alebo farmaceuticky prijateľné soli či solváty definovanej zlúčeniny.

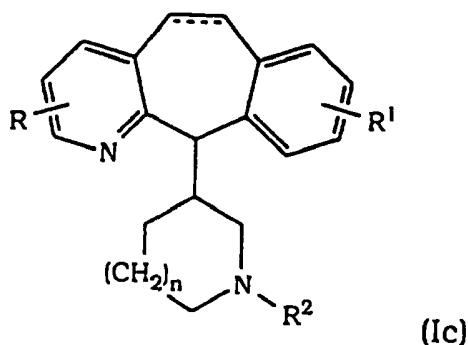
WO 96/30018 uverejnená 3.10.1996 popisuje zlúčeniny štruktúrnych vzorcov:



, a

WO 96/30017 uverejnená 3.10.1996 popisuje zlúčeniny všeobecných vzorcov Ia, Ib a Ic:





kde:

R a R¹ sú nezávisle volené z H, C₁₋₆ alkyl, halogén, OH, C₁₋₆ alkoxy, NH₂, C₁₋₆ alkylamino, di(C₁₋₆ alkylamino), CF₃, SO₃H, CO₂R³, NO₂, SO₂NH₂ a CONHR⁴;

R² je R⁵C(O)-, R⁵CH₂C(O)-, R⁵C(R⁶)₂C(O)-, R⁵SO₂-, R⁵CH₂SO₂-, R⁵SCH₂C(O)-, R⁵OC(O)-, R⁵NHC(O)-, R⁵C(O)C(O)-, alebo R⁵SC(O)-;

R³ je C₁₋₆ alkyl alebo aryl;

R⁴ je C₁₋₆ alkyl;

R⁵ je C₁₋₆ alkyl, aryl, aryl C₁₋₆ alkyl, aryl C₂₋₆ alkenyl, heteroaryl, heteroaryl C₁₋₆ alkyl, heteroaryl C₂₋₆ alkenyl alebo heterocykloalkyl;

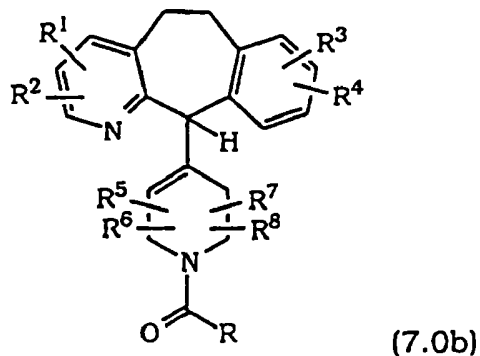
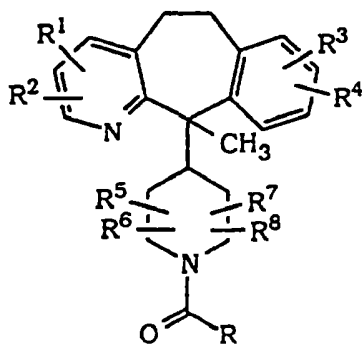
obe R⁶ nezávisle predstavujú C₁₋₆ alkyl, alebo obe R⁶ spolu s atómom uhlíka, ku ktorému sú naviazané, vytvárajú C₃₋₇ karbocyklický kruh;

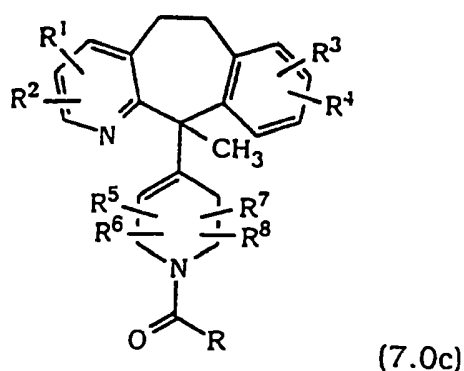
n je 0 alebo 1;

prerušovaná čiarka predstavuje prípadnú dvojitú väzbu;

a farmaceuticky prijateľné soli definovanej zlúčeniny.

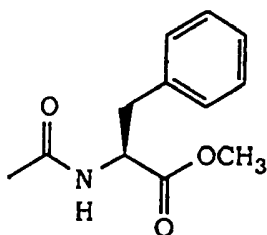
WO 96/30362 uverejnená 3. 10. 1996 popisuje zlúčeninu všeobecného vzorca 7.0a, 7.0b a 7.0c:





kde:

každé R^1 a každé R^2 je nezávisle volené z: H, halogén, $-CF_3$, $-OR^{10}$, (napr. $-OCH_3$), $-COR^{10}$, $-SR^{10}$ (napr. $-SCH_3$ a $-SCH_2C_6H_5$), $-S(O)_tR^{11}$ (kde t je 0, 1 alebo 2, napr. $-SOCH_3$ a SO_2CH_3), $-SCN$, $-N(R^{10})_2$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{10}$, $-COOR^{10}$, $-OCOOR^{11}$, $-CN$, $-NHC(O)R^{10}$, $-NH SO_2R^{10}$, $-CONHR^{10}$, $-CONHCH_2CH_2OH$, $-NR^{10}COOR^{11}$,



$-SR^{11}C(O)OR^{11}$ (napr. $-SCH_2COOCH_3$), $-SR^{11}N(R^{75})_2$, kde každý R^{75} je nezávisle volený z H a $-C(O)OR^{11}$ (napr. $-S(CH_2)_2NHC(O)O$ -t-butyl a $-S(CH_2)_2NH_2$), benzotriazol-1-yloxy, tetrazol-5-yltio alebo substituovaný tetrazol-5-yltio (napr. tetrazol-5-yltio substituovaný alkylom ako 1-metyl-tetrazol-5-yltio), alkynyl, alkenyl alebo alkyl, pričom tieto alkylové alebo alkenylové skupiny sú ďalej prípadne substituované halogénom, $-OR^{10}$ alebo $-COOR^{10}$;

R^3 a R^4 sú rovnaké alebo odlišné a predstavujú H, ktorýkoľvek zo substituentov R^1 a R^2 , alebo R^3 a R^4 spolu vytvárajú nasýtený alebo nenasýtený C_{5-7} kruh kondenzovaný k benzénovému kruhu (Kruh III);

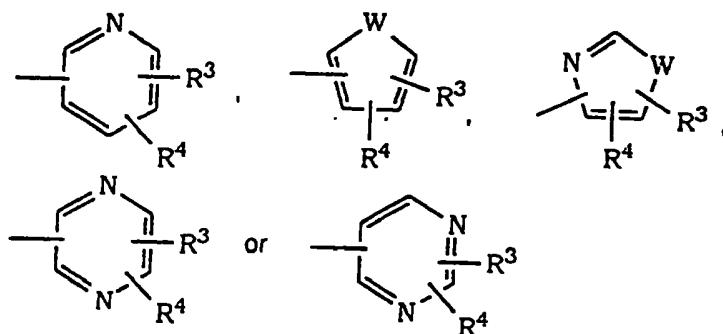
R^5 , R^6 , R^7 a R^8 každé nezávisle predstavuje H, $-CF_3$, $-COR^{10}$, alkyl alebo aryl, pričom tieto alkyl a aryl sú prípadne substituované $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_tR^{11}$, $-NR^{10}COOR^{11}$, $-N(R^{10})_2$, NO_2 , $-COR^{10}$, $-OCOR^{10}$, $-OCOOR^{11}$, $-COOR^{10}$, OPO_3R^{10} , alebo jedna zo skupín R^5 , R^6 , R^7 a R^8 spolu s R^{40} , ako je definované nižšie, predstavujú $-(CH_2)_r-$, kde r je 1 až 4, pričom táto skupina môže byť ďalej substituovaná nižším alkylom, nižším alkoxydom, $-CF_3$ alebo arylom, alebo R^5 spolu s R^6 predstavujú $=O$ alebo $=S$ a/alebo R^7 spolu s R^8 predstavujú $=O$ alebo $=S$,

R^{10} je H, alkyl, aryl alebo aralkyl (napr. benzyl);

R^{11} je alkyl alebo aryl;

R predstavuje R^{40} , R^{42} , R^{44} alebo R^{54} , ako je definované ďalej;

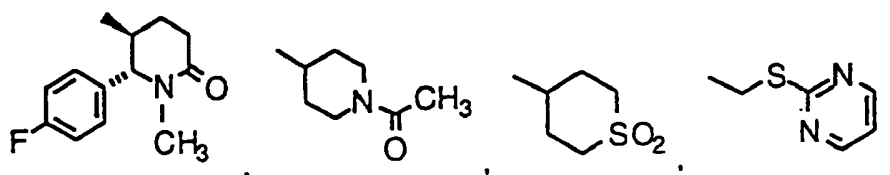
R^{40} je H, aryl, alkyl, cykloalkyl, alkenyl, alkynyl alebo D, kde -D je

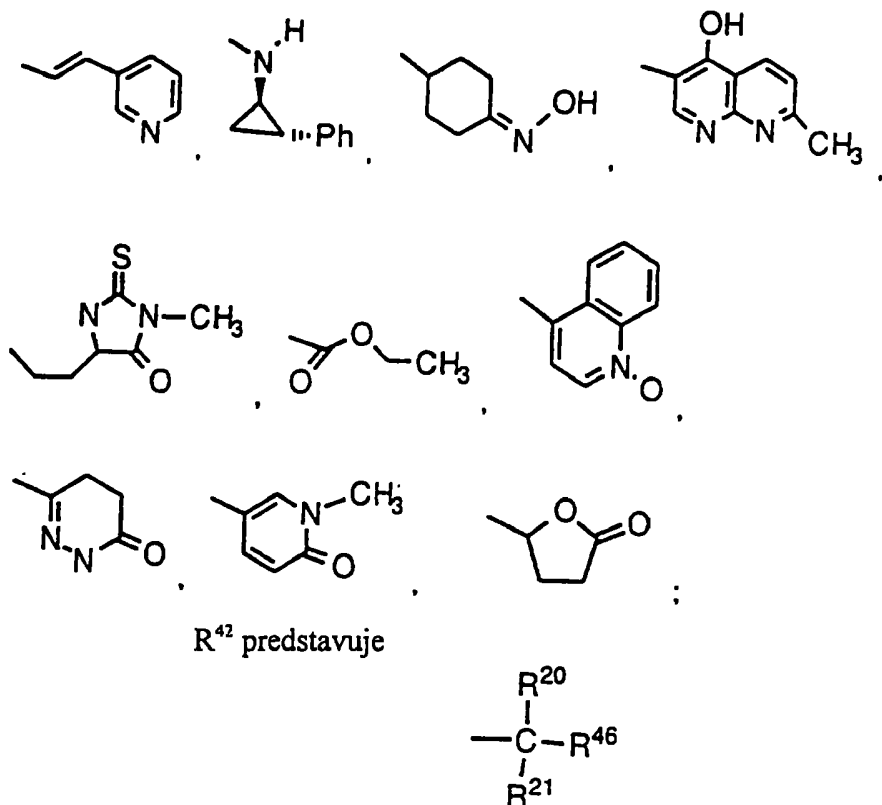


kde R^3 a R^4 majú vyššie definovaný význam a W je O, S alebo NR^{10} , kde R^{10} má vyššie definovaný význam; uvedené cykloalkylové, alkenylové a alkynylové skupiny R^{40} sú prípadne substituované 1 až 3 skupinami volenými z halogénu, $-NOC(R^{10})_2$, aryl, $-COOR^{10}$, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-N(R^{10})_2$, $-N(R^{10})CO_2R^{11}$, COR^{12} , NO_2 , alebo D, kde -D, R^{10} a R^{11} majú vyššie definovaný význam a R^{12} je R^{10} , $-(CH_2)_mOR^{10}$ alebo $-(CH_2)_qCOOR^{10}$, kde R^{10} má vyššie definovaný význam, m je 1 až 4 a q je 0 až 4; uvedené alkenylové a alkynylové R^{40} neobsahujú -OH, -SH alebo $-N(R^{10})_2$ na uhlíku, z ktorého vychádza dvojité či trojitá väzba; alebo

R^{40} predstavuje fenylyl substituovaný skupinou volenou z $-SO_2NH_2$, $-NH SO_2CH_3$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SOCH_3$, $-SCH_3$ a $-NH SO_2CF_3$ a je výhodne umiestnená v polohe para fenylového kruhu; alebo

R^{40} predstavuje skupinu volenú z





kde R²⁰, R²¹ a R⁴⁶ sú nezávisle volené zo skupiny obsahujúcej:

(1) H;

(2) -(CH₂)_qSC(O)CH₃, kde q je 1 až 3 (napr. -CH₂SC(O)CH₃);

(3) -(CH₂)_qOSO₂CH₃, kde q je 1 až 3 (napr. -CH₂OSO₂CH₃);

(4) -OH;

(5) -CS-(CH₂)_w, -(substituovaný fenyl), kde w je 1 až 3 a substituenty na substituovanom fenyle sú rovnaké, ako je definované nižšie pre substituovaný fenyl;

(6) -NH₂;

(7) -NHCBZ (kde CBZ je karboxybenoyl, napr. -C(O)OCH₂C₆H₅);

(8) -NHC(O)OR²², kde R²² je C₁₋₅ alkyl (napr. R²² je t-butyl vytvárajúci teda skupinu NHBOC, kde BOC je t-butyloxykarbonyl, BOC je teda -C(O)OC(CH₃)₃), alebo R²² je fenyl substituovaný 1 až 3 alkylmi (napr. 4-metylfenyl);

(9) alkyl (napr. etyl),

(10) -(CH₂)_k-fenyl, kde k je 1 až 6, obvyčajne 1 až 4, výhodne 1 (napr. benzyl);

(11) fenyl.

(12) substituovaný fenyl (t.j. fenyl substituovaný 1 až 3 substituentami, výhodne jedným), pričom substituenty sú volené zo skupiny obsahujúcej: halogén (napr. Br, Cl, J, výhodne Br); NO_2 ; $-\text{OH}$; OCH_3 ; $-\text{NH}_2$; NHR^{22} ; $-\text{N}(\text{R}^{22})_2$; alkyl (napr. C_{1-3} alkyl, výhodne metyl); $-\text{O}(\text{CH}_2)_t$ -fenyl (kde t je 1 až 3, výhodne 1); a $-\text{O}(\text{CH}_2)_t$ -substituovaný fenyl, kde t je 1 až 3, výhodne 1); príklady substituovaných fenylových skupín sú, nie výhradne, p-brómfenyl, m-nitrofenyl, o-nitrofenyl, m-hydroxyfenyl, o-hydroxyfenyl, metoxyfenyl, p-metylfenyl, m-metylfenyl a $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

(13) naftyl;

(14) substituovaný naftyl, kde substituenty sú rovnaké, ako je definované vyššie pre substituovaný fenyl;

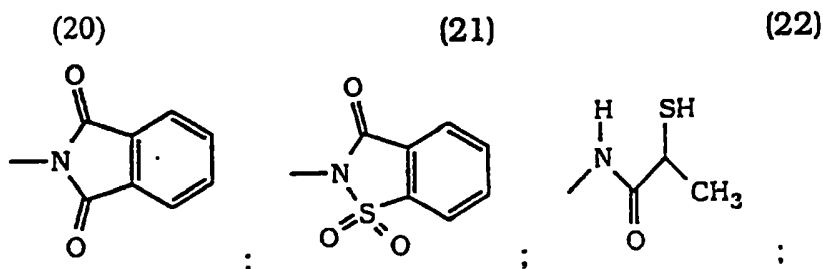
(15) mŕstikové polycyklické C_{5-10} uhľovodíky, napr. adamantyl a norbornyl);

(16) C_{5-7} cykloalkyl (napr. cyklopentyl a cyklohexyl);

(17) heteroaryl (napr. pyridyl a pyridyl-N-oxid);

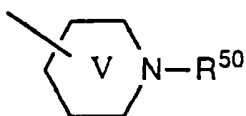
(18) hydroxyalkyl (napr. $-(\text{CH}_2)_v\text{OH}$, kde v je 1 až 3, napr. $-\text{CH}_2\text{OH}$);

(19) substituovaný pyridyl alebo substituovaný pyridyl N-oxid, kde substituenty sú volené z: metylpyridyl, morfolinyl, imidazolyl, 1-piperidynyl, 1-(4-metylpiperazinyl), $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{11}$ a ľubovoľný zo substituentov vyššie uvedených a tieto substituenty sú viazané k cyklickému uhlíku miesto atómu vodíka;

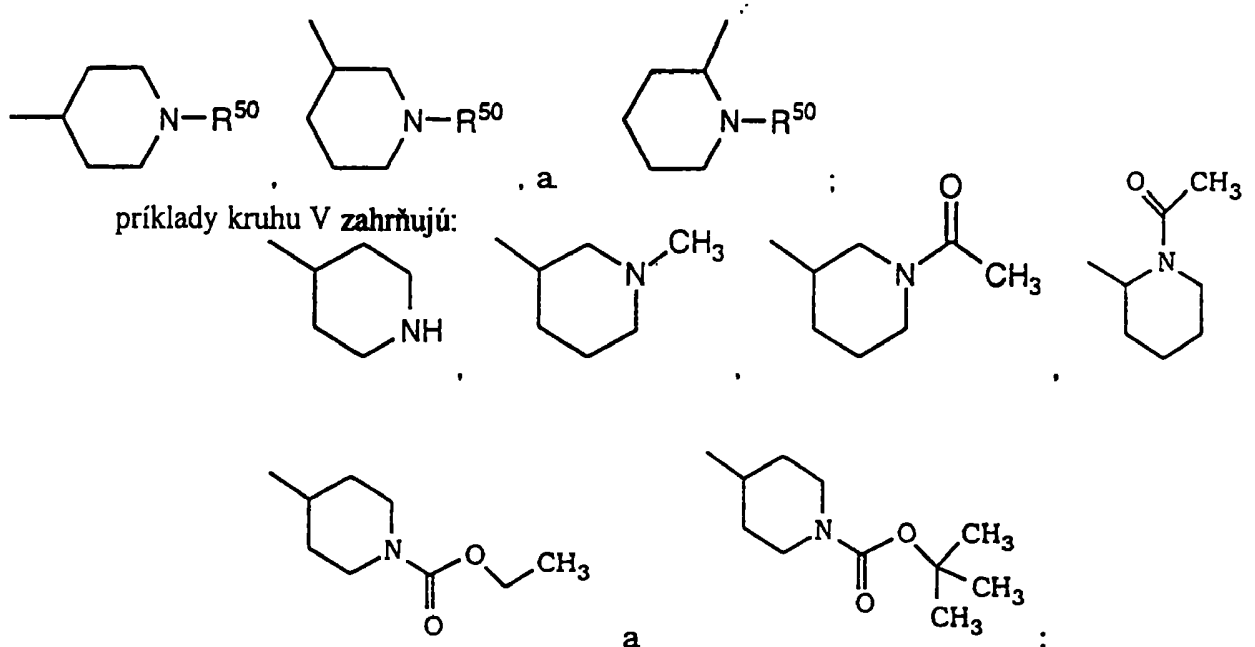


(23) $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_k$ -fenyl alebo $-\text{NH}(\text{O})-(\text{CH}_2)_k$ -(substituovaný fenyl), kde k je rovnaké, ako je definované vyššie (t.j. 1 až 6, obyčajne 1 až 4, výhodne 1);

(24) piperidínový Kruh V:

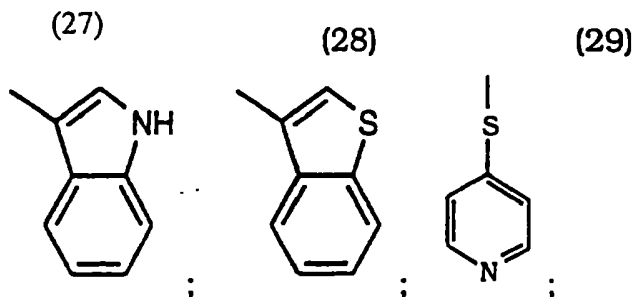


kde R^{50} je H, alkyl (napr. metyl), alkylkarbonyl (napr. $\text{CH}_3\text{C(O)-}$), alkoxykarbonyl (napr. $-\text{C(O)O-t-C}_4\text{H}_9$, $-\text{C(O)O-t-C}_2\text{H}_5$ a $-\text{C(O)O-t-CH}_3$) halogénalkyl (napr. trifluórmetyl) alebo $-\text{C(O)NH(R}^{10})$, kde R^{10} je H alebo alkyl; Kruh V zahrňuje

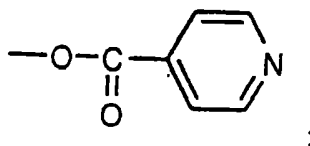


(25) $-\text{NHC(O)CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ alebo NHC(O)CH_2 (substituovaný C_6H_5), napr. NHC(O)CH_2 -p-hydroxyfenyl, $-\text{NHC(O)CH}_2$ -m-hydroxyfenyl a $-\text{NHC(O)CH}_2$ -o-hydroxyfenyl;

(26) $-\text{NHC(O)OC}_6\text{H}_5$;



(30) $-\text{OC(O)-heteroaryl}$ (napr. pyridín-4-karbonyloxy):

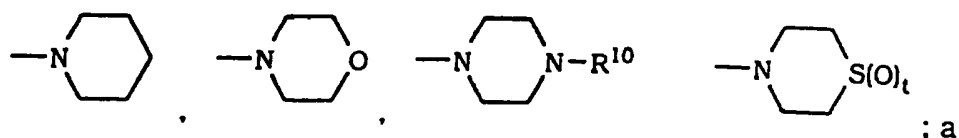


(31) $-\text{O-alkyl}$ (napr. $-\text{OCH}_3$);

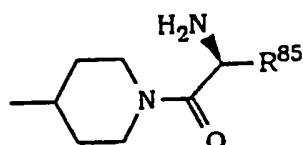
(32) $-\text{CF}_3$;

(33) $-\text{CN}$;

(34) heterocykloalkyl všeobecného vzorca



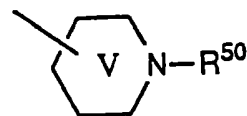
(35) piperidinyľ všeobecného vzorca



kde R^{85} je H, alkyl alebo alkyl substituovaný -OH, -SCH₃; alebo

R^{20} a R^{21} spolu vytvárajú =O a zostávajúce R^{46} má vyššie definovaný význam;

alebo dve zo skupín R^{20} , R^{21} a R^{46} spolu vytvárajú piperidínový kruh V

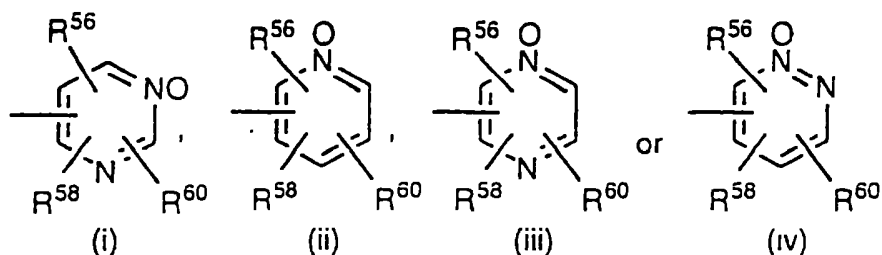


kde R^{50} a kruh V majú vyššie definovaný význam;

za predpokladu, že R^{46} , R^{20} a R^{21} sú volené tak, aby atóm uhlíka, ku ktorému sú naviazané, neviazal ďalej viac než jeden heteroatóm (t.j.; R^{46} , R^{20} a R^{21} sú volené tak, aby atóm uhlíka, ku ktorému sú naviazané, viazal ďalej 0 až 1 heteroatóm);

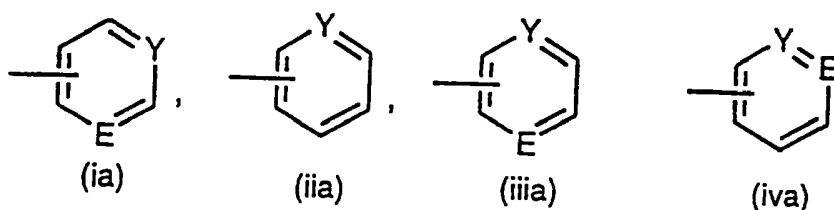
R^{44} predstavuje -NR²⁵R⁴⁸, kde R^{25} predstavuje heteroaryl, N-metylpiperidinyľ alebo aryl a R^{48} predstavuje H alebo alkyl (napr. metyl);

R^{54} predstavuje N-oxidovú heterocyklickú skupinu všeobecného vzorca (i), (ii), (iii) alebo (iv):



kde R^{56} , R^{58} a R^{60} sú rovnaké alebo odlišné a všetky sú nezávisle volené z H, halogénu, $-CF_3$, $-OR^{10}$, $-C(O)R^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_eR^{11}$ (kde e je 1 alebo 2), $-N(R^{10})_2$, $-NO_2$, $-CO_2R^{10}$, $-OCOOR^{11}$, $-OCOR^{10}$, alkyl, aryl, alkenyl a alkynyl, kde alkyl je prípadne substituovaný $-OR^{10}$, $-SR^{10}$ alebo $-N(R^{10})_2$ a alkenyl je prípadne substituovaný $-OR^{11}$ alebo $-SR^{11}$; alebo

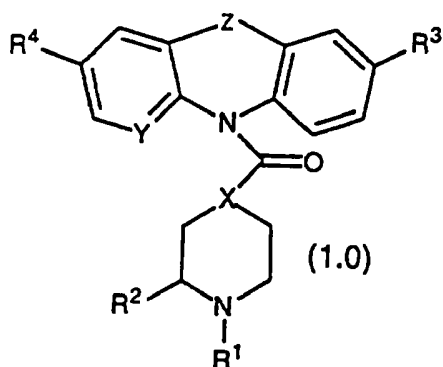
R^{54} predstavuje N-oxidovú heterocyklickú skupinu všeobecného vzorca (ia), (iia), (iiia) alebo (iva):



kde Y predstavuje N^+-O^- a E predstavuje N; alebo

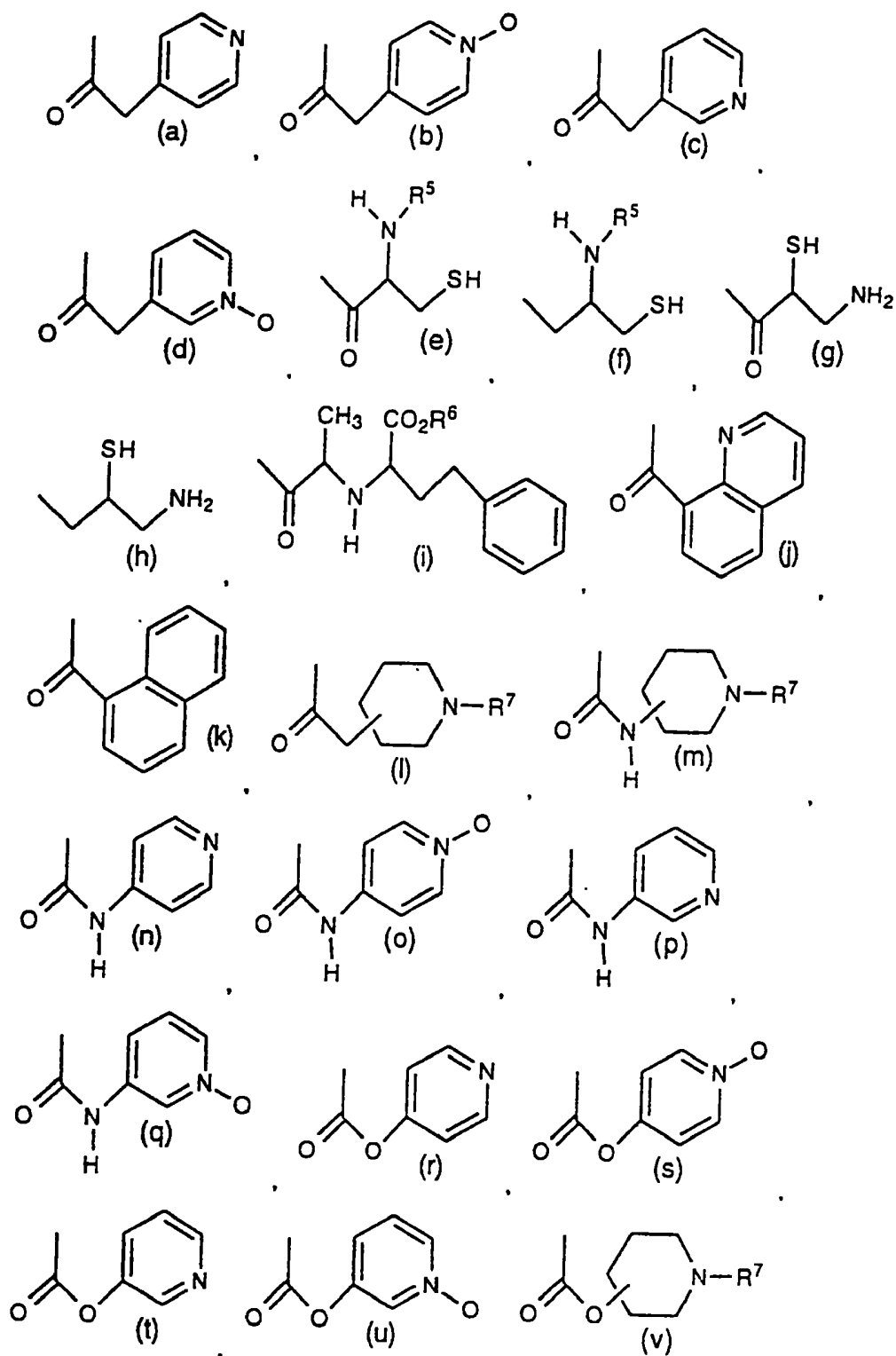
R^{54} predstavuje alkylovú skupinu substituovanú jednou z uvedených N-oxidových heterocyklockých skupín (i), (ii), (iii), (iv), (ia), (iia), (iiia) alebo (iva); alebo farmaceuticky prijateľné soli či solváty týchto zlúčenín.

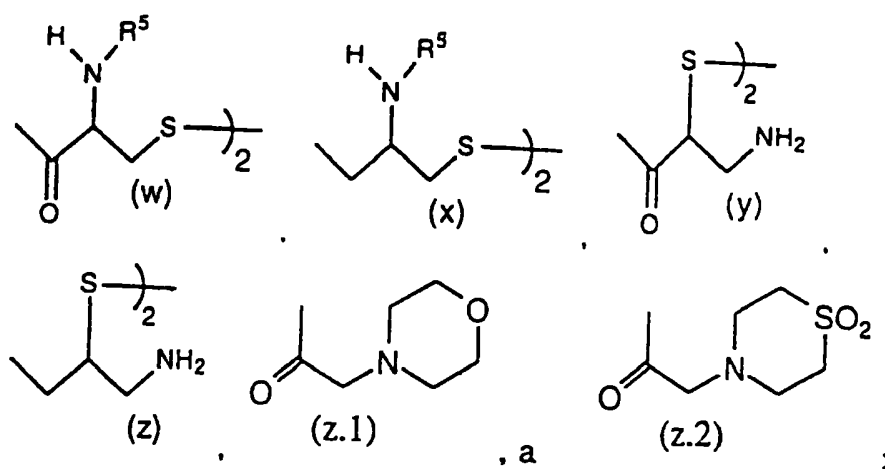
WO 96/31111, uverejnená 10.10.1996 popisuje zlúčeniny všeobecného vzorca 1.0:



kde:

(1) R^1 je skupina volená z.





R² je volené z:

- (1) H;
- (2) C₁₋₈ alkyl;
- (3) C₂₋₈ alkenyl;
- (4) C₂₋₈ alkynyl;
- (5) -CONR⁸R⁹; a
- (6) -COOR⁸;

kde tieto alkylové, alkenylové i alkynylové skupiny sú prípadne substituované jednou alebo niekoľkými skupinami nezávisle volenými z:

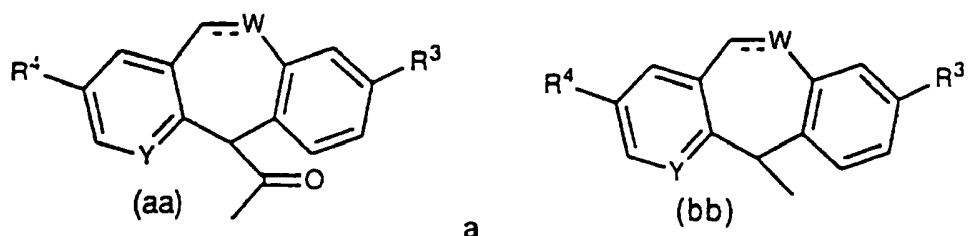
(a) aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl a heterocykloalkyl, pričom tieto arylové, aralkylové, heteroarylové, heteroarylalkylové a heterocykloalkylové skupiny sú prípadne ešte substituované jednou alebo niekoľkými skupinami volenými z C₁₋₄ alkyl, (CH₂)_iNR⁸R⁹, kde t je 1 až 4, halogén;

- | | |
|--|--|
| (b) C ₃₋₆ cykloalkyl; | (j) -O-CO-NR ⁸ R ⁹ ; |
| (c) -OR ⁸ ; | (k) -O-CO-OR ⁸ ; |
| (d) -SR ⁸ ; | (l) -CO-NR ⁸ R ⁹ ; |
| (e) -S(O)R ⁸ ; | (m) -SO ₂ -NR ⁸ R ⁹ ; |
| (f) -SO ₂ R ⁸ ; | (n) -NR ⁸ -SO ₂ -OR ⁹ ; a |
| (g) -NR ⁸ R ⁹ ; | (o) CO-R ⁸ ; |
| (h) -NR ⁸ -CO-R ⁹ ; | |
| (i) -NR ⁸ -CO-NR ⁹ R ¹⁰ ; | |

R^3 je volené z H, halogén a C_{1-6} alkyl;

R^4 je volené z H, halogén a C_{1-6} alkyl;

R^5 je volené z H, C_{1-6} alkyl;



R^6 je volené H, alebo C_{1-6} alkyl;

R^7 je volené z H, C_{1-6} alkyl; halogénalkyl a $C(O)R^{11}$, kde R^{11} je volené z C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy alebo NHR^{12} (kde R^{12} je C_{1-6} alkyl alebo H), alebo R^7 je acylový radikál alebo prirodzene sa vyskytujúca aminokyselina;

R^8 , R^9 a R^{10} sú nezávisle volené z H, C_{1-4} alkyl, C_{3-6} cykloalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocykloalkyl, aralkyl a aryl; pričom tieto alkylové, cykloalkylové, heteroarylové, heteroarylalkylové, heterocykloalkylové, aralkylové a arylové skupiny sú prípadne ešte substituované skupinami C_{1-4} alkoxy, aralkyl, aryl, heteroaryl, $-OH$, $-C(O)R^{13}$, SO_2R^{13} alebo $NR^{14}R^{15}$, kde R^{13} je volené z C_{1-4} alkyl a aralkyl a kde R^{14} a R^{15} sú nezávisle volené z H, C_{1-4} alkyl a aralkyl, pod podmienkou, že:

R^8 nemôže byť H v substituentoch (e), (f) alebo (k),

R^9 nemôže byť H v substituentoch (h) alebo (n) a

R^8 , R^9 a R^{10} nemôžu byť CH_2OH alebo $CH_2NR^{14}R^{15}$ v prípadoch, kde R^{10} je priamo naviazané na heteroatóm O, S alebo N;

R^{16} je volené z H, arylalkyl a C_{1-6} alkyl;

prípadne, kde R^8 a R^9 sú viazané k rovnakému atómu dusíka a vytvárajú spolu s ním päť až sedemčlenný heterocyklus;

prípadne, kde R^9 a R^{10} sú viazané k rovnakému atómu dusíka a vytvárajú spolu s ním päť až sedemčlenný heterocyklus;

----- predstavuje prípadnú väzbu,

W je CH v prípade prítomnosti voliteľnej väzby, alebo CH_2 , O alebo S prípadne v neprítomnosti voliteľnej väzby;

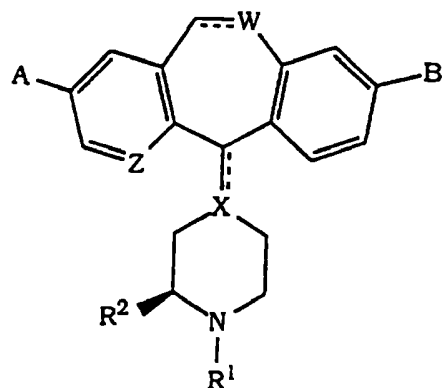
X je volené z CH a N;

Y je volené z N a CH; a

Z je volené z $-\text{CO}-\text{NR}^{16}-$, $-\text{NR}^{16}-\text{CO}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ a $-\text{CH}=\text{CH}-$;

alebo farmaceuticky prijateľná soľ či solvát tejto zlúčeniny.

WO 96/31478, vyd. 10.10.1996 popisuje zlúčeniny všeobecného vzorca (1.0):



(1.0)

kde:

A a B sú nezávisle volené z H, halogén, alebo C_{1-6} alkyl;

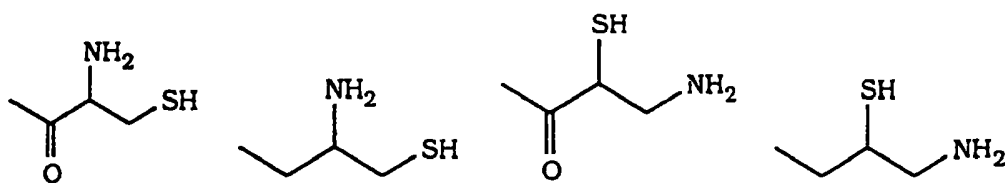
Z je N alebo CH;

W je CH, CH_2 , O alebo S, v prípade dvojitej väzby W predstavuje CH;

X je C, CH alebo N, v prípade že X je pripojené k tricyklickému systému dvojitou väzbou, X predstavuje C;

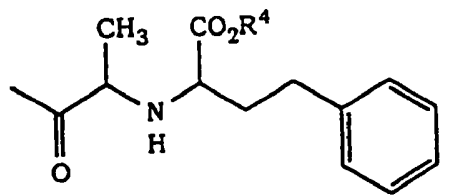
R^1 je volené z

1) skupina štruktúrneho vzorca:

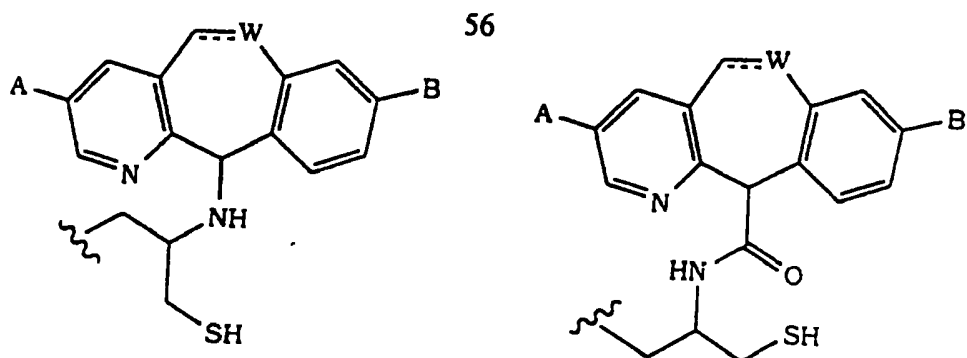


alebo príslušné disulfidové diméry

2) skupina všeobecného vzorca:

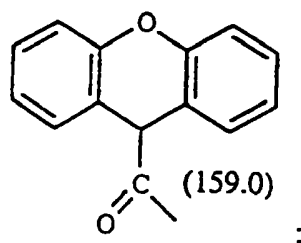


3) skupina všeobecného vzorca:

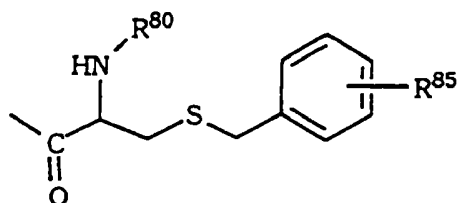


kde W, A a B majú vyššie uvedený význam

4) skupina štruktúrneho vzorca:

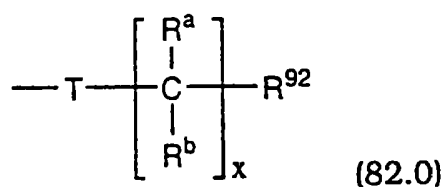


5) skupina všeobecného vzorca:



kde R^{80} je volené z H alebo $-C(O)OR^{90}$ a R^{90} je C_{1-6} alkyl (napr. $-C(CH_3)_3$) a R^{85} je C_{1-6} alkoxy (napr. $-OCH_3$); a

6) skupina všeobecného vzorca:



kde

(a) T je volené z: $-(CO)-$; $-(CO)-NH-$; $-(CO)-O-$; $-SO_2-$ alebo jednoduchá väzba;

(b) x je 0, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6

(c) každé R^a a každé R^b sú nezávisle volené z H, aryl, alkyl, alkoxy, aralkyl, amino, alkylamino, heterocykloalkyl, $-\text{COOR}^{60}$, $\text{NH}(\text{C}(\text{O}))_z\text{R}^{60}$ (kde z je 0 alebo 1), alebo $(\text{CH})_w\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{60}$ (kde w je 0, 1, 2 alebo 3 a m je 0, 1 alebo 2); alebo R^a a R^b spolu predstavujú cykloalkyl, $=\text{N}-\text{O}-\text{alkyl}$, $=\text{O}$ alebo heterocykloalkyl;

za predpokladu, že pre rovnaký uhlík nie je R^a volené z alkoxy, amino, alkylamino alebo $-\text{NH}(\text{C}(\text{O}))_z\text{R}^{60}$ a za predpokladu, že kde T je jednoduchá väzba, pre prvý uhlík nesúci R^a a R^b platí, že R^a a R^b nie sú volené z alkoxy, alkylamino, amino alebo $-\text{NHR}^{60}$ (t.j. $-\text{NH}(\text{C}(\text{O}))_z\text{R}^{60}$, kde z je 0) (t.j. R^a a R^b na prvom uhlíku viazanom k T , kde T je na jednoduchej väzbe, nie sú alkoxy, alkylamino, amino alebo $-\text{NHR}^{60}$); a

(d) R^{92} predstavuje H, alkyl, aryl, aryloxy, aryltio, aralkoxy, aralkyl, heteroaryl alebo heterocykloalkyl;

R^{60} predstavuje H, alkyl, aryl alebo aralkyl;

R^4 je H alebo C_{1-6} alkyl;

R^2 je volené z H, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, C_{1-6} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, substituovaný (C_{1-8}) alkyl, substituovaný (C_{1-8}) alkenyl a substituovaný (C_{2-8}) alkynyl, kde substituenty sú volené z

1) aryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heteroaryl, heterocykloalkyl, B-substituovaný aryl, B-substituovaný arylalkyl, B-substituovaný heteroarylalkyl, B-substituovaný heteroaryl alebo B-substituovaný heterocykloalkyl, kde B je volené z C_{1-4} alkyl, $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{R}^7$ a halogén;

2) C_{3-6} cykloalkyl;

9) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$;

3) $-\text{OR}^6$;

10) $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$;

4) $-\text{SH}$ alebo $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$;

11) $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{SO}_2-\text{R}^7$;

5) $-\text{NR}^6\text{R}^7$;

12) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$;

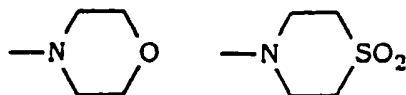
6) $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$;

13) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ a

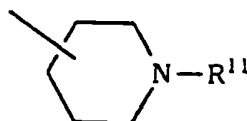
7) $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{12}$;

8) $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$;

v prípade že R^1 je D, R^2 nie je H a kde R^1 je D a R^2 je C_{1-8} alkyl, substituenty na tomto alkyle nie sú substituenty 3), 4), 5), 9) alebo 13); D je $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^5$, kde R^5 je pyridyl, pyridyl-N-oxid,



alebo piperidinylová skupina všeobecného vzorca



kde R^{11} je H, C_{1-6} alkyl, halogénalkyl, alebo $-C(O)-R^9$, kde R^9 je C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy alebo $-NH(R^{10})$, kde R^{10} je H alebo alkyl, alebo skupina $-C(O)-R^9$ predstavuje acylový radikál prirodzene sa vyskytujúcej aminokyseliny;

R^6 , R^7 a R^{12} sú nezávisle volené z H, C_{1-4} alkyl, (C_{3-6}) cykloalkyl, aryl, arylalkyl (t.j. aralkyl), heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocykloalkyl, substituovaný (C_{1-4}) alkyl, substituovaný (C_{3-6}) cykloalkyl, substituovaný aryl, substituovaný arylalkyl, substituovaný heteroaryl, substituovaný heteroarylalkyl, substituovaný heterocykloalkyl, kde tieto substituované skupiny majú jedného alebo niekoľko substituentov (napr. 1-3), ktoré sú volené z C_{1-4} alkoxy, aralkyl, heteroarylalkyl, $-NO_2$, C_{3-10} alkoxyalkoxy (napr. $-O-(C_{1-4})alkyl-O-(C_{1-4})alkyl$), (C_{3-6}) cykloalkyl (napr. cyklopropyl alebo cyklohexyl), aryl, $-CN$, nitrofenyl, metyléndioxy-fenyl, heteroaryl, heterocykloalkyl, halogén, $-OH$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6C(O)R^{14}$, $-S(O)_nR^{14}$ (napr. $-S-(C_{1-4})alkyl$ a SO_2R^{14}) alebo $NR^{95}R^{15}$; za predpokladu, že R^6 , R^7 a R^{12} nie sú CH_2OH alebo $CH_2NR^{95}R^{15}$, kde R^6 , R^7 a R^{12} sú priamo viazané k heteroatómu a ďalej za predpokladu, že R^6 nie je H v prípade skupin 4) a 9) a R^7 nie je H u skupiny 6);

prípadne, kde R^6 a R^7 sú viazané k rovnakému heteroatómu, tvoria spolu s ním päť až sedemčlenný heterocyklus, obsahujúci prípadne O, NR^6 alebo $S(O)_n$, kde t je 0, 1 alebo 2;

prípadne, kde R^7 a R^{12} sú viazané k rovnakému heteroatómu, tvoria spolu s ním päť až sedemčlenný heterocyklus, obsahujúci prípadne O, NR^n alebo $S(O)_n$, kde t je 0, 1 alebo 2;

R^{95} a R^{15} sú nezávisle H, C_{1-4} alkyl alebo arylalkyl;

R^{14} je C_{1-4} alkyl, aryl alebo arylalkyl;

$n = 0, 1, 2, 3$ alebo 4 a

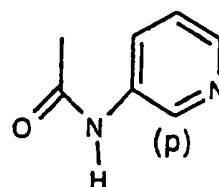
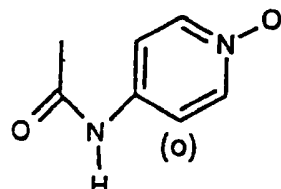
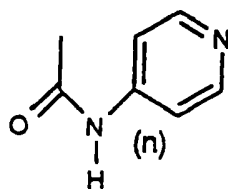
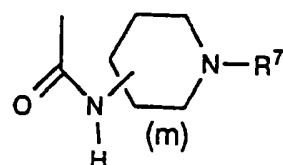
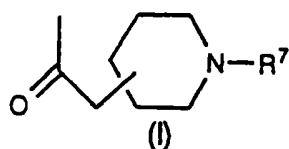
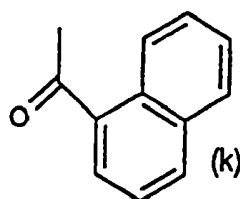
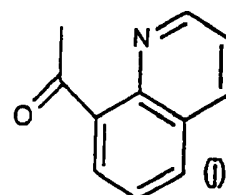
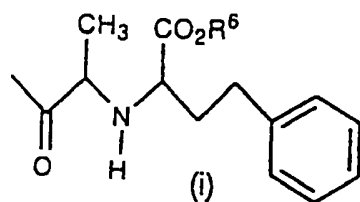
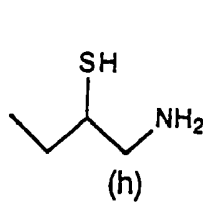
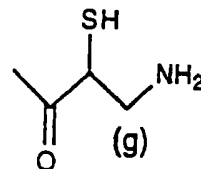
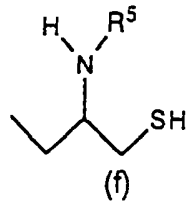
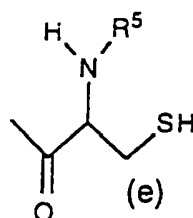
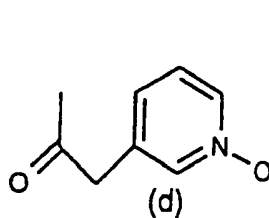
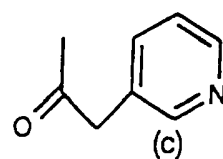
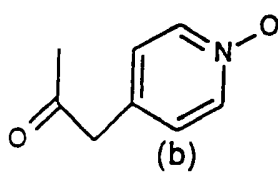
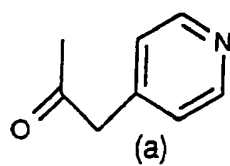
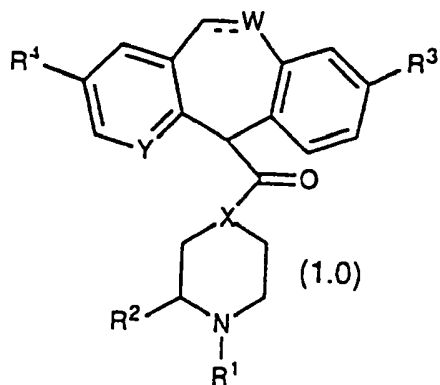
$t = 0, 1$ alebo 2;

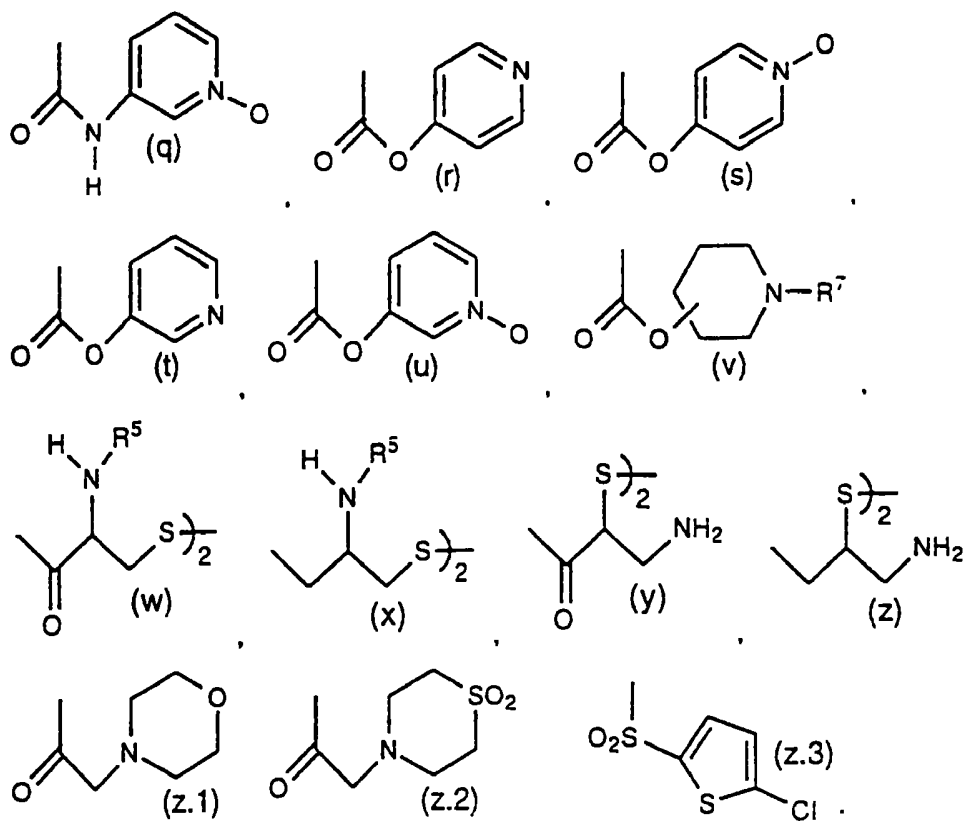
a farmaceuticky prijateľné soli týchto zlúčenín.

WO 96/31477, vyd. 10.10.1996 popisuje zlúčeniny všeobecného vzorca (1.0):

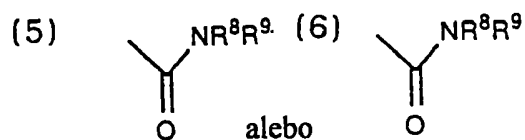
kde:

(1) R^1 je skupina volená z:





R^2 je volené z (1) H, (2) C_{1-8} alkyl, (3) C_{2-8} alkenyl, (4) C_{2-8} alkynyl,

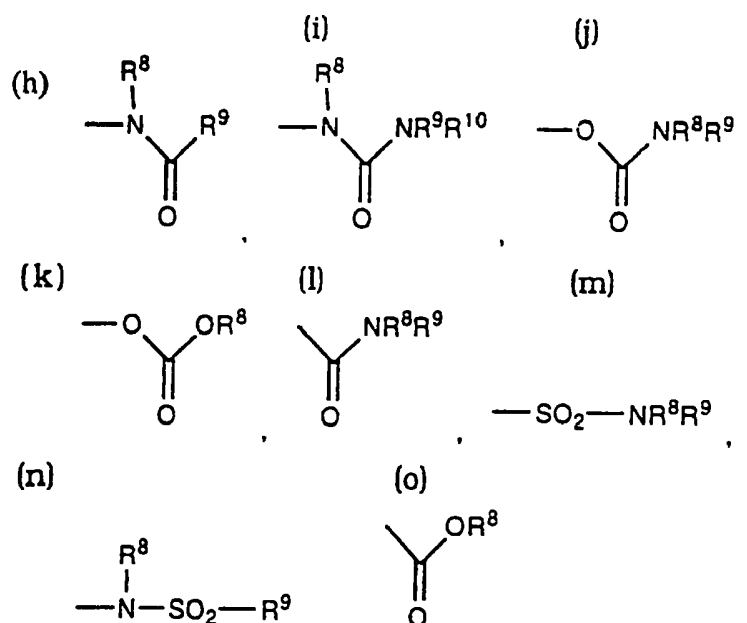


kde tieto alkylové, alkenylové a alkynylové skupiny sú prípadne ešte substituované jednou alebo niekoľkými skupinami volenými nezávisle z:

(a) aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl alebo heterocykloalkyl, pričom tieto arylové, aralkylové, heteroarylové, heteroarylalkylové alebo heterocykloalkylové skupiny sú prípadne substituované jedným alebo niekoľkými substituentami volenými nezávisle z:

(1) C_{1-4} alkyl

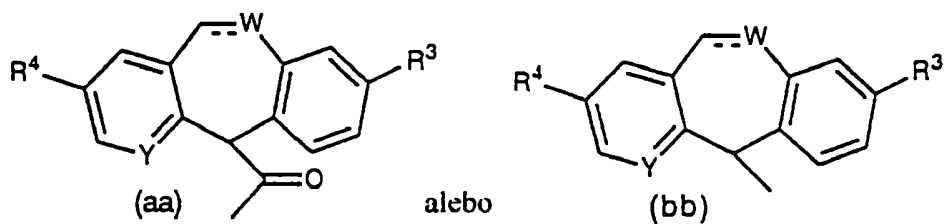
- (2) $(\text{CH}_2)_t\text{OR}^8$, kde t je 1 až 4,
 (3) $(\text{CH}_2)_t\text{NR}^8\text{R}^9$, kde t je 1 až 4,
 (4) halogén,
 (b) C_{3-6} cykloalkyl,
 (c) $-\text{OR}^8$,
 (d) $-\text{SR}^8$,
 (e) $-\text{S}(\text{O})\text{R}^8$,
 (f) $-\text{SO}_2\text{R}^8$,
 (g) $-\text{NR}^8\text{R}^9$,



R^3 je volené z: H, halogén alebo C_{1-6} alkyl (napr. metyl);

R^4 je volené z: H, halogén alebo C_{1-6} alkyl (napr. metyl);

R^5 je volené z: H,



R^6 je volené z: H alebo C_{1-6} alkyl (výhodne metyl alebo etyl);

R^7 je volené z: H, C_{1-6} alkyl, halogénalkyl, C_{1-6} alkoxy alebo $-NHR^{12}$ (kde R^{12} je C_{1-6} alkyl alebo H) alebo R^7 je acylový radikál, či prirodzene sa vyskytujúca aminokyselina;

R^8 , R^9 a R^{10} sú nezávisle volené z: H, C_{1-4} alkyl, C_{3-6} cykloalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocykloalkyl, aryl alebo aralkyl, pričom tieto alkylové, cykloalkylové, heteroarylové, heteroarylalkylové, heterocykloalkylové, arylové alebo aralkylové skupiny sú prípadne ešte substituované skupinami C_{1-4} alkoxy, aryl, heteroaryl, heterocykloalkyl, cyklopropyl, halogén, $-OH$, $-C(O)R^{13}$ alebo $NR^{14}R^{15}$, kde R^{13} je volené z C_{1-4} alkyl alebo aralkyl a kde R^{14} a R^{15} sú nezávisle volené z: H, C_{1-4} alkyl alebo aralkyl; za predpokladu, že R^8 nie je H v substituentoch (e), (f) alebo (k) a za predpokladu, že R^9 nie je H v substituentoch (h) alebo (n) a za predpokladu, že R^8 , R^9 a R^{10} nie sú $-CH_2OH$ alebo $-CH_2NR^{14}R^{15}$, kde R^8 , R^9 a R^{10} sú priamo viazané k heteroatómu (napr. O, S alebo N);

prípadne, kde R^8 a R^9 sú viazané k rovnakému heteroatómu, tvoria spolu s týmto heteroatómom päť až sedemčlenný heterocyklus;

prípadne, kde R^9 a R^{10} sú viazané k rovnakému heteroatómu, tvoria spolu s týmto heteroatómom päť až sedemčlenný heterocyklus;

----- predstavuje prípadnú väzbu;

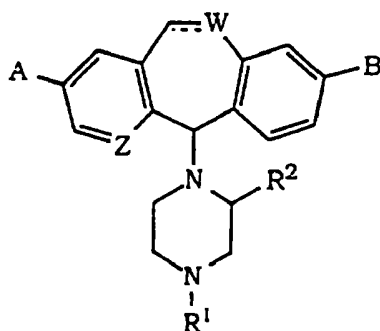
W je volené z CH, ak je prítomná dvojitá väzba, alebo O, S či CH_2 , ak nie je dvojitá väzba prítomná;

X je volené z CH alebo N; a

Y je volené z N alebo CH,

a farmaceuticky prijateľné soli týchto zlúčenín.

WO 96/31505, vyd. 10.10.1996 popisuje zlúčeniny všeobecného vzorca (1.0)



kde

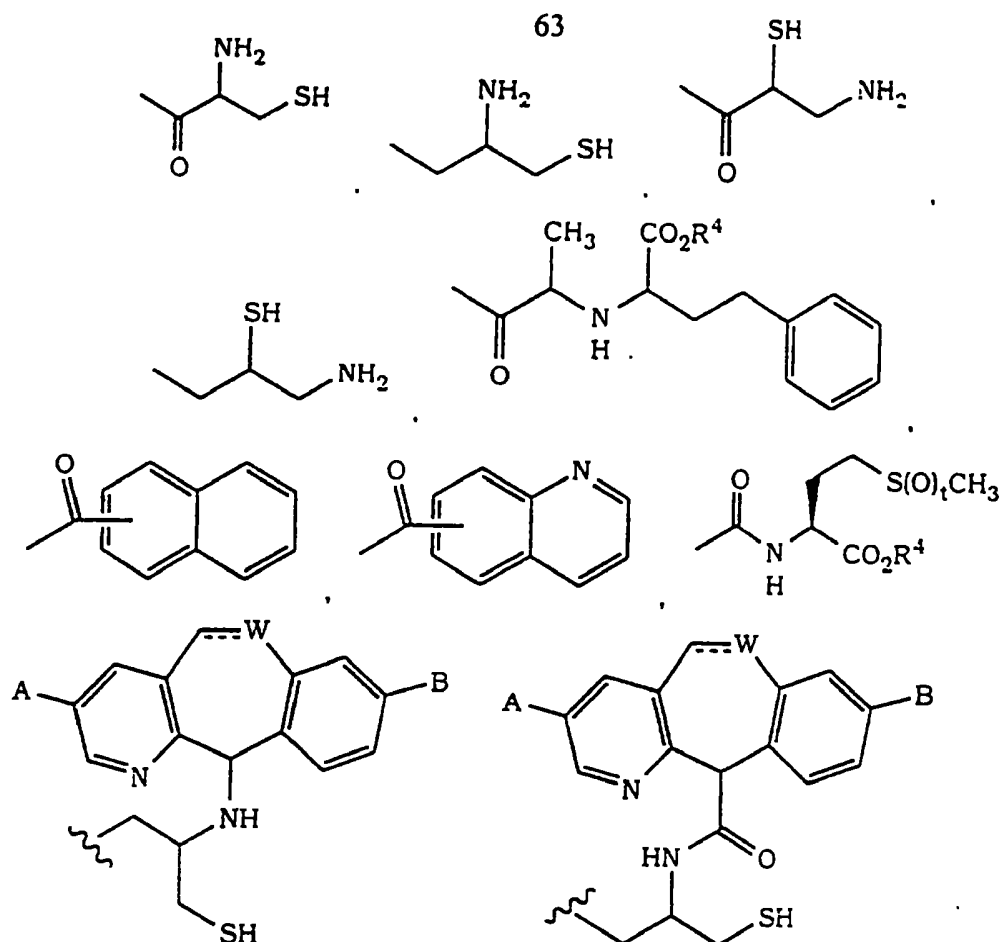
(1.0)

A a B sú nezávisle volené z: H, halogén alebo C_{1-4} alkyl;

Z je N alebo CH,

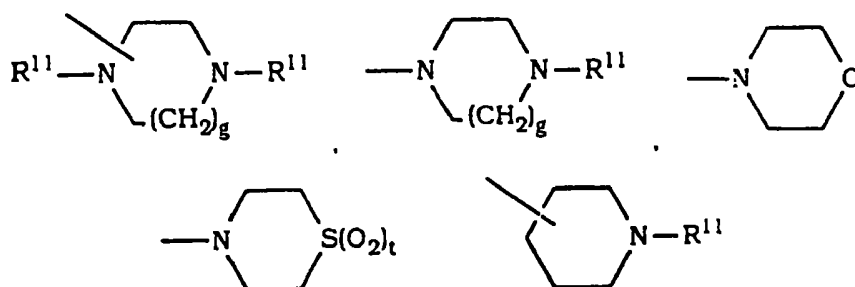
W je CH, CH₂, O alebo S, kde bodkovaná väzba k W znamená dvojtitú väzbu, W predstavuje CH;

R¹ je volené zo skupiny zahrňujúcej:



kde W, A a B majú vyššie definovaný význam; alebo

R¹ je skupina D, kde D je -C(O)-(CH₂)_s-R⁵, -C(O)O-(CH₂)_m-R⁵ alebo -C(O)NH-(CH₂)_m-R⁵, kde R⁵ je aryl (napr. fenyľ, B substituovaný fenyľ, kde B má nižšie definovaný význam), heteroaryl (napr. pyridyl alebo pyridyl-N-oxid), heterocykloalkyl alebo skupina všeobecného vzorca



kde $g = 1$ alebo 2 a R^{11} predstavuje H, C_{1-6} alkyl, halogénalkyl alebo $-C(O)-R^9$, kde R^9 je C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy alebo $-NH-(R^{10A})$, kde R^{10A} je H alebo alkyl alebo skupina

$-C(O)-R^9$ predstavuje acylový radikál alebo prirodzene sa vyskytujúcu aminokyselinu; alebo R^1 je skupina všeobecného vzorca:



kde (82.0)

(a) T je volené z:

$-(CO)-$; $-(CO)-NH-$; $-(CO)-O-$, $-SO_2-$ alebo jednoduchá väzba;

(b) x je 0, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6

(c) každé R^a a každé R^b sú nezávisle volené z aryl, alkyl, alkoxy, aralkyl, amino, alkylamino, heterocykloalkyl, $-COOR^{60}$, $NH(C(O))_zR^{60}$ (kde z je 0 alebo 1), alebo $(CH)_wS(O)_mR^{60}$ (kde w je 0, 1, 2 alebo 3 a m je 0, 1 alebo 2); alebo R^a a R^b spolu predstavujú cykloalkyl, $=N-O$ -alkyl, $=O$ alebo heterocykloalkyl za predpokladu, že pre rovnaký uhlík nie je R^a volené z alkoxy, amino, alkylamino alebo $-NH(C(O))_zR^{60}$ a za predpokladu, že kde T je jednoduchá väzba, pre prvý uhlík nesúci R^a a R^b platí, že R^a a R^b nie sú volené z alkoxy, alkylamino, amino alebo $-NHR^{60}$ (t.j. $-NH(C(O))_zR^{60}$, kde z je 0) (t.j. R^a a R^b na prvom uhlíku viazanom k T, kde T je na jednoduchej väzbe, nie sú alkoxy, alkylamino, amino alebo $-NHR^{60}$); a

(d) R^{92} predstavuje H, alkyl, aryl, aryloxy, aryltio, aralkoxy, aralkyl, heteroaryl alebo heterocykloalkyl;

R^{60} predstavuje H, alkyl, aryl alebo aralkyl;

R^4 je H alebo C_{1-6} alkyl;

R^2 je volené z H, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^6R^7$, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl, substituovaný (C_{1-8})alkyl, substituovaný (C_{2-8})alkenyl a substituovaný (C_{2-8})alkynyl, kde substituenty sú volené z

(1) aryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heteroaryl, heterocykloalkyl, B-substituovaný aryl, B-substituovaný arylalkyl, B-substituovaný heteroarylalkyl, B-substituovaný heteroaryl alebo B-substituovaný heterocykloalkyl, kde B je volené z C_{1-4} alkyl, $-(CH_2)_nNR^6R^7$ a halogén;

(2) C_{3-6} cykloalkyl;

(3) $-OR^6$;

(4) $-S(O)_tR^6$;

(5) NR^6R^7 ;

(6) $-N(R^6)-C(O)R^7$;

- (7) $-N(R^6)-C(O)NR^7R^{12}$;
- (8) $-O-C(O)NR^6R^7$;
- (9) $-O-C(O)OR^6$;
- (10) $-SO_2NR^6R^7$;
- (11) $-N(R^6)-SO_2-R^7$;
- (12) $-C(O)NR^6R^7$;
- (13) $-C(O)OR^6$; a

v prípade, že R^1 je D, R^2 nie je H a kde R^1 je D a R^2 je C_{1-8} alkyl, substituenty na tomto alkyle nie sú substituenty 3), 4), 5), 9) alebo 13); a kde R^1 je D a R^2 je C_{1-8} alkyl substituovaný skupinou $-OR^6$, R^6 nie je H, alkyl, aryl, substituovaný aryl, arylom substituovaný alkyl alebo nitrofenylom substituovaný alkyl;

R^6 , R^7 a R^{12} sú nezávisle volené z H, C_{1-4} alkyl, (C_{3-6}) cykloalkyl, aryl, arylalkyl (t.j. aralkyl), heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocykloalkyl, substituovaný (C_{1-4}) alkyl, substituovaný (C_{3-6}) cykloalkyl, substituovaný aryl, substituovaný arylalkyl, substituovaný heteroaryl, substituovaný heteroarylalkyl, substituovaný heterocykloalkyl, kde tieto substituované skupiny majú jeden alebo niekoľko substituentov (napr. 1-3), ktoré sú volené z C_{1-4} alkoxy, aralkyl, heteroarylalkyl, $-NO_2$, C_{3-10} alkoxyalkoxy (napr. $-O-(C_{1-4}alkyl)-O-(C_{1-4}alkyl)$), (C_{3-6}) cykloalkyl (napr. cyklopropyl alebo cyklohexyl), aryl, $-CN$, nitrofenyl, metyléndioxy-fenyl, heteroaryl, heterocykloalkyl, halogén, $-OH$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6C(O)R^{14}$, $-S(O)_tR^{14}$ (napr. $-S-(C_{1-4}alkyl)$ a SO_2R^{14}) alebo $NR^{95}R^{15}$; za predpokladu, že R^6 , R^7 a R^{12} nie sú CH_2OH alebo $CH_2NR^{95}R^{15}$, kde R^6 , R^7 a R^{12} sú priamo viazané k heteroatómu a ďalej za predpokladu, že R^6 nie je H v prípade skupín 4) a 9) a R^7 nie je H u skupiny 6);

prípadne, kde R^6 a R^7 sú viazané k rovnakému heteroatómu, tvoria spolu s ním päť až sedemčlenný heterocyklus, obsahujúci prípadne O, NR^6 (napr. NR^8) alebo $S(O)_t$ (napr. S), kde t je 0, 1 alebo 2;

prípadne, kde R^7 a R^{12} sú viazané k rovnakému heteroatómu, tvoria spolu s ním päť až sedemčlenný heterocyklus, obsahujúci prípadne O, NR^6 (napr. NR^8) alebo $S(O)_t$, kde t je 0, 1 alebo 2;

R^8 , R^{10} a R^{15} sú nezávisle H, C_{1-4} alkyl alebo arylalkyl;

R^{14} je C_{1-4} alkyl, aryl alebo arylalkyl;

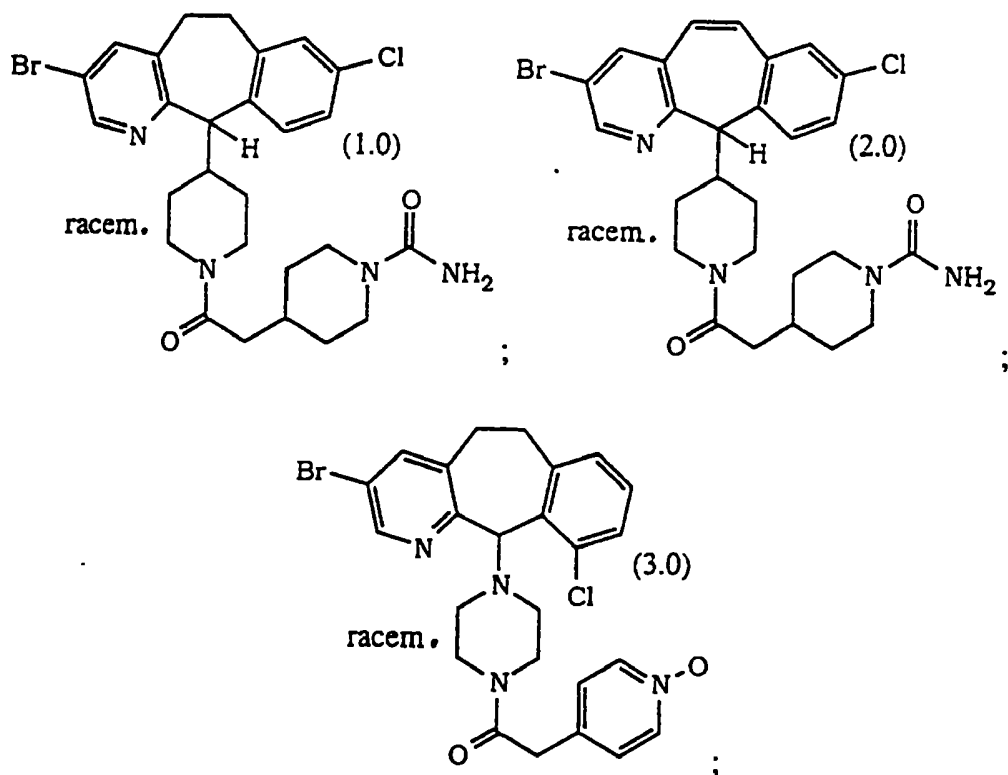
m = 0, 1, 2 alebo 3;

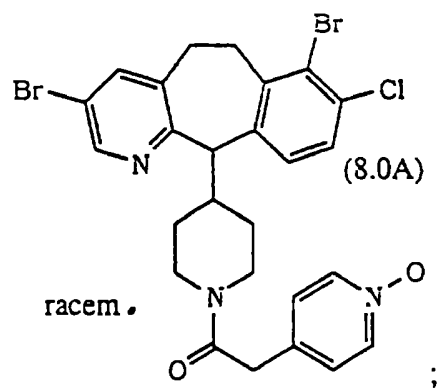
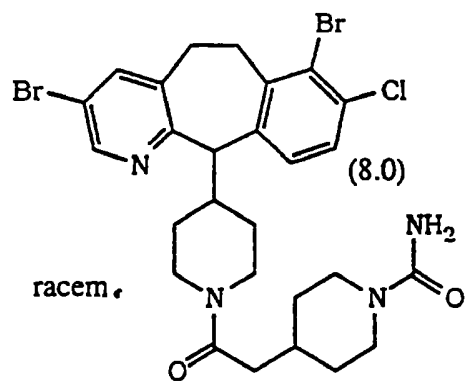
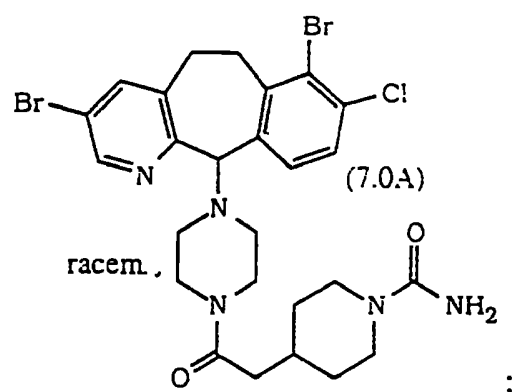
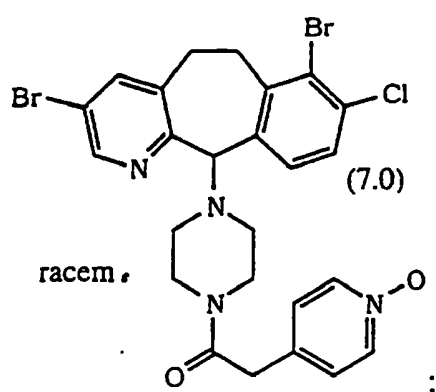
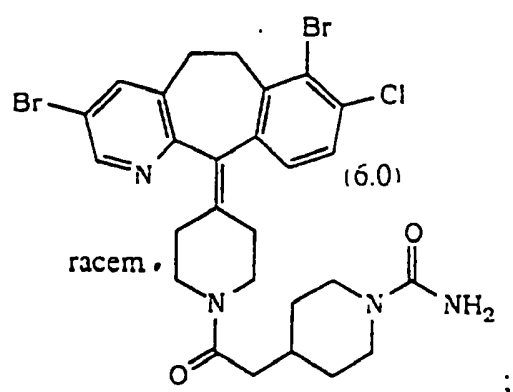
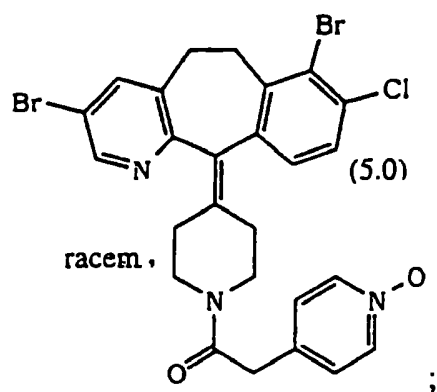
n = 0, 1, 2, 3 alebo 4;

s = 1, 2 alebo 3; a

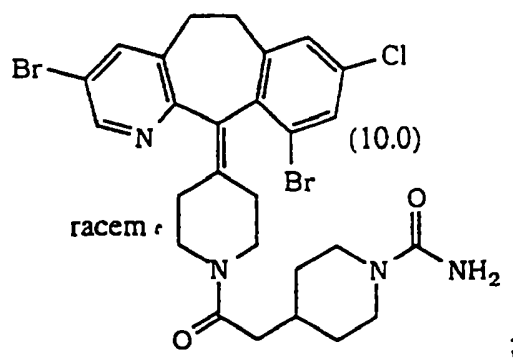
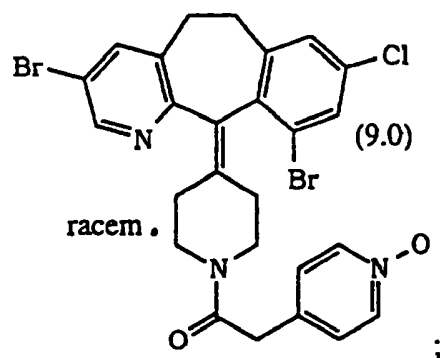
$t = 0, 1$ alebo 2 ;
a farmaceuticky prijateľné soli týchto zlúčenín.

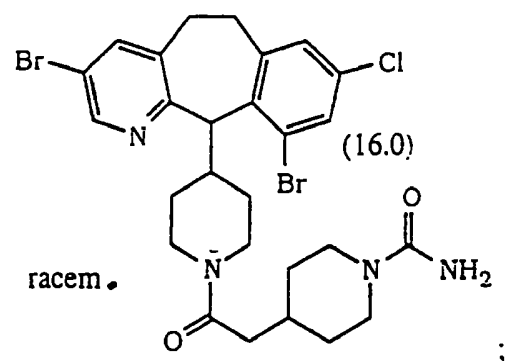
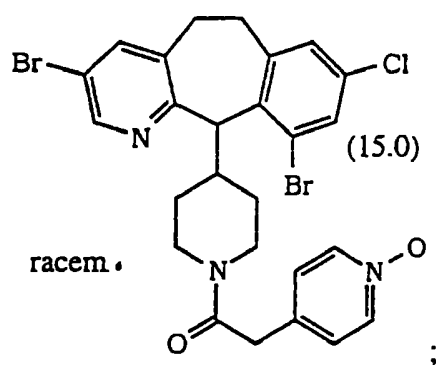
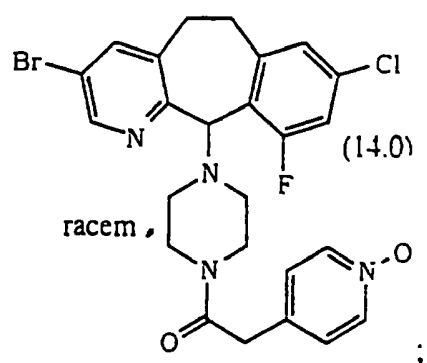
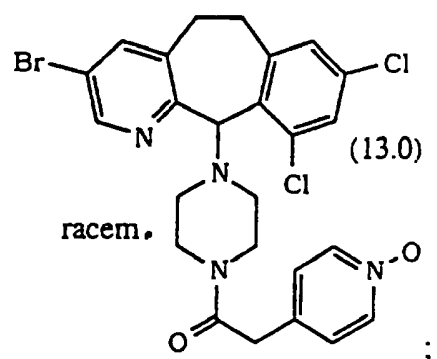
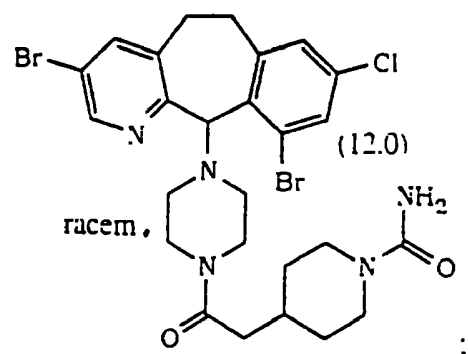
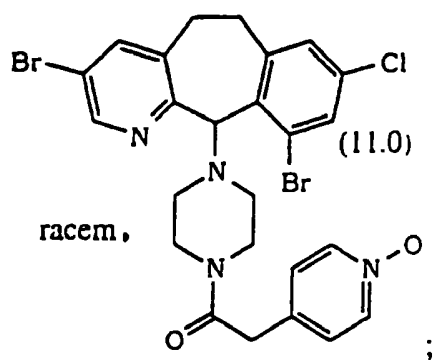
WO 97/23478, vyd. 3.7.1997 popisuje zlúčeniny štruktúrnych vzorcov



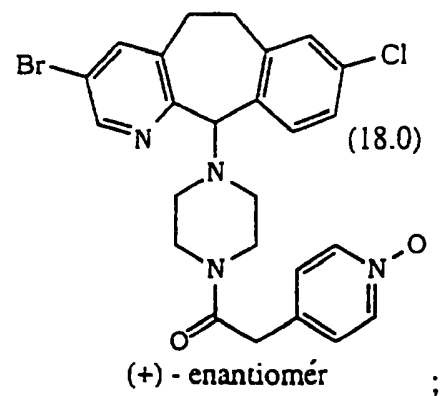
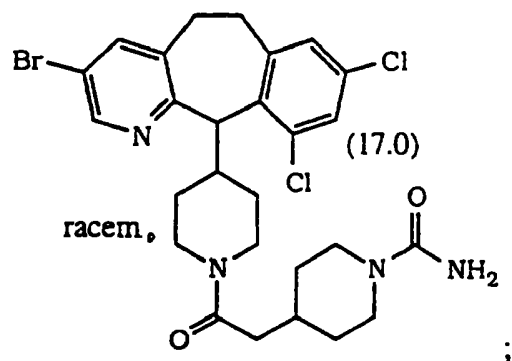


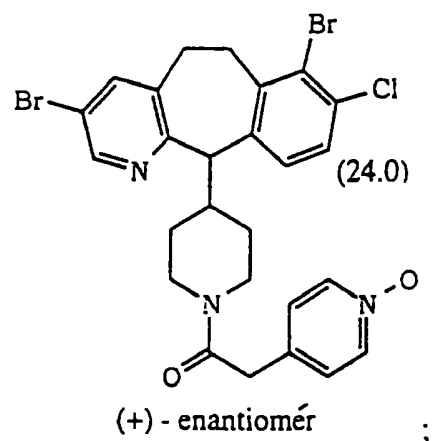
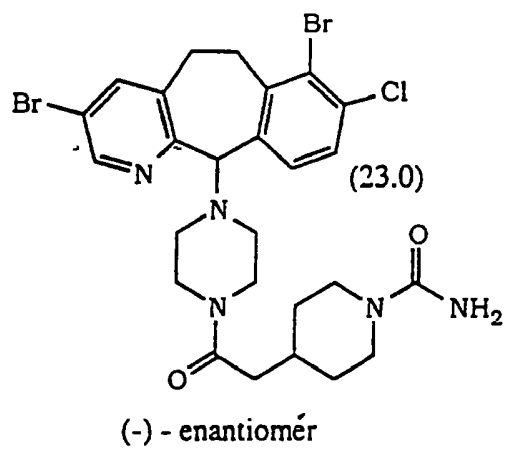
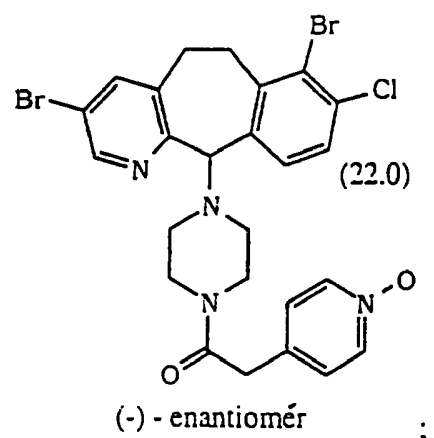
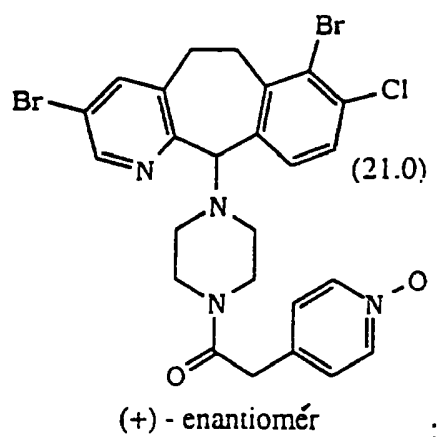
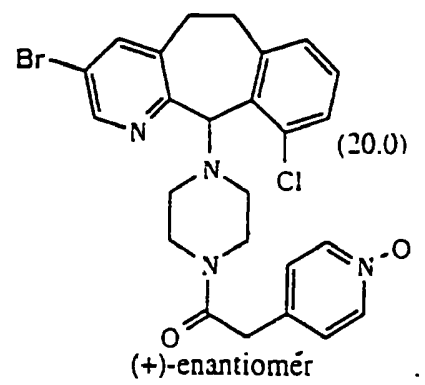
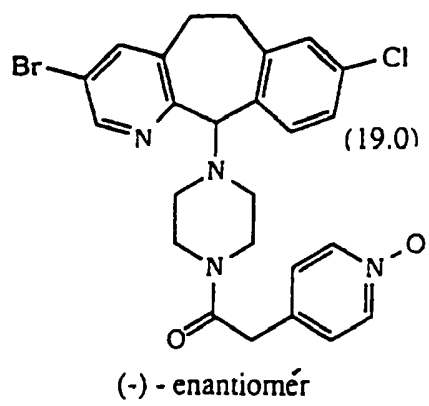
5

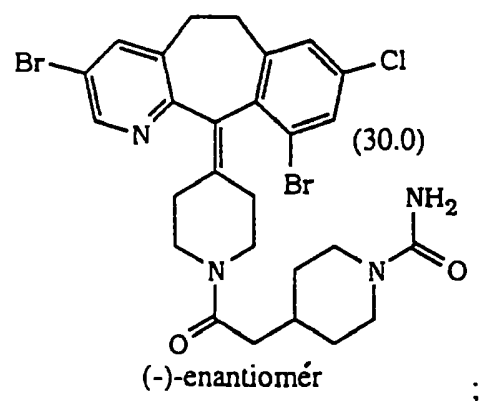
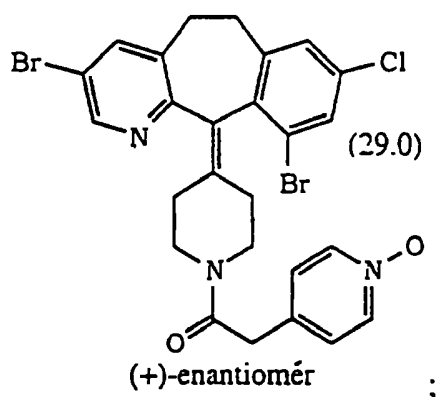
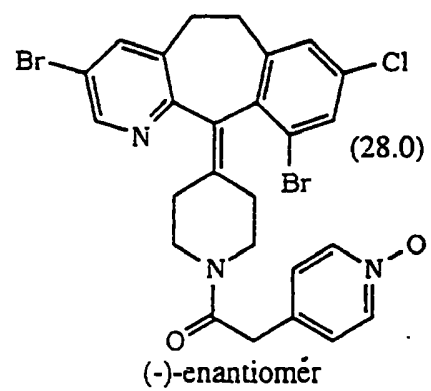
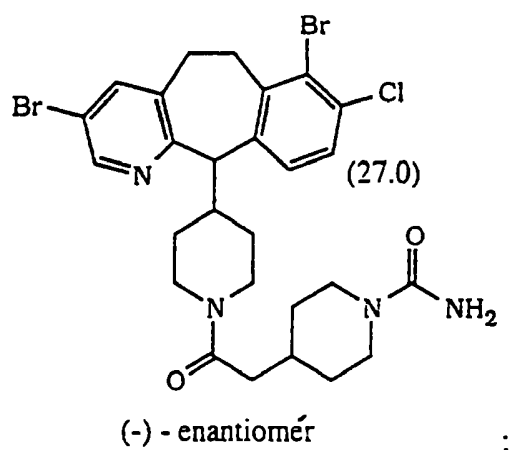
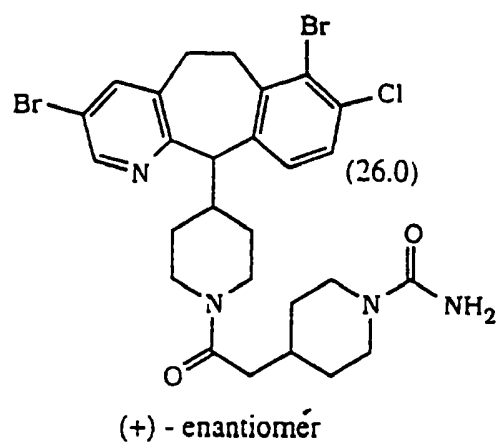
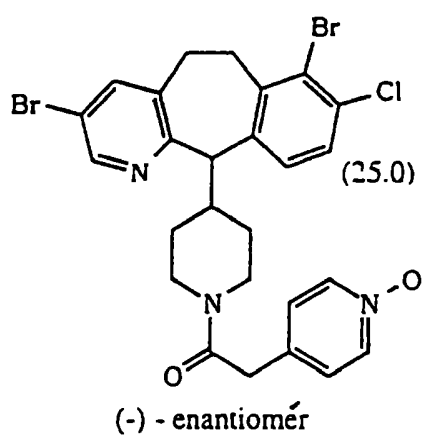




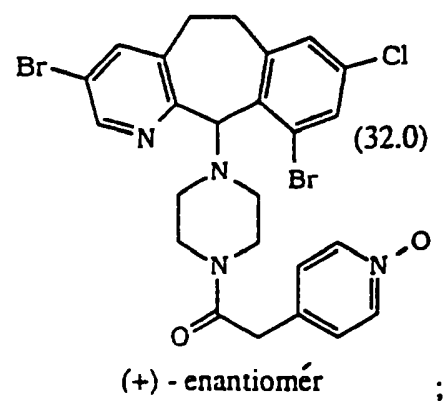
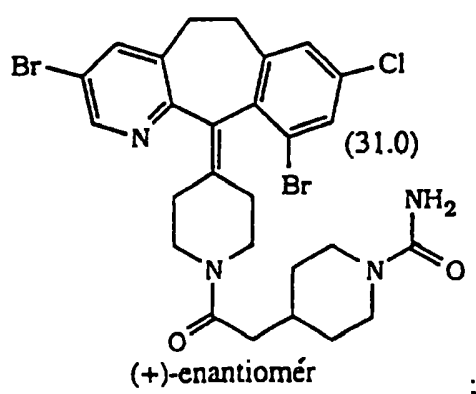
5

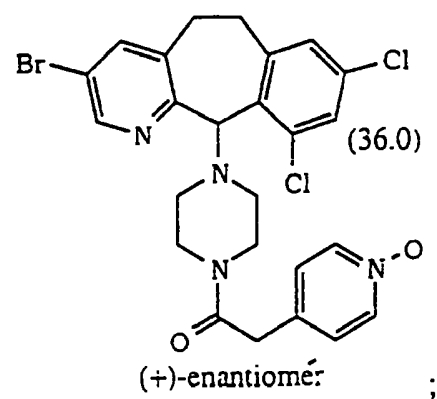
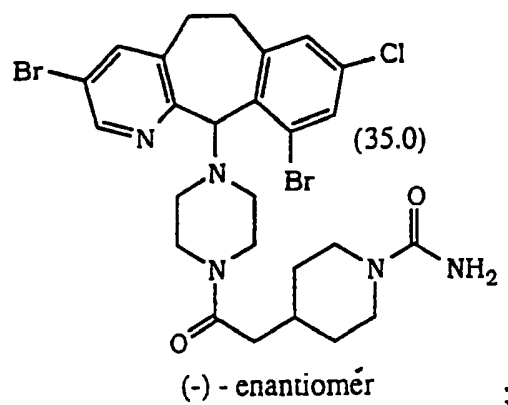
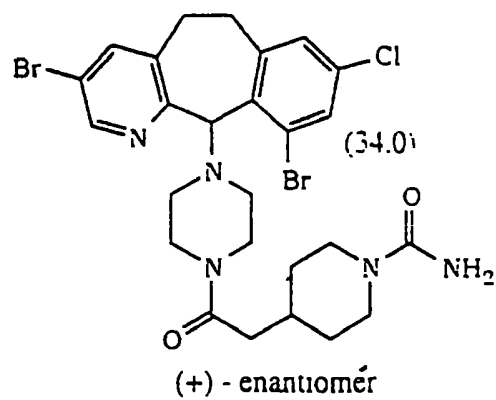
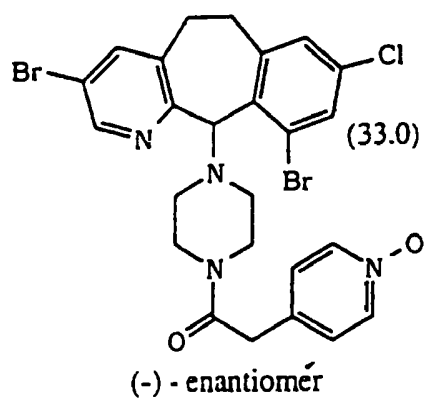




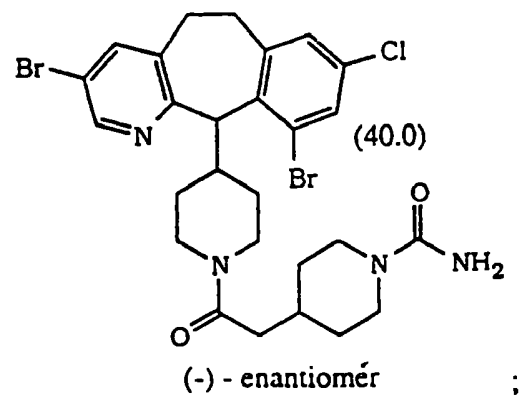
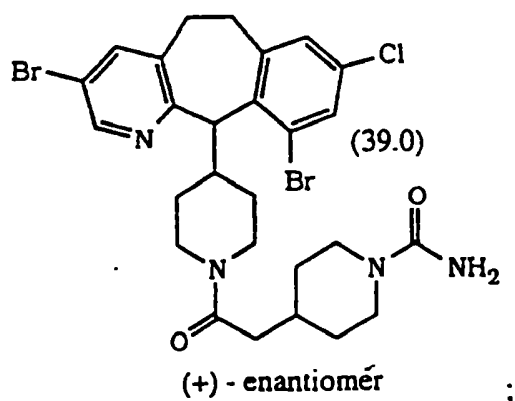
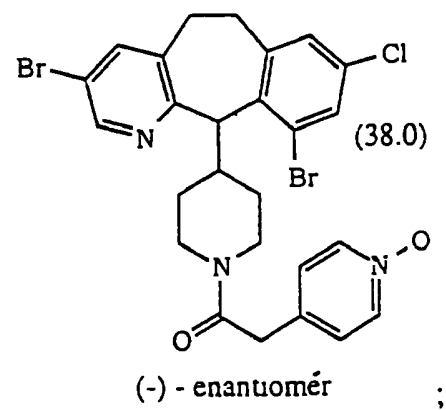
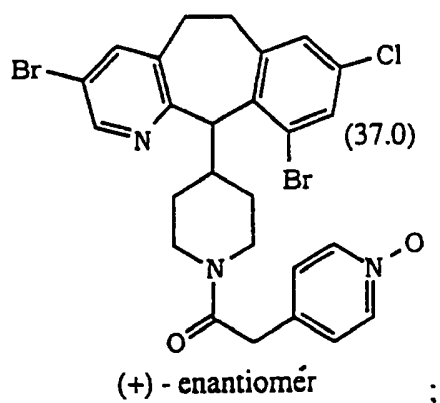


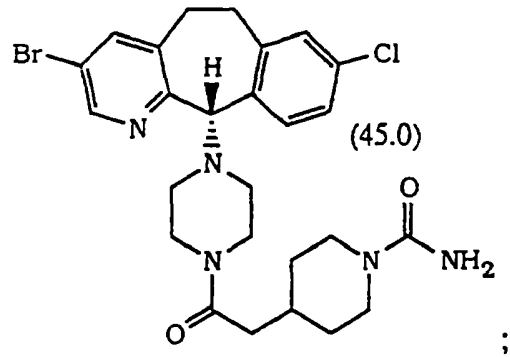
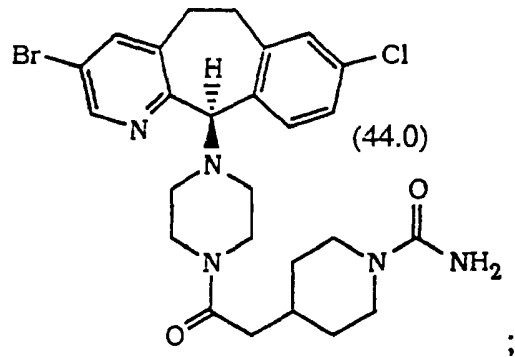
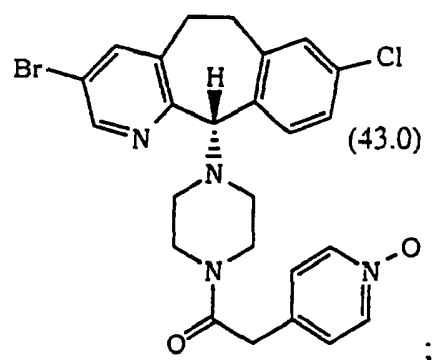
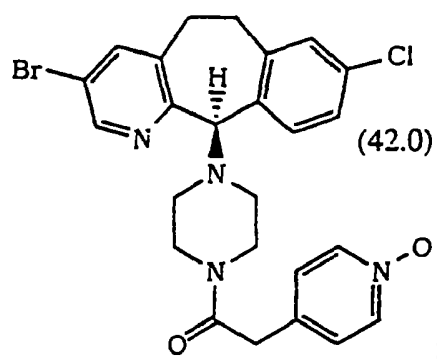
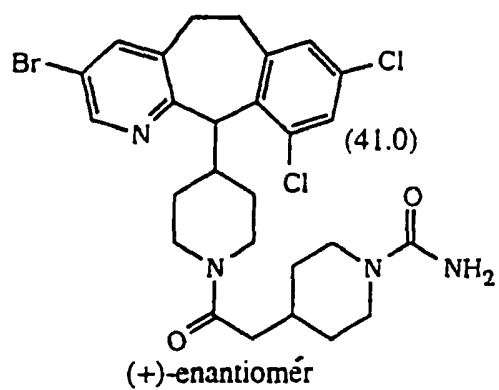
5



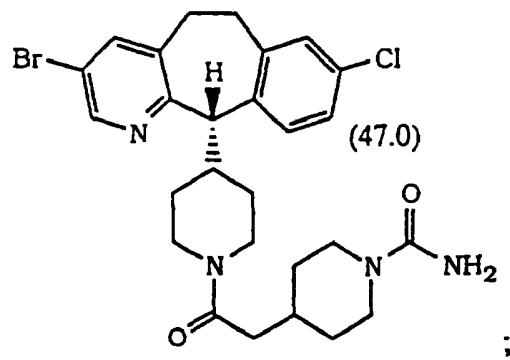
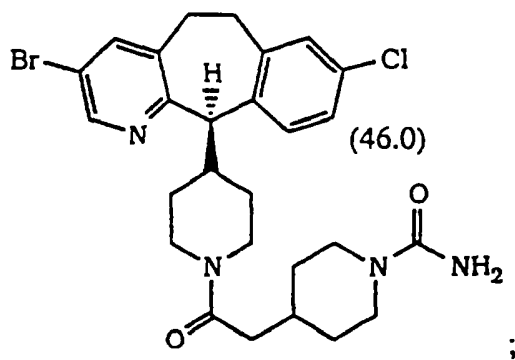


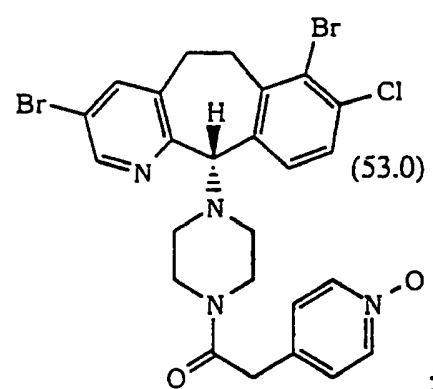
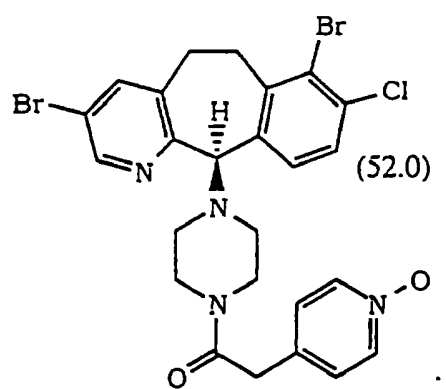
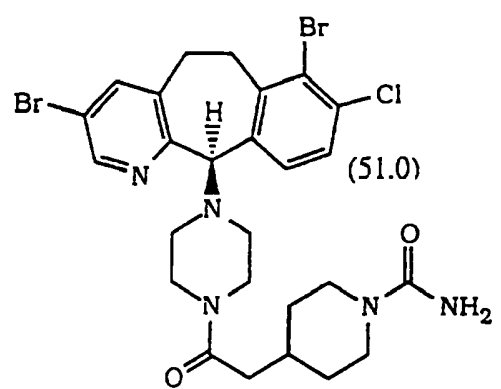
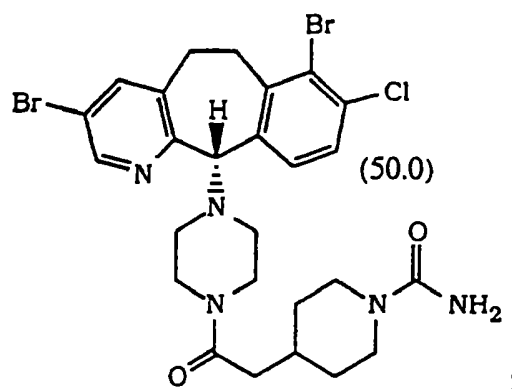
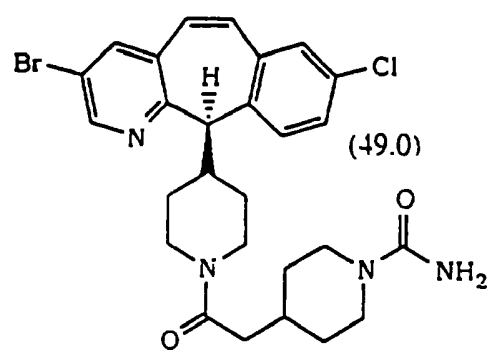
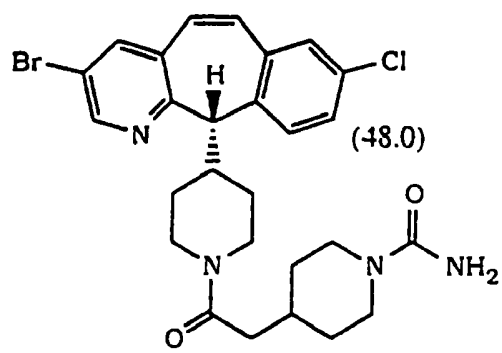
5



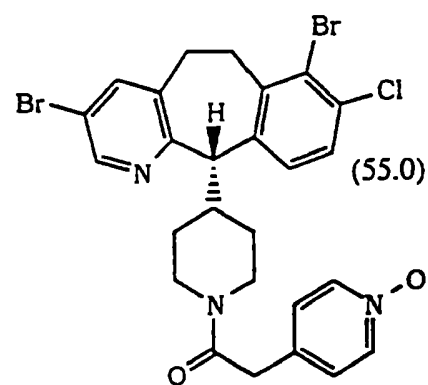
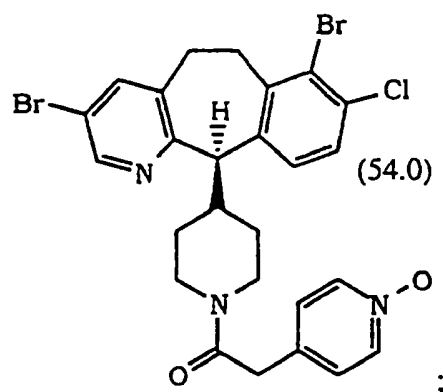


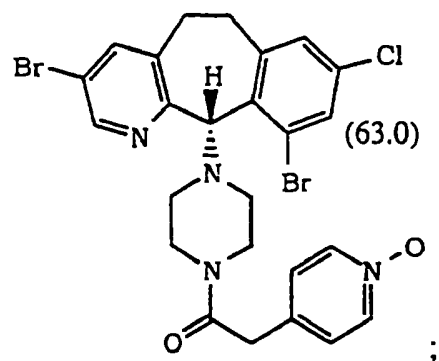
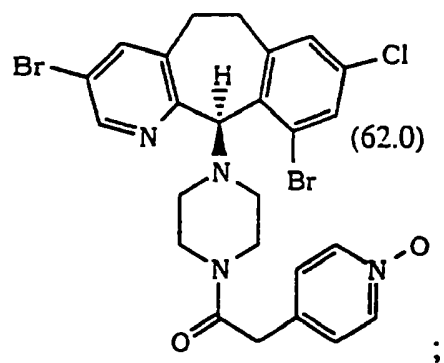
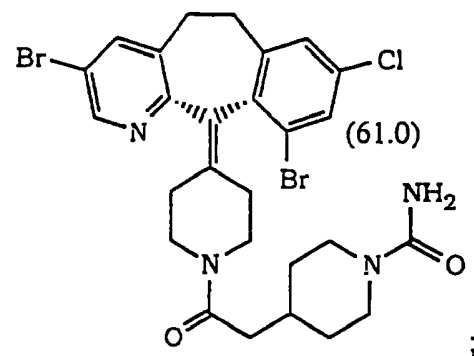
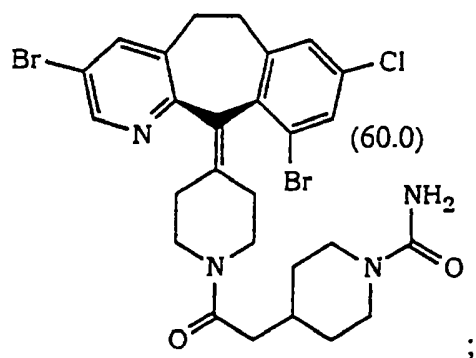
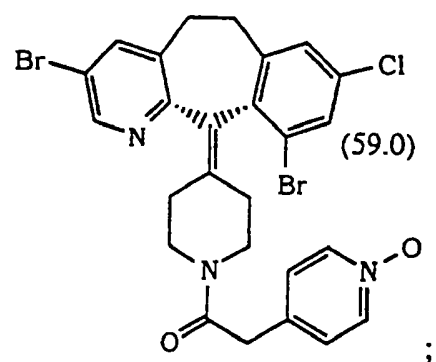
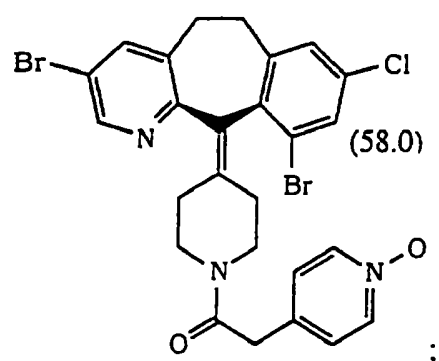
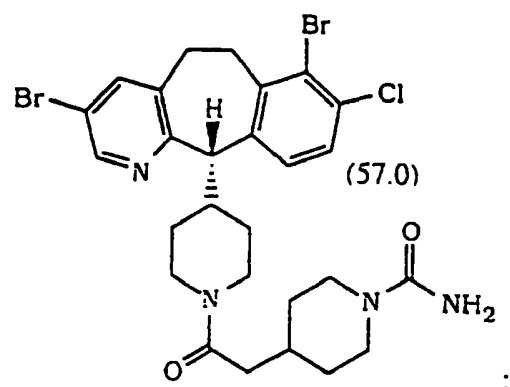
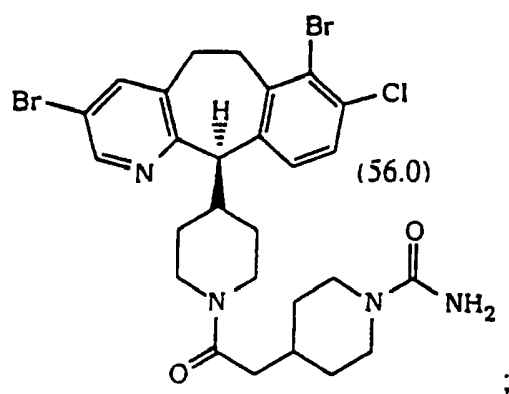
5

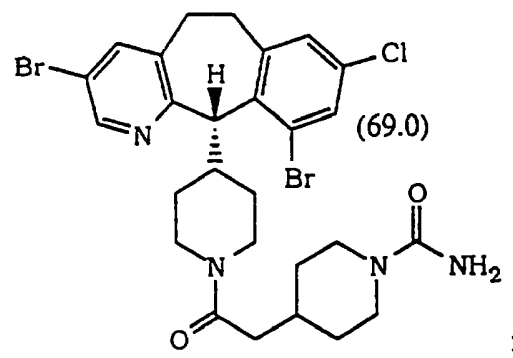
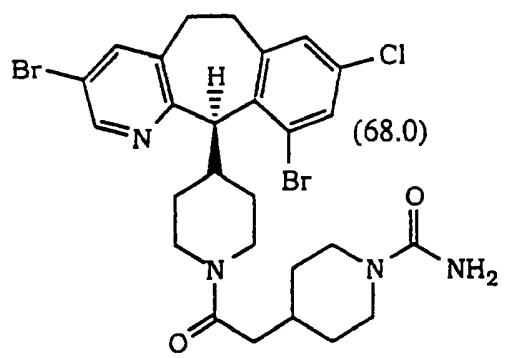
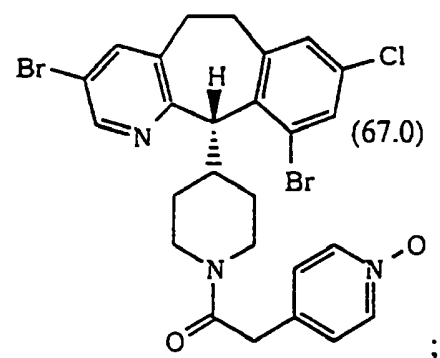
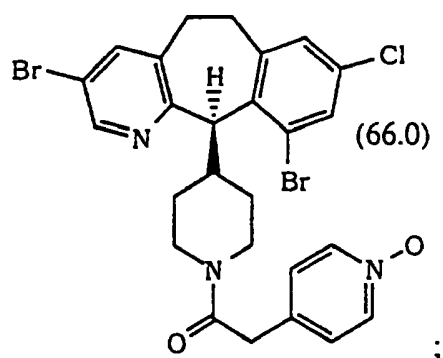
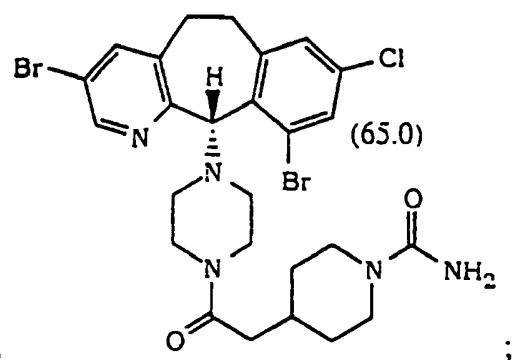
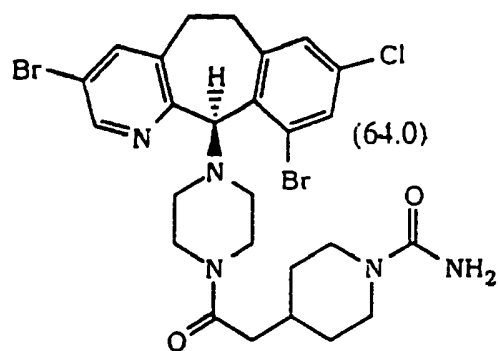




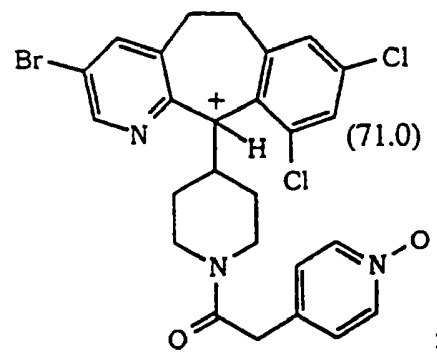
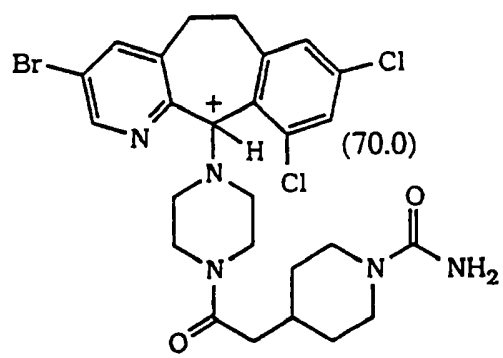
5

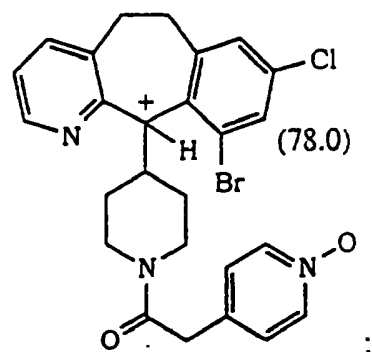
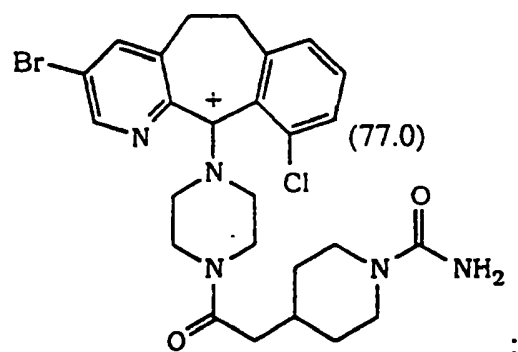
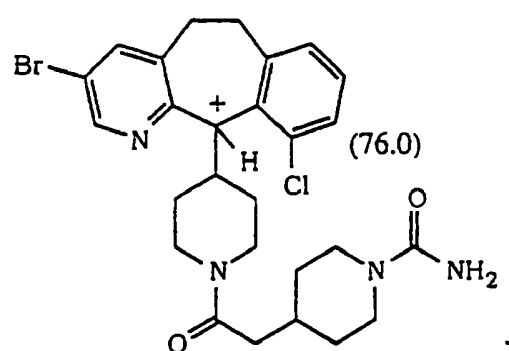
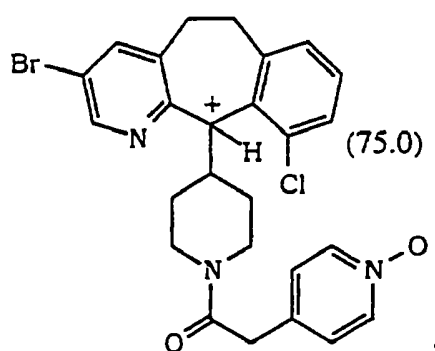
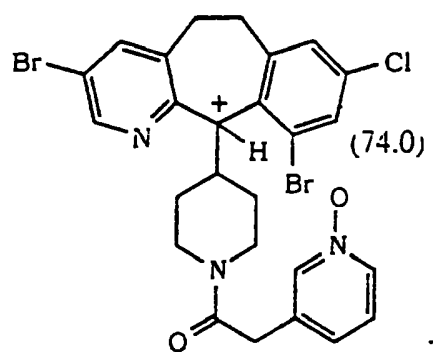
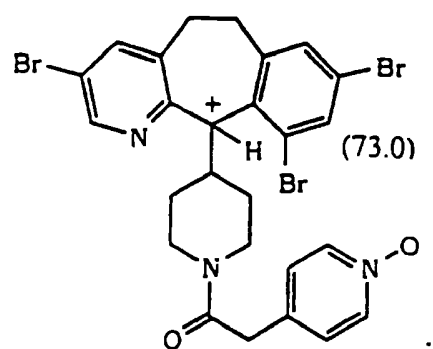
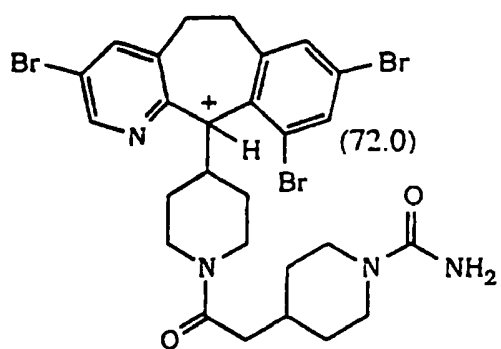




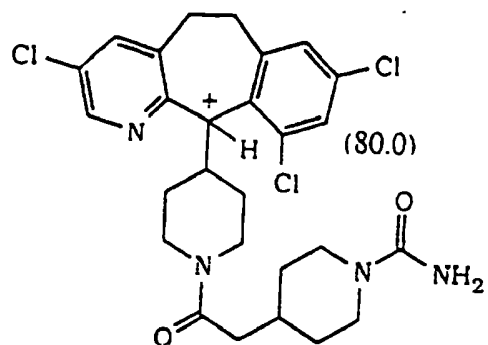
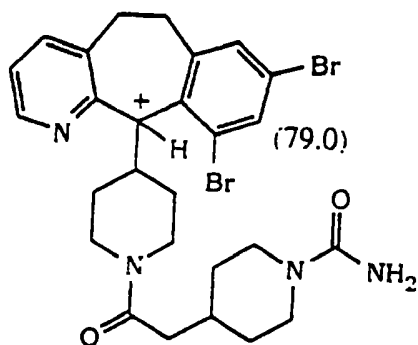


5



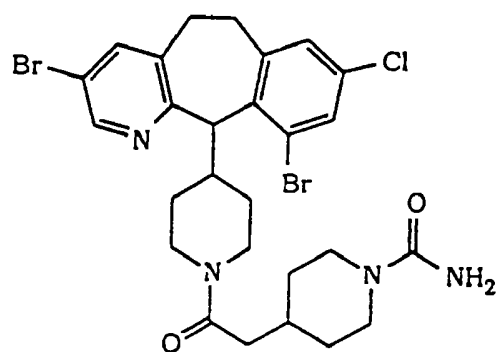


5

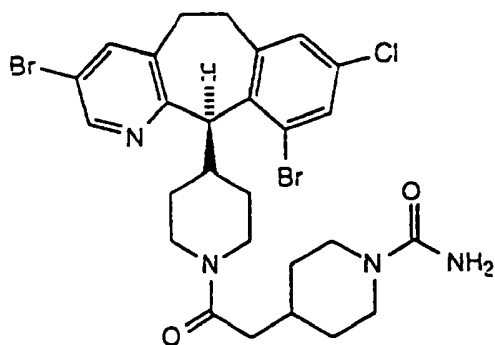


alebo farmaceuticky prijateľné soli týchto zlúčenín.

Výhodná zlúčenina ako inhibítor FPT podľa postupu predkladaného vynálezu je zlúčenina štruktúrneho vzorca:

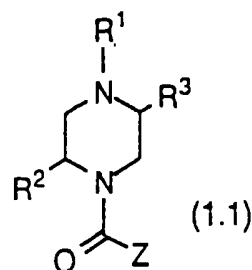
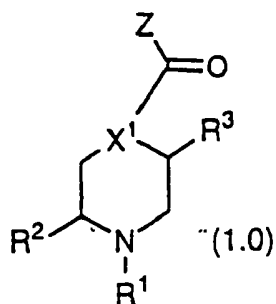


t.j., zlúčenina 4-[2-[4-[(8-chlór-3,10-dibrom-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-b]pyridín-11-yl)-1-piperidín]2-oxoetyl]1-piperidínkarboxamid, výhodne (+)-izomér štruktúrneho vzorca



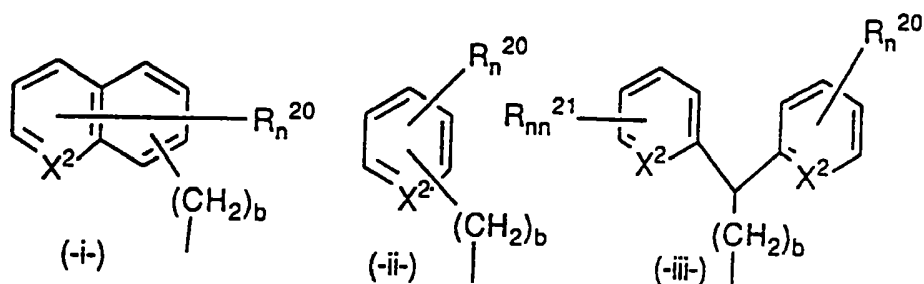
Pozri tiež U.S. 5 719 148, vyd. 17.2.1998, uvedené medzi odkazmi.

WO 96/31501, vyd. 10.10.1996 popisuje zlúčeniny všeobecného vzorca (1.0):



kde:

(1) Z je skupina všeobecného vzorca



kde:

X^1 je CH alebo N;

X^2 je rovnaké alebo odlišné a je CH, N alebo N-O;

b je 0, 1, 2, 3 alebo 4;

n a nn sú nezávisle 0, 1, 2, 3, 4 alebo, ak je X^2 CH, n a nn sú 5

R^{20} a R^{21} sú rovnaké alebo odlišné, pokiaľ n alebo nn sú 2, 3, 4 alebo 5 a sú prípadne:

(a) H, C_{1-6} alkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl alebo heterocykloalkyl, pričom tieto alkylové, arylové, aralkylové, heteroarylové, heteroarylalkylové alebo heterocykloalkylové skupiny sú prípadne substituované jednou alebo niekoľkými z nasledujúcich skupín:

C_{1-4} alkyl, C_{3-6} cykloalkyl, $(CH_2)_tOR^8$, kde t je 0, 1, 2, 3 alebo 4, $(CH_2)_tOR^8R^9$,

kde t je 0, 1, 2, 3 alebo 4, alebo halogén;

- (b) C₃₋₆ cykloalkyl; (c) -OR⁸; (d) -SR⁸; (e) -SOR⁸
 (f) -SO₂R⁸; (g) -NR⁸R⁹; (h) -CN; (i) -NO₂;
 (j) -CF₃; alebo (k) halogén; (l) -CONR⁸R⁹; (m) -COR¹³

kde R⁸ a R⁹ nezávisle predstavujú:

H, C₁₋₄ alkyl, C₃₋₆ cykloalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocykloalkyl, aryl alebo aralkyl, pričom tieto alkylové, cykloalkylové, heteroarylové, heteroarylalkylové, heterocykloalkylové, arylové alebo aralkylové skupiny sú prípadne substituované jednou až troma z nasledujúcich skupín:

C₁₋₄ alkoxy, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocykloalkyl, halogén, -OH, -C(O)R¹³, -NR¹⁴R¹⁵, -CONR⁸R⁹; alebo -N(R⁸)COR¹³; -CN; C₃₋₆ cykloalkyl, S(O)_qR¹³; alebo C₃₋₁₀ alkoxyalkoxy, kde q je 0, 1 alebo 2;

kde R¹³ je volené z C₁₋₄ alkyl, aryl alebo aralkyl,

a

R¹⁴ a R¹⁵ sú nezávisle volené z H, C₁₋₄ alkyl alebo aralkyl;

a prípadne, ak sú R⁸ a R⁹ viazané k rovnakému atómu uhlíka, vytvárajú spolu s ním päť až sedemčlenný heterocyklus prípadne obsahujúci O, NR⁸, S(O)_q, kde q je 0, 1 alebo 2;

za predpokladu, že R⁸ nie je H v substituentoch (e) a (f) a za predpokladu, že R⁸ alebo R⁹ nie je CH₂OH alebo -CH₂NR¹⁴R¹⁵, kde R⁸ alebo R⁹ sú priamo naviazané k heteroatómu;

(2) R¹ je skupina všeobecného vzorca



kde T je -C(O)-, -SO₂-, -C(O)-NH-, -C(O)-O-, alebo jednoduchá väzba,

x = 0, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6,

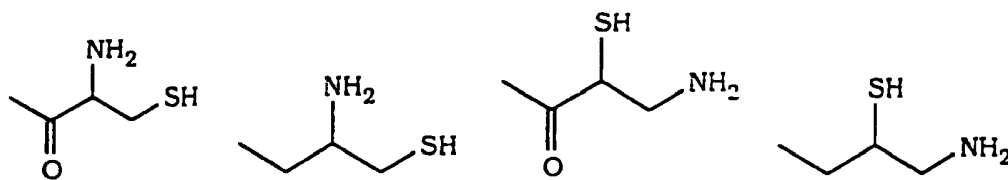
R^a a R^b nezávisle predstavujú H, aryl, alyl, amino, alkylamino, alkoxy, aralkyl, heterocyklolalkyl, -COOR¹⁶, -NH(CO)_zR¹⁶, kde z = 0 alebo 1, -(CH₂)_wS(O)_mR¹⁶, kde w = 0, 1, 2 alebo 3, takže ak x je väčšie než 1, potom R^a a R^b sú nezávislé na substituentoch susedných uhlíkov, pod podmienkou, že R^a a R^b nie sú volené z alkoxy, amino, alkylamino a -NH(CO)_zR¹⁶;

m = 0, 1 alebo 2, kde

R¹⁶ predstavuje H, alkyl, aryl alebo aralkyl,

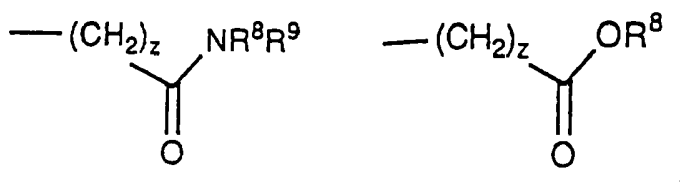
alebo R^a a R^b spolu vytvárajú cykloalkyl, =O, = N-O-alkyl alebo heterocykloalkyl a R^{10} prípadne predstavuje H, alkyl, aryl, aryloxy, aryltio, aralkoxy, aralktio, aralkyl, heteroaryl, heterocykloalkyl alebo

R^1 je prípadne



alebo príslušný disulfidický dimér;

(3) R^2 a R^3 sú nezávisle volené zo skupiny zahrňujúcej H, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, C_{2-8} alkynyl,



alebo

kde z je 0, 1, 2, 3 alebo 4; a uvedené alkylové, alkenylové alebo alkynylové skupiny sú prípadne substituované nezávisle jednou alebo niekoľkými skupinami:

(a) aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl alebo heterocykloalkyl, pričom každá z týchto arylových, aralkylových, heteroarylových, heteroarylalkylových alebo heterocykloalkylových skupín je prípadne ešte substituovaná jednou alebo niekoľkými z nasledujúcich skupín:

C_{1-4} alkyl;

$(CH_2)_tOR^8$, kde t je 0, 1, 2, 3 alebo 4,

$(CH_2)_tNR^8R^9$, kde t je 0, 1, 2, 3 alebo 4, alebo halogén;

(b) C_{3-4} cykloalkyl;

(c) $-OR^8$;

(d) $-SR^8$

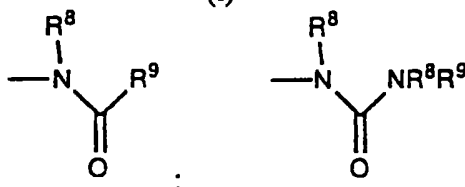
(e) $-S(O)R^8$

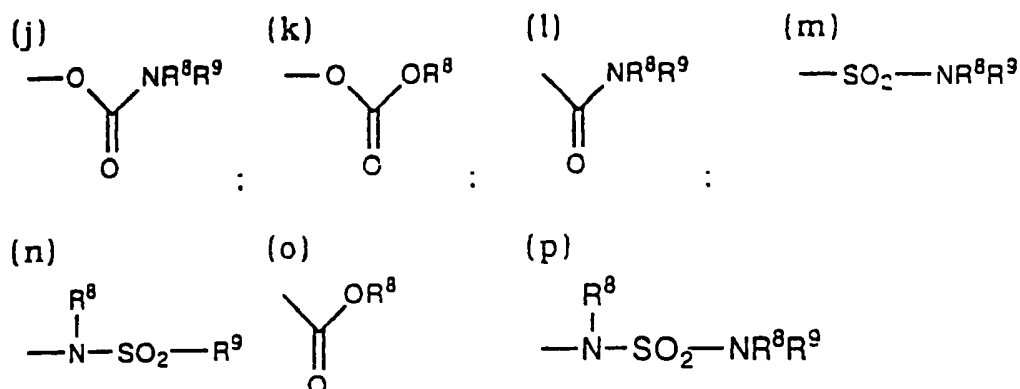
(f) $-SO_2R^8$;

(g) $-NR^8R^9$;

(h)

(i)

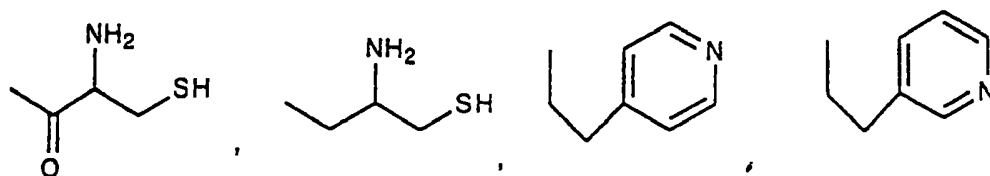




kde R^8 a R^9 majú vyššie definovaný význam; a prípadne, ak sú R^8 a R^9 viazané k rovnakému atómu dusíka, vytvárajú spolu s ním päť až sedemčlenný heterocyklus, ktorý prípadne obsahuje O, NR^8 , S(O)_q , kde q je 0, 1 alebo 2; za predpokladu, že pokiaľ v zlúčenine 1.0 X^1 predstavuje CH, potom R^3 je H,

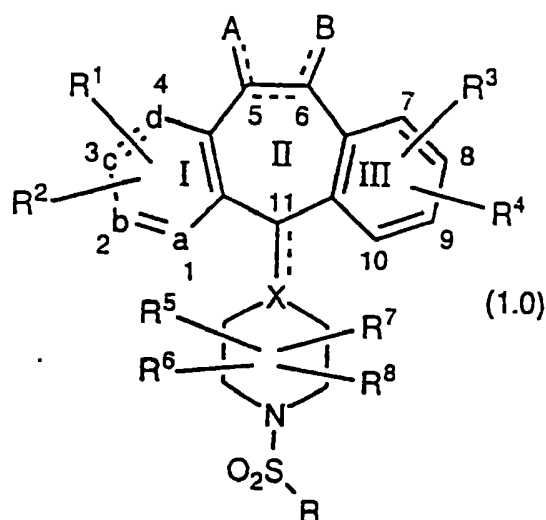
a za ďalšieho predpokladu, že R^2 a R^3 nemôžu byť súčasne H;

a za ďalšieho predpokladu, že pokiaľ X^1 je N, potom R^1 nie je



a farmaceuticky prijateľné soli či solváty uvedených zlúčenín.

WO 95/10514, vyd. 20.4.1995 popisuje zlúčeniny všeobecného vzorca 1.0:



kde:

jedno z a, b, c a d predstavuje N alebo NR^9 , kde R^9 je O^- , $-\text{CH}_3$ alebo $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$, kde n je 1 až 3 a zostávajúce a, b, c a d skupiny predstavujú CR^1 alebo CR^2 ;

R^1 a R^2 sú rovnaké alebo odlišné a nezávisle predstavujú H, halogén, benzotriazolyloxy, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S(O)}_t\text{R}^{11}$ (kde t je 0, 1 alebo 2), $-\text{N(R}^{10})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OC(O)R}^{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$, alkynyl, alkenyl alebo alkyl, pričom tieto alkynylové, alkenylové alebo alkylové skupiny sú prípadne ešte substituované skupinami halogén, $-\text{OR}^{10}$ alebo $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$;

R^3 a R^4 sú rovnaké alebo odlišné a nezávisle predstavujú ktorýkoľvek zo substituentov uvedených pre R^1 a R^2 , alebo R^3 a R^4 spolu tvoria nasýtený alebo nenasýtený C_{5-7} kruh kondenzovaný s benzénovým kruhom (Kruh III);

R^5 , R^6 , R^7 a R^8 nezávisle predstavujú H, $-\text{CF}_3$, $-\text{COR}^{10}$, alkyl, alebo aryl, pričom tieto alkylové alebo arylové skupiny sú prípadne ešte substituované skupinami $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S(O)}_t\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$, $-\text{N(R}^{10})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OCOR}^{10}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{OPO}_3\text{R}^{10}$, alebo jedno z R^5 , R^6 , R^7 a R^8 spolu s nižšie definovaným R predstavuje $-(\text{CH}_2)_r-$, kde r je 1 až 4, pričom táto skupina je prípadne substituovaná nižším alkylom, nižším alkoxy, $-\text{CF}_3$ alebo arylom;

R^{10} predstavuje H, alkyl alebo aryl;

R^{11} predstavuje alkyl alebo aryl;

X predstavuje N alebo C, kde z C prípadne vychádza dvojité väzba na C-11;

----- predstavuje prípadnú dvojitú väzbu;

----- medzi C-5 a C-6 predstavuje prípadnú dvojitú väzbu, takže v prípade prítomnosti dvojitej väzby A a B nezávisle predstavujú $-\text{R}^{10}$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{11}$ alebo $-\text{OC(O)R}^{10}$ a pokiaľ

----- medzi C-5 a C-6 dvojitá väzba nie je, A a B nezávisle predstavujú H_2 , $-(\text{OR}^{11})_2$, H a halogén, dihalogén, alkyl a H, $(\text{alkyl})_2$, -H a $-\text{OC(O)R}^{10}$, -H a $-\text{OR}^{10}$, = O, aryl a H, = NOR^{10} alebo $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-$, kde p je 2, 3 alebo 4;

R je volené zo skupiny zahrňujúcej:

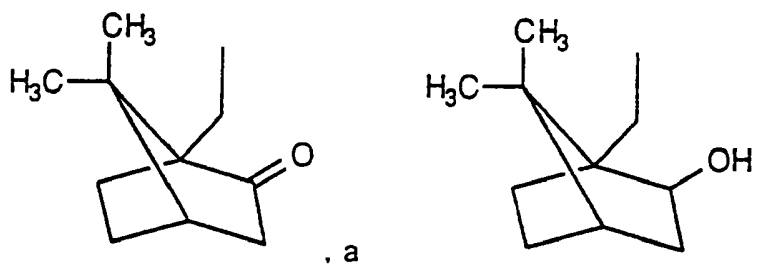
(1) C_{1-4} alkyl (napr. metyl, etyl a butyl);

(2) fenyl substituovaný 1 až 3 substituentami volenými z R^1 , R^2 alebo C(O)OR^{20} , kde R^{20} je volené zo skupiny zahrňujúcej C_{1-6} alkyl (napr. metyl) a H;

(3) mostikové polycyklické C_{5-10} uhl'ovodíky (napr. adamantyl, normornyl, norkamforyl - t.j. radikál odvodený od 2-norbornanonu a 2-norbornanolu);

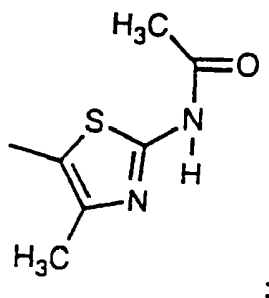
(4) substituované mostíkové polycyklické uhľovodíky odvodené od príslušných nesubstituovaných mostíkových polycyklických C_{5-10} uhľovodíkov, pričom substituenty volené zo skupiny zahrňujúcej C_{1-6} alkyl (napr. metyl), tieto substituované mostíkové polycyklické uhľovodíky nesú 1 až 8 substituentov, výhodne 2 a substituenty sú rovnaké alebo odlišné (výhodne rovnaké);

(5) $-CH_2R^{21}$, kde R^{21} je aryl (napr. fenyl alebo fenyl substituovaný 1 až 3 substituentami volenými zo skupiny zahrňujúcej halogén, alkyl, halogénalkyl alebo alkoxy), heteroaryl (napr. tiofén, tiazol, pyridyl, napr. 3- alebo 4-pyridyl alebo pyridyl-N-oxid, napr. 3- alebo 4-pyridyl-N-oxid), 2-, 3- alebo 4-piperidyl alebo N-substituovaný piperidyl, kde substituent na N-substituovanom piperidyle je C_{1-4} alkyl, alkylkarbonyl alebo $-C(O)NH(R^{10})$, kde R^{10} je H alebo alkyl, mostíkový polycyklický uhľovodík, ako je popísaný vyššie, napr.



(6) heteroaryl (napr. tiofén, tiazol, pyridyl, napr. 3- alebo 4- pyridyl, alebo pyridyl-N-oxid, napr. 3- alebo 4-pyridyl-N-oxid);

(7) substituovaný heteroaryl, kde substituenty sú volené zo skupiny zahrňujúcej C_{1-6} alkyl (napr. metyl) a $-NHC(O)R^{22}$, kde R^{22} je C_{1-6} alkyl (napr. metyl), napr.

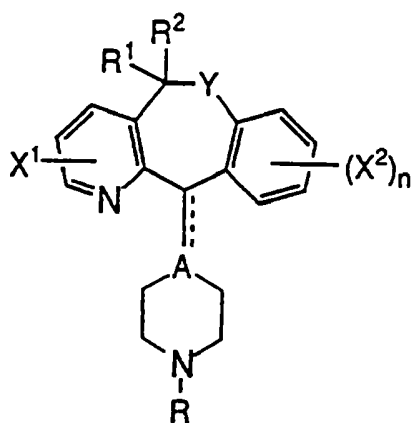


(8) C_{2-6} alkenyl (napr. $-CH=CH_2$);

(9) benzyl; a

(10) $-N(R^{23})_2$, kde je každé R^{23} nezávisle volené zo skupiny zahrňujúcej C_{1-6} alkyl, H, aryl (napr. fenyl a substituovaný fenyl), 2-, 3- alebo 4-piperidyl alebo N-substituovaný piperidyl, kde substituentom je C_{1-4} alkyl, alkylkarbonyl alebo $-C(O)NH(R^{10})$, kde R^{10} je H alebo alkyl (výhodne 3- alebo 4-N-substituovaný piperidyl, kde substituentom na dusíku je C_{1-4} alkyl, najvýhodnejšie metyl), heteroaryl (napr. pyridyl, ako 3- alebo 4-pyridyl alebo 3- alebo 4-pyridyl-N-oxid), výhodne je každé R^{23} volené tak, aby v štruktúre nebola viac než jedna skupina N-H (t.j. výhodne 0 až 1 atóm vodíka naviazaný na atóm dusíka); najvýhodnejšie jeden z dvoch substituentov R^{23} je H a druhý nie je H; a farmaceuticky prijateľné soli či solváty uvedených zlúčenín.

Medzinárodná patentová prihláška č. PCT/US97/17314, podaná 7.10 1997 popisuje zlúčeniny všeobecného vzorca I:



I

kde:

X^1 je H, halogén, CF_3 , nitro, NH_2 alebo nižší alkyl;

každé X^2 je nezávisle volené zo skupiny zahrňujúcej H, halogén, nižšie alkoxy a nižší alkyl;

n je 1 alebo 2;

Y je volené zo skupiny zahrňujúcej $S(O)_p$, O a NR^5 , kde p je 0, 1 alebo 2 a R^5 je H, alkyl, aryl, cykloalkyl, nižší alkoxykarbonyl alebo acyl;

R^1 a R^2 sú rovnaké alebo odlišné a sú volené zo skupiny zahrňujúcej H, nižší alkyl, alebo R^1 a R^2 spolu znamenajú atóm kyslíka, keď Y predstavuje NR^5 ;

----- naznačuje jednoduchú alebo dvojitú väzbu, t.j. prerušovaná väzba naznačuje, že väzba z A na C-11 tricyklického systému môže byť jednoduchá alebo dvojitá;

A je atóm uhlíka (keď ---- predstavuje dvojitú väzbu, t.j. ak väzba A na C-11 je dvojitá), alebo A predstavuje CH alebo N (ak ----- predstavuje jednoduchú väzbu, t.j. ak väzba A na C-11 je jednoduchá);

R je -CZ-Y¹-Y²-R³, kde:

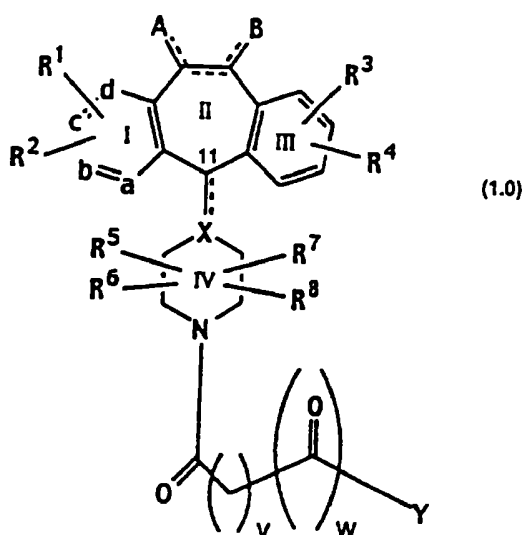
Z je O, =CH-CN alebo =N-CH;

jedno z Y¹ a Y² je väzba, -CO-, O, S alebo NR⁴ - a druhé je (CH₂)_m, kde m je 0 alebo celé číslo 1 až 4 a R⁴ je H alebo alkyl, za predpokladu, že pokiaľ je Z O a M je 0, potom Y¹ alebo Y² je volené z -CO-, O, S alebo NR⁴;

R³ je aryl, heteroaryl alebo heterocykloalkyl, za predpokladu, že R³ je tiež prípadne nižší alkyl, pokiaľ Z je =N-CN;

a farmaceuticky prijateľné adičné soli kyselín týchto zlúčenín.

Medzinárodná patentová rpihláška č. PCT/US97/15899, podaná 11.9.1997 popisuje zlúčeniny všeobecného vzorca 1.0:



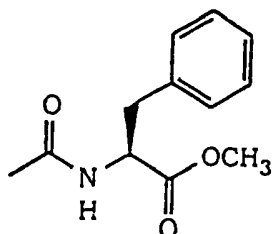
kde:

X je N, CH alebo C, pokiaľ v polohe C-11 je dvojitá väzba;

jedno z a, b, c a d predstavuje N alebo NR⁹, kde R⁹ je O⁻, -CH₃ alebo -(CH₂)_nCO₂H, kde n je 1 až 3 a zostávajúce z a, b, c a d predstavujú CR¹ alebo CR²; alebo

každé z a, b, c a d je nezávisle volené z CR¹ a CR²

každé R^1 a R^2 sú nezávisle volené z H, halogén, $-CF_3$, $-OR^{10}$ (napr. $-OCH_3$), $-COR^{10}$, $-SR^{10}$, (napr. $-SCH_3$ a $-SCH_2C_6H_5$), $-S(O)_tR^{11}$ (kde t je 0, 1 alebo 2, napr. $-SOCH_3$ a $-SO_2CH_3$), $-SCN$, $-N(R^{10})_2$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{10}$, $-COOR^{10}$, $-OCOOR^{11}$, $-CN$, $-NHC(O)R^{10}$, $-NHSO_2R^{10}$, $-CONHR^{10}$, $-CONHCH_2CH_2OH$, $-NR^{10}COOR^{11}$,



$-SR^{11}C(O)OR^{11}$ (napr. $-SCH_2CO_2CH_3$), $-SR^{11}N(R^{12})_2$, kde každé R^{12} je nezávisle volené z H a $-C(O)OR^{11}$ (napr. $-S(CH_2)_2NHC(O)O$ -t-butyl a $-S(CH_2)_2NH_2$), benzotriazol-1-yloxy, tetrazol-5-yltio (napr. tetrazol-5-yltio substituovaný alkylom, ako je 1-metyl-tetrazol-5-yltio), alkynyl, alkenyl alebo alkyl, pričom tieto alkynylové, alkenylové alebo alkylové skupiny sú prípadne ešte substituované halogénom, $-OR^{10}$ alebo $-COOR^{10}$;

R^3 a R^4 sú rovnaké alebo odlišné a nezávisle predstavujú H, ktorýkoľvek zo substituentov R^1 a R^2 , alebo R^3 a R^4 spolu predstavujú nasýtený alebo nenasýtený C_{5-7} kruh kondenzovaný s benzénovým kruhom (Kruh III);

R^5 , R^6 , R^7 a R^8 nezávisle predstavujú H, $-CF_3$, $-COR^{10}$, alkyl alebo aryl, pričom tieto alkylové, arylové skupiny sú prípadne ešte substituované $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_tR^{11}$, $-NR^{10}COOR^{11}$, $-N(R^{10})_2$, $-NO_2$, $-COR^{10}$, $-OCOR^{10}$, $-OCOOR^{11}$, $-COOR^{10}$, $-OPO_3R^{10}$ alebo R^5 a R^6 spolu predstavujú $=O$ alebo $=S$ a/alebo R^7 a R^8 spolu predstavujú $=O$ alebo $=S$;

R^{10} predstavuje H, alkyl, aryl alebo aralkyl (napr. benzyl);

R^{11} predstavuje alkyl alebo aryl;

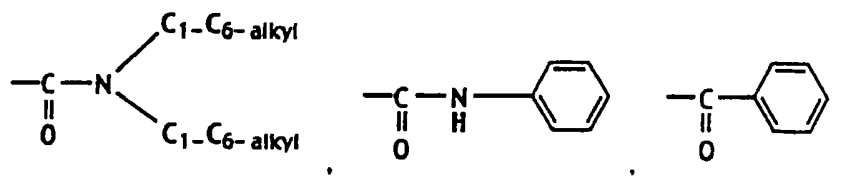
----- medzi C-5 a C-6 predstavuje prípadnú dvojitú väzbu, takže pokiaľ je dvojitá väzba prítomná, A a B nezávisle predstavujú $-R^{10}$, halogén, $-OR^{11}$, $-OCOOR^{11}$ alebo $-OC(O)R^{10}$ a pokiaľ dvojitá väzba medzi C-5 a C-6 nie je prítomná, A a B nezávisle predstavujú H_2 ; $-(OR^{11})_2$; H a halogén; dihalogén; alkyl a H; (alkyl) $_2$, H a $-OC(O)R^{10}$; H a $-OR^{10}$; $=O$; aryl a H; $=NOR^{10}$ alebo $-O-(CH_2)_p-O-$, kde p je 2, 3 alebo 4;

v je 0 až 5.

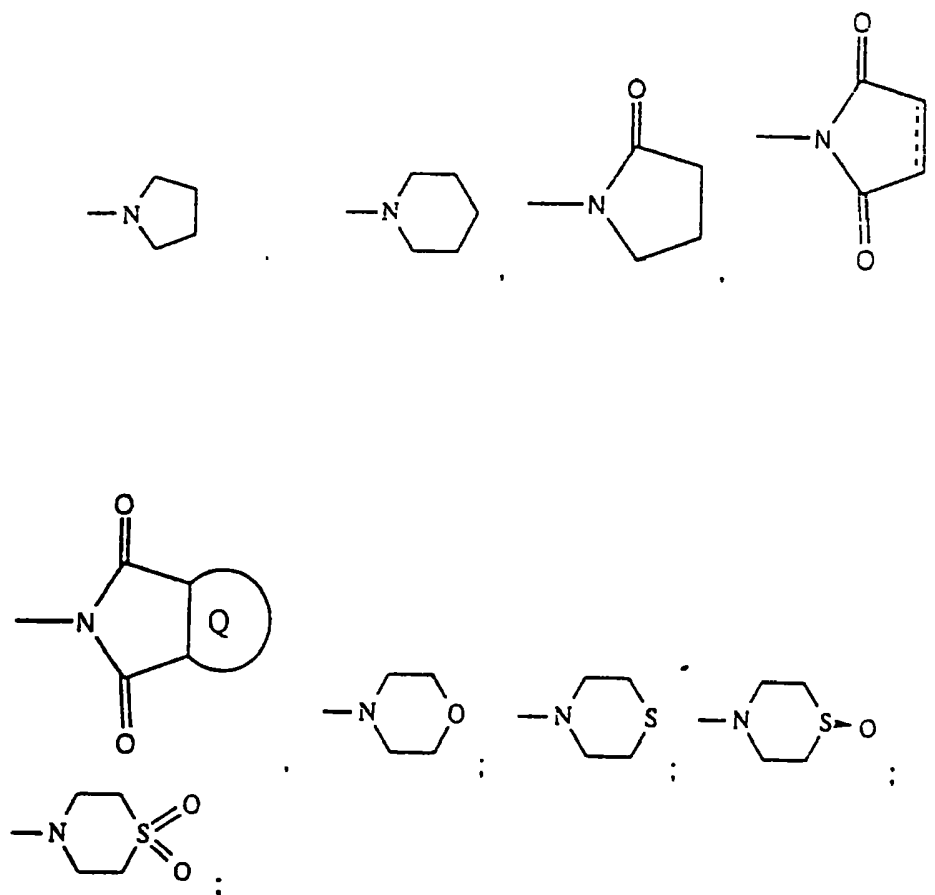
w je 0 alebo 1;

Y je $-N(R^{21})(R^{22})$, $-O-C_{1-6}$ alkyl alebo OM^+ , kde M^+ je kation alkalického kovu;

R^{21} a R^{22} sú nezávisle H, C_{1-6} alkyl, $-CH_2CONH_2$, fenyl, benzyl, $-SO_2-(C_{1-6}$ alkyl), NH-fenyl, acyl, C_{3-6} cykloalkyl, pyridyl, chlórphenyl, $-C(O)NH_2$,

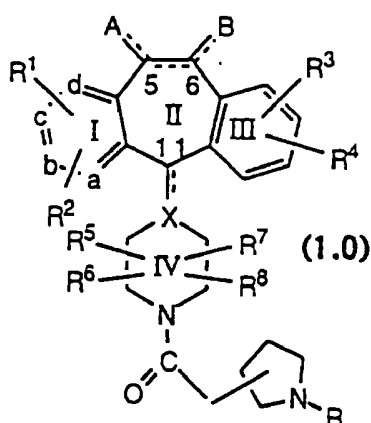


alebo R^{21} a R^{22} spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú naviazané, tvoria



prerušovaná väzba predstavuje prípadnú chemickú väzbu;
 kde Q je benzén alebo heterocyklus, ako je pyridín, pyrazín alebo tiofén;
 alebo farmaceuticky prijateľné soli definovanej zlúčeniny.

Medzinárodná patentová prihláška č. PCT/US97/15900, podaná 11.9.1997 popisuje zlúčeniny všeobecného vzorca 1.0:

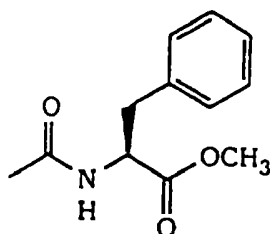


kde:

jedno z a , b , c a d predstavuje N alebo NR^9 , kde R^9 je O^- , $-\text{CH}_3$ alebo $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$,
 kde n je 1 až 3 a ostatné a , b , c a d sú CR^1 alebo CR^2 ; alebo

všetky a , b , c a d sú nezávisle volené z CR^1 a CR^2 ;

každé R^1 a R^2 je nezávisle volené z H, halogén, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}^{10}$ (napr. $-\text{OCH}_3$), $-\text{COR}^{10}$,
 $-\text{SR}^{10}$ (napr. $-\text{SCH}_3$ a $-\text{SCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), $-\text{S(O)}_t\text{R}^{11}$ (kde t je 0, 1 alebo 2, napr. $-\text{SOCH}_3$ a $-\text{SO}_2\text{CH}_3$),
 $-\text{SCN}$, $-\text{N(R}^{10})_2$, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OC(O)R}^{10}$, $-\text{COOR}^{10}$, $-\text{OCOOR}^{11}$, $-\text{CN}$, $-\text{NHC(O)R}^{10}$,
 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{CONHR}^{10}$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{PH}$, $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$,



$-\text{SR}^{11}\text{C(O)OR}^{11}$ (napr. $-\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), $-\text{SR}^{11}\text{N(R}^{75})_2$, kde každé R^{75} je nezávisle volené z H
 a $-\text{C(O)OR}^{11}$ (napr. $-\text{S(CH}_2)_2\text{NHC(O)O-t-butyl}$ a $-\text{S(CH}_2)_2\text{NH}_2$), benzotriazolyl-1-oxy,
 tetrazol-5-yltio, substituovaný tetrazol-5-yltio (napr. tetrazol-5-yltio substituovaný alkylom).

ako je 1-metyl-tetrazol-5-yltio), alkynyl, alkenyl a alkyl, pričom uvedené alkylové či alkenylové skupiny sú ďalej prípadne substituované halogénom, $-\text{OR}^{10}$ alebo $-\text{COOR}^{10}$;

R^3 a R^4 nezávisle predstavujú H alebo ľubovoľný zo substituentov R^1 , R^2 , alebo R^3 a R^4 spolu vytvárajú nasýtený alebo nenasýtený C_{5-7} kruh kondenzovaný s benzénovým kruhom (Kruh III);

každé R^5 , R^6 , R^7 a R^8 nezávisle predstavuje H, $-\text{CF}_3$, $-\text{COR}^{10}$, alkyl alebo aryl, pričom uvedené alkyl a aryl sú prípadne substituované $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OCOR}^{10}$, $-\text{OCOOR}^{11}$, $-\text{COOR}^{10}$ alebo $-\text{OPO}_3\text{R}^{10}$, alebo R^5 a R^6 spolu predstavujú $=\text{O}$ alebo $=\text{S}$, alebo R^7 a R^8 spolu predstavujú $=\text{O}$ alebo $=\text{S}$;

R^{10} je H, alkyl, aryl alebo aralkyl (napr. benzyl);

R^{11} je alkyl alebo aryl;

X je N, CH alebo C, pričom C prípadne viaže dvojitú väzbu (predstavovanú bodkovanou čiarkou) C-11;

prerušovaná čiarka medzi C-5 a C-6 predstavuje prípadnú dvojitú väzbu, pričom ak je dvojitá väzba prítomná, potom A a B sú nezávisle volené z $-\text{R}^{10}$, halogén, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{OCOOR}^{11}$ alebo $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ a pokiaľ nie je dvojitá väzba medzi C-5 a C-6 prítomná, potom A a B sú nezávisle volené z H_2 , $-(\text{OR}^{11})_2$, (H a halogén), dihalogén, (alkyl a H), (alkyl) $_2$, (H a $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$), (H a $-\text{OR}^{10}$), $=\text{O}$, (aryl a H), $=\text{NOR}^{10}$, alebo A a B spolu tvoria $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-$, kde p je 2, 3 alebo 4; a

R predstavuje:

(1) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$;

(2) $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$;

(3) $-\text{SO}_2$ -alkyl, $-\text{SO}_2$ -aryl, $-\text{SO}_2$ -aralkyl, $-\text{SO}_2$ -heteroaryl alebo $-\text{SO}_2$ -heterocykloalkyl;

(4) $-\text{CN}$;

(5) imidátová skupina všeobecného vzorca: $-\text{C}(\text{OR}^{12})=\text{NR}^{13}$, kde R^{13} je volené zo skupiny zahrňujúcej H, CN, $-\text{SO}_2$ -alkyl (napr. $-\text{SO}_2\text{CH}_3$), $-\text{C}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$, t.j. $-\text{C}(\text{O})$ fenyl), $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{14}$ (napr. $-\text{SO}_2\text{NH}_2$), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{14}$ (napr. $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$) a $-\text{OR}^{10}$ (napr. $-\text{OH}$ a $-\text{OCH}_3$); R^{12} je aryl; a R^{14} je nezávisle volené zo skupiny zahrňujúcej H, alkyl, aryl a aralkyl;

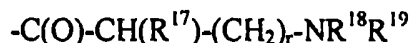
(6) imidamidová skupina všeobecného vzorca. $-\text{C}(\text{NR}^{10}\text{R}^{15})=\text{NR}^{13}$, kde R^{10} a R^{13} majú vyššie definovaný význam; R^{15} je alkyl, aryl, aralkyl, cykloalkyl, heteroaryl, heteroaralkyl alebo heterocykloalkyl;

(7) derivát 1-amino-2-nitroetylénu všeobecného vzorca: $-\text{C}(\text{NHR}^{10})=\text{CHNO}_2$;

(8) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$, kde R^{16} je alkyl, aryl, aralkyl alebo heteroaryl;



(10)

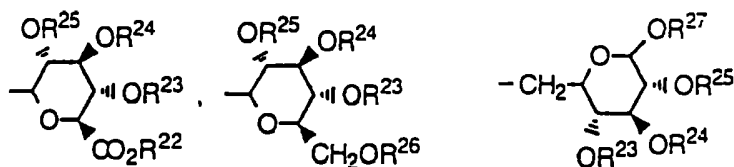


kde R^{17} je volené zo skupiny zahrňujúcej H, alkyl, aralkyl (napr. benzyl) a heteroaralkyl (napr. $-\text{CH}_2$ -imidazolyl); R^{18} a R^{19} sú nezávisle volené zo skupiny zahrňujúcej H, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$, kde R^{20} predstavuje alkyl, aralkyl a heteroaralkyl; $-\text{SO}_2\text{R}^{21}$, kde R^{21} je volené zo skupiny zahrňujúcej alkyl (napr. C_{1-6} alkyl ako metyl), aryl, aralkyl, heteroaryl a heteroaralkyl; $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$; C_{1-6} alkyl; aralkyl a C_{3-6} cykloalkyl; a r je 0, 1 alebo 2;

(11) alkyl, aryl, aralkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl alebo heteroaryl;



(14) cukorná skupina všeobecného vzorca



kde R^{22} a R^{26} sú nezávisle volené zo skupiny zahrňujúcej H, C_{1-6} alkyl, aryl a aryl(C_{1-6})alkyl; a R^{23} , R^{24} , R^{25} a R^{27} sú nezávisle volené zo skupiny zahrňujúcej H, C_{1-6} alkyl, aryl(C_{1-6})alkyl, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-6})\text{alkyl}$ a $-\text{C}(\text{O})\text{aryl}$; alebo

(15) $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{28}$, kde R^{28} je volené zo skupiny zahrňujúcej H, alkyl (napr. $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), aryl a heteroaryl;
alebo farmaceuticky prijateľné soli alebo solváty definovanej zlúčeniny

Medzinárodná patentová prihláška č. PCT/US97/15901, podaná 11.9.1997 popisuje zlúčeniny:

4-[8-Chlór-3,7-dibróm-5,6-dihydro-11H-benzo[5,6]-cyklohepta[1,2-b]pyridin-11-yl]-1--(4-tiomorfolinylacetyl)-piperidín

4-[8-Chlór-3,7-dibróm-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]-cyklohepta[1,2-b]pyridín-11-yl]-
1--(4-tiomorfolinylacetyl)-piperidín S-oxid

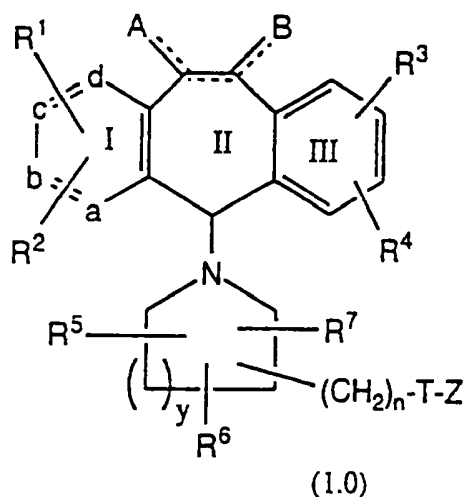
(+,-)-1-(3-Bróm-8,10-dichlór-5-etyl-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]-cyklohepta[1,2-b]pyridín-
11-yl)-4-(4-piridinylacetyl)-piperazín N-4-oxid

(+,-)-4-(3-Bróm-8,10-dichlór-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]-cyklohepta[1,2-b]pyridín-11-yl)-1-
[2-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-yl)-1-oxoetyl]piperidín a

(+,-)-4-(3,10-Dibróm-8-chlór-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]-cyklohepta[1,2-b]pyridín-11(R)-
yl)-1-[oxopropyl-4-piperidiny]acetyl]piperidín;

alebo farmaceuticky prijateľné soli alebo solváty týchto zlúčenín.

Medzinárodná patentová prihláška č. PCT/US97/15902, podaná 11.9.1997 popisuje zlúčeniny
všeobecného vzorca 1.0:



kde:

jedno z a, b, c a d predstavuje N alebo NR^9 , kde R^9 je O^- , $-\text{CH}_3$ alebo $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$,
kde n je 1 až 3 a zostávajúce z a, b, c a d predstavujú CR^1 alebo CR^2 ; alebo

každé z a, b, c a d je nezávisle volené z CR^1 a CR^2

každé R^1 a R^2 je nezávisle volené z: H, halogén, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}^{10}$ (napr. $-\text{OCH}_3$), $-\text{COR}^{10}$,
 $-\text{SR}^{10}$ (napr. $-\text{SCH}_3$ a $-\text{SH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), $-\text{S(O)}_t\text{R}^{11}$ (kde t je 0, 1 alebo 2, napr. $-\text{SOCH}_3$ a $-\text{SO}_2\text{CH}_3$),

-SCN, $-N(R^{10})_2$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{10}$, $-COOR^{10}$, $-OCOOR^{11}$, $-CN$, $-NHC(O)R^{10}$, $-NH_2SO_2R^{10}$, $-CONHR^{10}$, $-CONHCH_2CH_2OH$, $-NR^{10}COOR^{11}$, $-SR^{11}C(O)OR^{11}$ (napr. $-SCH_2CO_2CH_3$), $-SR^{11}N(R^{75})_2$, kde každé R^{75} je nezávisle volené z H a $-C(O)OR^{11}$ (napr. $-S(CH_2)_2NHC(O)O$ -t-butyl a $-S(CH_2)_2NH_2$), benzotriazol-1-yloxy, tetrazol-5-yltio alebo substituovaný tetrazol-5-yltio (napr. tetrazol-5-yltio substituovaný alkylom, ako je 1-metyl-tetrazol-5-yltio), alkynyl, alkenyl alebo alkyl, pričom tieto alkynylové, alkenylové alebo alkylové skupiny sú prípadne ešte substituované halogénom, $-OR^{10}$ alebo $-COOR^{10}$;

R^3 a R^4 sú rovnaké alebo odlišné a nezávisle predstavujú H, ktorýkoľvek zo substituentov a R^2 , alebo R^3 a R^4 spolu predstavujú nasýtený alebo nenasýtený C_{5-7} kruh kondenzovaný s benzénovým kruhom (Kruh III);

R^5 a R^6 ($y=0$) alebo R^5 , R^6 a R^7 ($y=1$) nezávisle predstavujú H, $-CF_3$, $-COR^{10}$, alkyl alebo aryl, pričom tieto alkylové, arylové skupiny sú prípadne ešte substituované $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_rR^{11}$, $-NR^{10}COOR^{11}$, $-N(R^{10})_2$, $-NO_2$, $-COR^{10}$, $-OCOR^{10}$, $-OCOOR^{11}$, $-COOR^{10}$, $-OPO_3R^{10}$ alebo jedno z R^5 , R^6 a R^7 v kombinácii s R^{40} , ako je definované nižšie, predstavujú $-(CH_2)_r-$, kde r je 1 až 4, pričom táto skupina je prípadne ešte substituovaná nižším alkylom, nižším alkoxykom, $-CF_3$ alebo arylom, alebo R^5 v kombinácii s R^6 alebo R^7 spolu predstavujú $=O$ alebo $=S$;

R^{10} predstavuje H, alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heteroaryl, aryl, aralkyl alebo $-NR^{40}R^{42}$, kde R^{40} a R^{42} nezávisle predstavujú H, aryl, alkyl, aralkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocykloalkyl, heterocykloalkylalkyl, heteroalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, alkenyl a alkynyl;

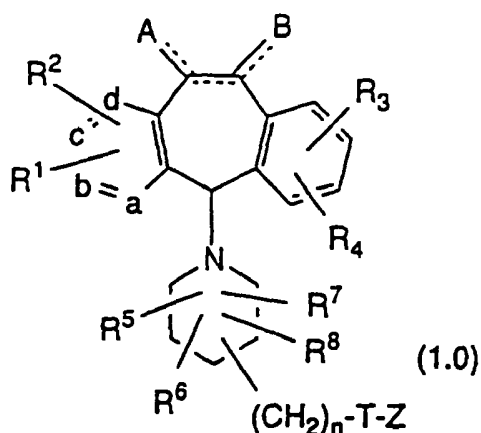
R^{11} predstavuje alkyl alebo aryl;

----- medzi C-5 a C-6 predstavuje prípadnú dvojitú väzbu, takže, pokiaľ je dvojitá väzba prítomná, A a B nezávisle predstavujú $-NO_2$, $-R^{10}$, halogén, $-OR^{11}$, $-OCOOR^{11}$ alebo $-OC(O)R^{10}$ a pokiaľ nie je dvojitá väzba medzi C-5 a C-6 prítomná, A a B nezávisle predstavujú H_2 ; $-(OR^{11})_2$; H a halogén; dihalogén; alkyl a H; $(alkyl)_2$; H a $-OC(O)R^{10}$; H a $-OR^{10}$; $=O$; aryl a H; $=NOR^{10}$ alebo $-O-(CH_2)_p-O-$, kde p je 2, 3 alebo 4; a

y je 0 alebo 1;

n je 0, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6;

T je $-CO-$; $-SO-$; SO_2- alebo $-CR^{30}R^{31}$, kde R^{30} a R^{31} nezávisle predstavujú H, alkyl, aryl, aralkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocykloalkyl alebo heterocykloalkylalkyl;



kde:

jedno z a, b, c a d predstavuje N alebo NR^9 , kde R^9 je O^- , $-\text{CH}_3$ alebo $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$,
kde n je 1 až 3 a zostávajúce z a, b, c a d predstavujú CR^1 alebo CR^2 ; alebo
každé z a, b, c a d je nezávisle volené z CR^1 a CR^2

každé R^1 a R^2 je nezávisle volené z H, halogén, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{11}$
(kde t je 0, 1 alebo 2), $-\text{SCN}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{COOR}^{10}$, $-\text{OCOOR}^{11}$,
 $-\text{CN}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{CONHR}^{10}$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$,
 $-\text{SR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{SR}^{11}\text{N}(\text{R}^{75})_2$, kde každé R^{75} je nezávisle volené z H a $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$,
benzotriazol-1-yloxy, tetrazol-5-yltio alebo substituovaný tetrazol-5-yltio, alkynyl, alkenyl
alebo alkyl, pričom tieto alkynylové, alkenylové alebo alkylové skupiny sú prípadne ešte
substituované halogénom, $-\text{OR}^{10}$ alebo $-\text{COOR}^{10}$;

R^3 a R^4 sú rovnaké alebo odlišné a nezávisle predstavujú H, ktorýkoľvek zo
substituentov R^1 a R^2 , alebo R^3 a R^4 spolu predstavujú nasýtený alebo nenasýtený C_{5-7} kruh
kondenzovaný s benzénovým kruhom (Kruh III);

každé R^5 , R^6 , R^7 a R^8 nezávisle predstavujú H, $-\text{CF}_3$, $-\text{COR}^{10}$, alkyl alebo aryl, pričom
uvedené alkyl a aryl sú prípadne substituované $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$,
 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OCOR}^{10}$, $-\text{OCOOR}^{11}$, $-\text{COOR}^{10}$ alebo $-\text{OPO}_3\text{R}^{10}$, alebo R^5 a R^6
spolu predstavujú $=\text{O}$ alebo $=\text{S}$ a/alebo R^7 a R^8 spolu predstavujú $=\text{O}$ alebo $=\text{S}$;

R^{10} predstavuje H, alkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heteroaryl, aryl, aralkyl alebo
 $-\text{NR}^{40}\text{R}^{42}$, kde R^{40} a R^{42} nezávisle predstavujú H, aryl, alkyl, aralkyl, heteroaryl,
heteroarylalkyl, heterocykloalkyl, heterocykloalkylalkyl, heteroalkyl, cykloalkyl,
cykloalkylalkyl, alkenyl a alkynyl;

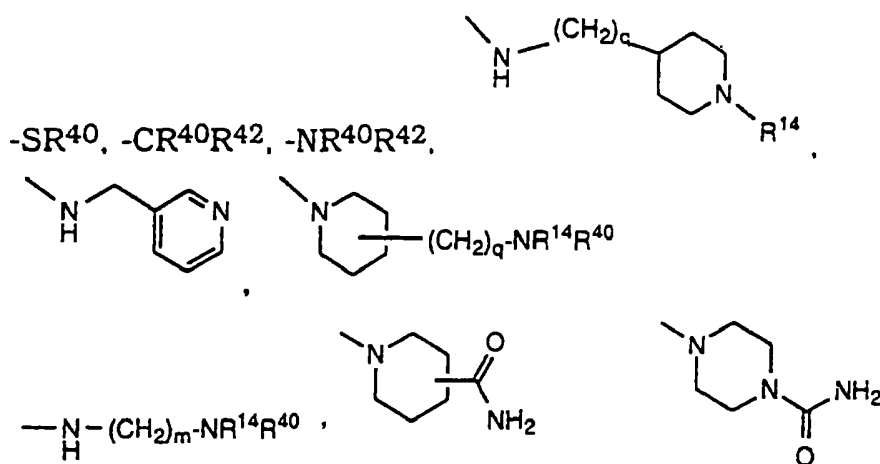
R^{11} predstavuje alkyl alebo aryl;

----- medzi C-5 a C-6 predstavuje prípadnú dvojitú väzbu, takže, pokiaľ je dvojitá väzba prítomná, A a B nezávisle predstavujú $-NO_2$, $-R^{10}$, halogén, $-OR^{11}$, $-OCOOR^{11}$ alebo $-OC(O)R^{10}$ a pokiaľ dvojitá väzba medzi C-5 a C-6 nie je prítomná, A a B nezávisle predstavujú H_2 ; $-(OR^{11})_2$; H a halogén; dihalogén; alkyl a H; $(alkyl)_2$; H a $-OC(O)R^{10}$; H a $-OR^{10}$; $=O$; aryl a H; $=NOR^{10}$ alebo $-O-(CH_2)_p-O-$, kde p je 2, 3 alebo 4; a

n je 0, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6;

T je $-CO-$; $-SO-$; SO_2- alebo $-CR^{30}R^{31}$, kde R^{30} a R^{31} nezávisle predstavujú H, alkyl, aryl, aralkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocykloalkyl alebo heterocykloalkylalkyl; a

Z predstavuje alkyl, aryl, aralkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocykloalkyl, heterocykloalkylalkyl, $-OR^{40}$,

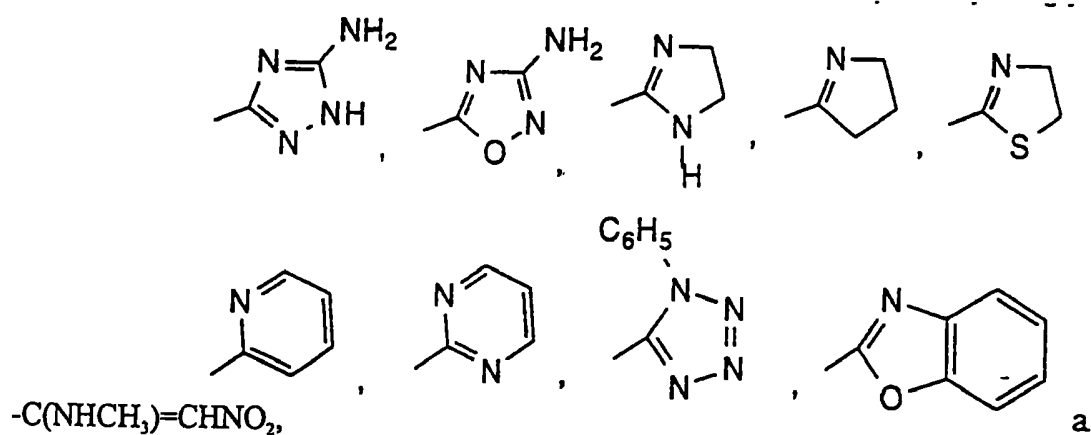


kde n, R^{40} a R^{42} majú vyššie definovaný význam,

m je 2, 3, 4, 5, 6, 7 alebo 8;

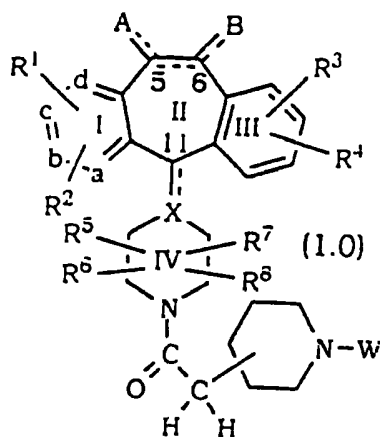
q je 0, 1 alebo 2;

a R^{14} predstavuje H, C_{1-6} alkyl, aralkyl, heteroaryl, acyl, karboxamido, karboxamidoalkyl, kyano, alkoxykarbonyl, aralkyloxykarbonyl, D- a L-aminokyseliny kovalentne viazané cez karboxylovú skupinu, imido, imidamido, sulfamoyl, sulfonyl, dialkylfosfynyl, N-glykozyl,



za predpokladu, že pokiaľ T je -SO-, Z nie je NR⁴⁰R⁴²;
alebo farmaceuticky prijateľné soli alebo solváty týchto zlúčenín.

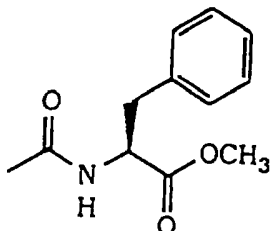
Medzinárodná patentová prihláška č. PCT/US97/15904, podaná 11.9.1997 popisuje zlúčeniny všeobecného vzorca 1.0:



kde:

jedno z a, b, c a d predstavuje N alebo NR⁹, kde R⁹ je O⁻, -CH₃ alebo -(CH₂)_nCO₂H, kde n je 1 až 3 a zostávajúce z a, b, c a d predstavujú CR¹ alebo CR²; alebo každé z a, b, c a d je nezávisle volené z CR¹ a CR²

každé R^1 a každé R^2 sú nezávisle volené z H, halogén, $-CF_3$, $-OR^{10}$ (napr. $-OCH_3$), $-COR^{10}$, $-SR^{10}$ (napr. $-SCH_3$ a $-SCH_2C_6H_5$), $-S(O)_tR^{11}$ (kde t je 0, 1 alebo 2, napr. $-SOCH_3$ a $-SO_2CH_3$), $-SCN$, $-N(R^{10})_2$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{10}$, $-COOR^{10}$, $-OCOOR^{11}$, $-CN$, $-NHC(O)R^{10}$, $-NH SO_2R^{10}$, $-CONHR^{10}$, $-CONHCH_2CH_2OH$, $-NR^{10}COOR^{11}$,



$-SR^{11}C(O)OR^{11}$ (napr. $-SCH_2COOCH_3$), $-SR^{11}N(R^{75})_2$, kde každé R^{75} je nezávisle volené z H a $-C(O)OR^{11}$ (napr. $-S(CH_2)_2NHC(O)O$ -t-butyl a $-S(CH_2)_2NH_2$), benzotriazol-1-yloxy, tetrazol-5-yltio, alebo substituovaný tetrazol-5-yltio (napr. tetrazol-5-yltio substituovaný alkylom, ako 1-metyl-tetrazol-5-yltio), alkinyl, alkenyl alebo alkyl, pričom tieto alkylové alebo alkenylové skupiny sú ďalej prípadne substituované halogénom, $-OR^{10}$ alebo $-COOR^{10}$;

R^3 a R^4 sú rovnaké alebo odlišné a nezávisle predstavujú H, ktorýkoľvek zo substituentov R^1 a R^2 , alebo R^3 a R^4 spolu predstavujú nasýtený alebo nenasýtený C_{5-7} kruh kondenzovaný s benzénovým kruhom (Kruh III);

každé R^5 , R^6 , R^7 a R^8 nezávisle predstavuje H, $-CF_3$, $-COR^{10}$, alkyl alebo aryl, pričom uvedené alkyl a aryl sú prípadne substituované $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_tR^{11}$, $-NR^{10}COOR^{11}$, $-N(R^{10})_2$, $-NO_2$, $-COR^{10}$, $-OCOR^{10}$, $-OCOOR^{11}$, $-COOR^{10}$ alebo $-OPO_3R^{10}$, alebo R^5 a R^6 spolu predstavujú $=O$ alebo $=S$ a/alebo R^7 a R^8 spolu predstavujú $=O$ alebo $=S$;

R^{10} predstavuje H, alkyl, aryl alebo aralkyl (napr. benzyl);

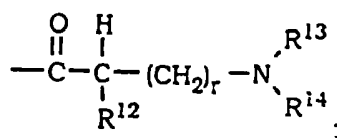
R^{11} predstavuje alkyl alebo aryl;

X predstavuje N, CH alebo C, pričom z C prípadne vychádza dvojité väzba na C-11;

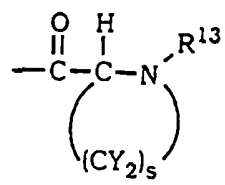
----- medzi C-5 a C-6 predstavuje prípadnú dvojité väzbu, takže pokiaľ je dvojité väzba prítomná, A a B nezávisle predstavujú $-R^{10}$, halogén, $-OR^{11}$, $-OCOOR^{11}$ alebo $-OC(O)R^{10}$ a pokiaľ dvojité väzba medzi C-5 a C-6 nie je prítomná, A a B nezávisle predstavujú H_2 ; $-(OR^{11})_2$; H a halogén; dihalogén; alkyl a H; (alkyl) $_2$; H a $-OC(O)R^{10}$; H a $-OR^{10}$; $=O$, aryl a H; $=NOR^{10}$ alebo $-O-(CH_2)_p-O-$, kde p je 2, 3 alebo 4, a

W predstavuje skupinu volenú zo skupiny zahrňujúcej:

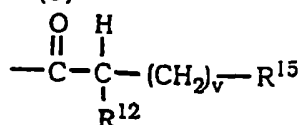
(1)



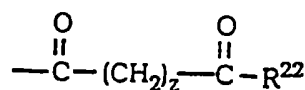
(2)



(3)



(4)



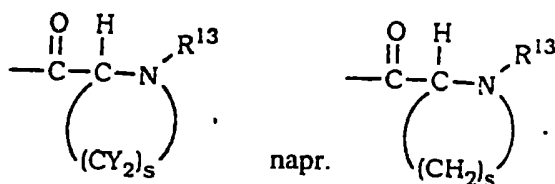
kde:

R^{12} je volené zo skupiny zahrňujúcej: (a) H; (b) alkyl; (c) aralkyl (napr. benzyl); a (d) heteroarylalkyl (heteroaralkyl)(napr. $-\text{CH}_2$ -imidazolyl);

R^{13} a R^{14} sú nezávisle volené zo skupiny zahrňujúcej (a) H; (b) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$, kde R^{16} predstavuje alkyl, aralkyl a heteroaralkyl; (c) $-\text{SO}_2\text{R}^{17}$, kde R^{17} je volené zo skupiny zahrňujúcej: NH_2 , $-\text{N}(\text{alkyl})_2$, kde oba alkyly sú rovnaké alebo odlišné (napr. $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, alkyl (napr. C_{1-6} alkyl ako metyl), aryl, aralkyl, heteroaryl a heteroaralkyl; (d) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, kde R^{18} je volené zo skupiny zahrňujúcej: aryl (napr. benzyl), aralkyl, heteroaryl a heteroaralkyl; (e) C_{1-6} alkyl; (f) alkaryl a (g) C_{3-6} cykloalkyl;

r je 0, 1 alebo 2;

s predstavuje 1, 2, 3, 4 alebo 5 (výhodne 3 alebo 4) a každé Y v každej skupine $-\text{CY}_2-$ je nezávisle volené z H alebo $-\text{OH}$ za predpokladu, že oba substituenty Y v skupine $-\text{CY}_2-$ nie sú súčasne $-\text{OH}$, a za predpokladu, že pre skupinu $-\text{CY}_2-$ v polohe alfa k dusíku predstavujú oba substituenty Y H, t.j. že skupina $-\text{CY}_2-$ predstavuje $-\text{CH}_2-$, takže skupina



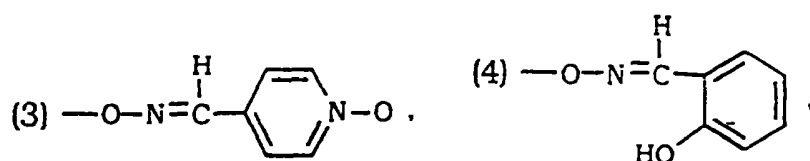
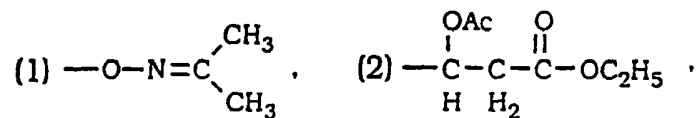
vytvára 3-, 4-, 5-, 6- alebo 7- (výhodne 5- alebo 6-)členný heterocyklus (napr. piperidyl alebo pyrrolidinyl);

v je 0, 1 alebo 2;

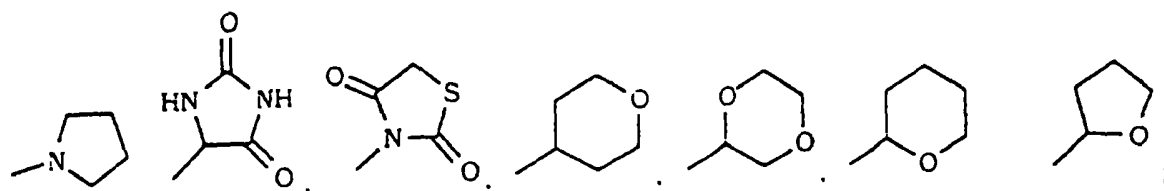
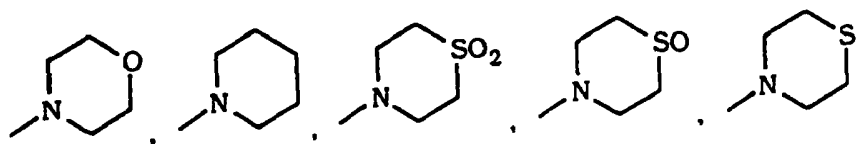
R^{15} je volené zo skupiny zahrňujúcej:

(a) heteroaryl (napr. imidazolyl);

(b) skupiny volené z



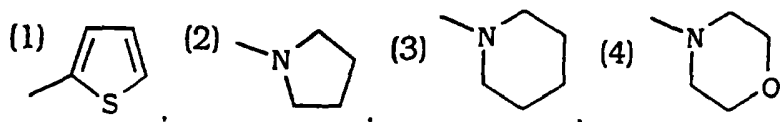
(c) heterocykloalkyl volený zo skupiny zahrňujúcej:



z je 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5, kde každá skupina $\text{---CH}_2\text{---}$ je prípadne substituovaná ---OH , t.j. každé H

v každej skupine $-\text{CH}_2-$ je prípadne nahradené $-\text{OH}$ a substitúcia na jednej skupine je nezávislá na substitúcii na ľubovoľnej ďalšej $-\text{CH}_2-$ skupine, obvykle je však $-\text{CH}_2-$ nesubstituovaná;

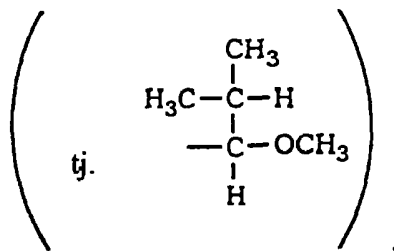
R^{22} predstavuje skupinu volenú z:



(5) alkyl (napr. $-\text{CH}_3$),

(6) $-\text{OR}^{23}$, kde R^{23} je volené zo skupiny alkyl, aryl a H, a

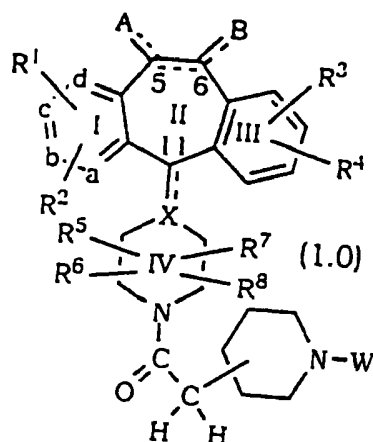
(7) $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, kde každé R^{24} a R^{25} je nezávisle volené zo skupiny zahrňujúcej $-\text{NH}_2$, alkoxy (napr. $-\text{OCH}_3$), $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ (t.j. $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$



alkyl, aryl, H, aralkyl a heteroaralkyl; R^{24} a R^{25} spolu tvoria uhlíkatý reťazec obsahujúci 4 alebo 5 ($-\text{CH}_2-$) skupín, takže spolu s dusíkom, ku ktorému sú viazané, tvoria 5- alebo 6-členný heterocyklus;

alebo farmaceuticky prijateľné soli alebo solváty týchto zlúčenín.

Medzinárodná patentová prihláška č. PCT/US97/15905, podaná 11.9.1997 popisuje zlúčeniny všeobecného vzorca 1.0:

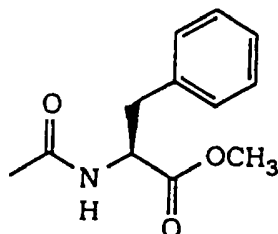


kde:

jedno z a, b, c a d predstavuje N alebo NR^9 , kde R^9 je O^- , $-\text{CH}_3$ alebo $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$, kde n je 1 až 3 a zostávajúce z a, b, c a d predstavujú CR^1 alebo CR^2 ; alebo

každé z a, b, c a d je nezávisle volené z CR^1 a CR^2

každé R^1 a každé R^2 sú nezávisle volené z: H, halogén, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}^{10}$ (napr. $-\text{OCH}_3$), $-\text{COR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, (napr. $-\text{SCH}_3$ a $-\text{SCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{11}$, (kde t je 0, 1 alebo 2, napr. $-\text{SOCH}_3$ a $-\text{SO}_2\text{CH}_3$), $-\text{SCN}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{COOR}^{10}$, $-\text{OCOOR}^{11}$, $-\text{CN}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{CONHR}^{10}$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$,



$-\text{SR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ (napr. $-\text{SCH}_2\text{COOCH}_3$), $-\text{SR}^{11}\text{N}(\text{R}^{75})_2$, kde každé R^{75} je nezávisle volené z H a $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ (napr. $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}-t\text{-butyl}$ a $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$), benzotriazol-1-yloxy, tetrazol-5-yltio alebo substituovaný tetrazol-5-yltio (napr. tetrazol-5-yltio substituovaný alkylom ako 1-metyl-tetrazol-5-yltio), alkynyl, alkenyl alebo alkyl, pričom tieto alkylové alebo alkenylové skupiny sú ďalej prípadne substituované halogénom, $-\text{OR}^{10}$ alebo $-\text{COOR}^{10}$;

R^3 a R^4 sú rovnaké alebo odlišné a nezávisle predstavujú H, ktorýkoľvek zo substituentov R^1 a R^2 , alebo R^3 a R^4 spolu predstavujú nasýtený alebo nenasýtený C_{5-7} kruh kondenzovaný s benzénovým kruhom (Kruh III);

každé R^5 , R^6 , R^7 a R^8 nezávisle predstavuje H, $-CF_3$, $-COR^{10}$, alkyl alebo aryl, pričom uvedený alkyl a aryl sú prípadne substituované $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(O)_tR^{11}$, $-NR^{10}COOR^{11}$, $-N(R^{10})_2$, $-NO_2$, $-COR^{10}$, $-OCOR^{10}$, $-OCOOR^{11}$, $-COOR^{10}$ alebo $-OPO_3R^{10}$, alebo R^5 a R^6 spolu predstavujú $=O$ alebo $=S$ a/alebo R^7 a R^8 spolu predstavujú $=O$ alebo $=S$;

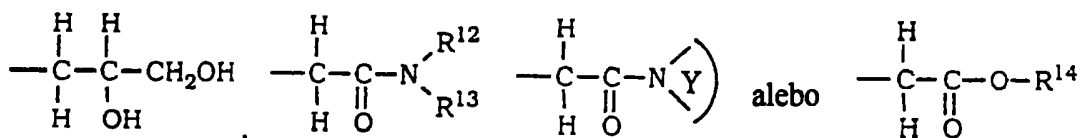
R^{10} predstavuje H, alkyl, aryl alebo aralkyl (napr. benzyl);

R^{11} predstavuje alkyl alebo aryl;

X predstavuje N, CH alebo C, pričom z C prípadne vychádza dvojité väzba (vyznačená čiarkovane) na C-11;

----- medzi C-5 a C-6 predstavuje prípadnú dvojité väzbu, takže pokiaľ je dvojité väzba prítomná, A a B nezávisle predstavujú $-R^{10}$, halogén, $-OR^{11}$, $-OCOOR^{11}$ alebo $-OC(O)R^{10}$ a pokiaľ dvojité väzba medzi C-5 a C-6 nie je prítomná, A a B nezávisle predstavujú H_2 , $-(OR^{11})_2$, H a halogén; dihalogén; alkyl a H; $(alkyl)_2$; H a $-OC(O)R^{10}$; H a $-OR^{10}$; $=O$; aryl a H; $=NOR^{10}$ alebo $-O-(CH_2)_p-O-$, kde p je 2, 3 alebo 4; a

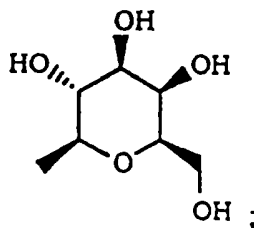
W predstavuje skupinu volenú zo skupiny zahrňujúcej:



kde:

R^{12} je volené zo skupiny zahrňujúcej: (1) H; (2) alkyl (napr. metyl a etyl); (3) aryl; (4) arylalkyl (aralkyl);

R^{13} je volené zo skupiny zahrňujúcej: (1) H; (2) alkyl (napr. metyl a etyl); (3) alkoxy (napr. metoxy); (4) heterocykloalkyl, napr. (a) tetrahydropyranyl a (b) substituovaný tetrahydropyranyl, ktorého substituenty sú volené z hydroxy a hydroxyalkyl (napr. hydroxymetyl), napr. D-galaktozyl, t.j.

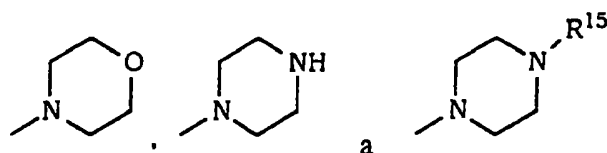


(5) aryl; a (6) aralkyl, napr. benzyl;

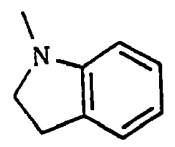
R^{14} je volené zo skupiny zahrňujúcej: (1) H; (2) alkyl (napr. $-C(CH_3)_3$); (3) aryl; (4) heteroaryl



predstavuje heterocykloalkyl, kde Y je zbytok kruhu obsahujúci atómy uhlíka a prípadne heteroatóm pochádzajúci zo skupiny NH, NR^{15} , O a S, tento zbytok prípadne zahrňuje prikondenzovaný arylový kruh (napr. fenyl); obvykle heterocykloalkyl obsahuje 4 až 5 atómov uhlíka, častejšie 4, napr.:



príklady heterocykloalkylového kruhu s prikondenzovaným zbytkom Y zahrňujú:

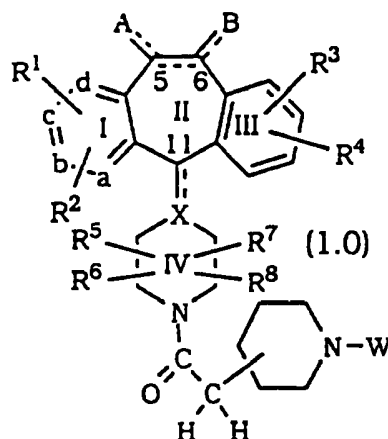


R^{15} predstavuje $-C(O)OR^{16}$, a

R^{16} predstavuje alkyl, výhodne $-C(CH_3)_3$;

alebo farmaceuticky prijateľné soli alebo solváty týchto zlúčenín.

Medzinárodná patentová prihláška č. PCT/US97/15906, podaná 11.9.1997 popisuje zlúčeniny všeobecného vzorca 1.0:

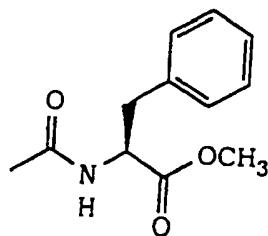


kde:

jedno z a, b, c a d predstavuje N alebo NR^9 , kde R^9 je O^- , $-\text{CH}_3$ alebo $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$, kde n je 1 až 3 a zostávajúce z a, b, c a d predstavujú CR^1 alebo CR^2 ; alebo

každé z a, b, c a d je nezávisle volené z CR^1 a CR^2

každé R^1 a každé R^2 je nezávisle volené z: H, halogén, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}^{10}$ (napr. $-\text{OCH}_3$), $-\text{COR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, (napr. $-\text{SCH}_3$ a $-\text{SCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{11}$, (kde t je 0, 1 alebo 2, napr. $-\text{SOCH}_3$ a $-\text{SO}_2\text{CH}_3$), $-\text{SCN}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{COOR}^{10}$, $-\text{OCOOR}^{11}$, $-\text{CN}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{CONHR}^{10}$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$,



$-\text{SR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, (napr. $-\text{SCH}_2\text{COOCH}_3$), $-\text{SR}^{11}\text{N}(\text{R}^{75})_2$, kde každé R^{75} je nezávisle volené z H a $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ (napr. $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}-t\text{-butyl}$ a $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$), benzotriazol-1-yloxy, tetrazol-5-yltio alebo substituovaný tetrazol-5-yltio (napr. tetrazol-5-yltio substituovaný alkylom ako 1-metyl-tetrazol-5-yltio), alkynyl, alkenyl alebo alkyl, pričom tieto alkylové alebo alkenylové skupiny sú ďalej prípadne substituované halogénom, $-\text{OR}^{10}$ alebo $-\text{COOR}^{10}$;

R^3 a R^4 sú rovnaké alebo odlišné a nezávisle predstavujú H, ktorýkoľvek zo substituentov R^1 a R^2 , alebo R^3 a R^4 spolu predstavujú nasýtený alebo nenasýtený C_{5-7} kruh kondenzovaný s benzénovým kruhom (Kruh III);

každé R^5 , R^6 , R^7 a R^8 nezávisle predstavuje H, $-\text{CF}_3$, $-\text{COR}^{10}$, alkyl alebo aryl, pričom uvedený alkyl a aryl sú prípadne substituované $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$,

$-N(R^{10})_2$, $-NO_2$, $-COR^{10}$, $-OCOR^{10}$, $-OCOOR^{11}$, $-COOR^{10}$ alebo $-OPO_3R^{10}$, alebo R^5 a R^6 spolu predstavujú $=O$ alebo $=S$ a/alebo R^7 a R^8 spolu predstavujú $=O$ alebo $=S$;

R^{10} predstavuje H, alkyl, aryl alebo aralkyl (napr. benzyl);

R^{11} predstavuje alkyl alebo aryl;

X predstavuje N, CH alebo C, pričom z C prípadne vychádza dvojité väzba (vyznačená čiarkovane) na C-11;

----- medzi C-5 a C-6 predstavuje prípadnú dvojité väzbu, takže pokiaľ je dvojité väzba prítomná, A a B nezávisle predstavujú $-R^{10}$, halogén, $-OR^{11}$, $-OCOOR^{11}$ alebo $-OC(O)R^{10}$ a pokiaľ dvojité väzba medzi C-5 a C-6 nie je prítomná, A a B nezávisle predstavujú H_2 , $-(OR^{11})_2$, H a halogén; dihalogén; alkyl a H; $(alkyl)_2$; H a $-OC(O)R^{10}$; H a $-OR^{10}$; $=O$; aryl a H; $=NOR^{10}$ alebo $-O-(CH_2)_p-O-$, kde p je 2, 3 alebo 4; a

W predstavuje skupinu volenú z: $-SO_2R^{12}$ alebo $-P(O)R^{13}R^{14}$;

R^{12} je volené zo skupiny zahrňujúcej:

(1) alkyl, napr. metyl, etyl a propyl (ako n-propyl a izo-propyl);

(2) aralkyl, napr. benzyl;

(3) cykloalkyl;

(4) aryl, napr. fenyl;

(5) heteroaryl, napr. pyridyl, tienyl a imidazolyl (napr. 4- alebo 5-imidazolyl);

(6) substituovaný heteroaryl, kde príslušný heteroaryl má vyššie definovaný význam a substituenty sú volené a (a) heteroaryl (napr. pyridyl a imidazolyl), (b) alkyl (napr. metyl), (c) aryl (napr. fenyl), (d) aralkyl (napr. benzyl), (e) $-OR^{10}$ a (f) $N(R^{10})_2$;

(7) gáfor, napr.



(8) $-NR^{15}R^{16}$, kde R^{15} a R^{16} sú nezávisle volené zo skupiny zahrňujúcej (a) H, (b) alkyl (napr. metyl), (c) aryl (napr. fenyl), (d) aralkyl (napr. benzyl), (e) heteroaryl (napr. pyridyl) a (f) heterocykloalkyl (napr. piperidiny) a výhodne sú R^{15} a R^{16} rovnaké; a

R^{13} a R^{14} sú nezávisle volené zo skupiny zahrňujúcej:

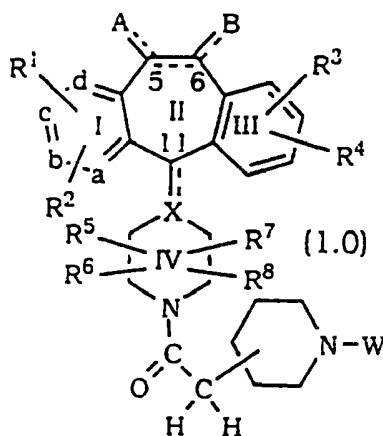
(1) H;

- (2) alkyl, napr. metyl;
- (3) aryl, napr. fenyl;
- (4) aralkyl, napr. benzyl; a
- (5) $-OR^{13}$, kde R^{13} má vyššie definovaný význam;

R^{13} a R^{14} sú výhodne rovnaké;

alebo farmaceuticky prijateľné soli alebo solváty týchto zlúčenín.

Medzinárodná patentová prihláška č. PCT/US97/15907, podaná 11.9.1997 popisuje zlúčeniny všeobecného vzorca 1.0:

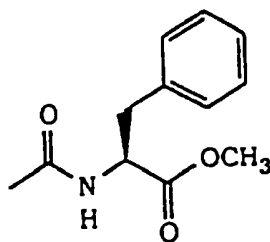


kde:

jedno z a, b, c a d predstavuje N alebo NR^9 , kde R^9 je O^- , $-CH_3$ alebo $-(CH_2)_nCO_2H$, kde n je 1 až 3 a zostávajúce z a, b, c a d predstavujú CR^1 alebo CR^2 ; alebo

každé z a, b, c a d je nezávisle volené z CR^1 a CR^2

každé R^1 a každé R^2 sú nezávisle volené z: H, halogén, $-CF_3$, $-OR^{10}$ (napr. $-OCH_3$), $-COR^{10}$, $-SR^{10}$, (napr. $-SCH_3$ a $-SCH_2C_6H_5$), $-S(O)_tR^{11}$, (kde t je 0, 1 alebo 2, napr. $-SOCH_3$ a $-SO_2CH_3$), $-SCN$, $-N(R^{10})_2$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{10}$, $-COOR^{10}$, $-OCOOR^{11}$, $-CN$, $-NHC(O)R^{10}$, $-NHSO_2R^{10}$, $-CONHR^{10}$, $-CONHC_2H_4OH$, $-NR^{10}COOR^{11}$.



$-\text{SR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, (napr. $-\text{SCH}_2\text{COOCH}_3$), $-\text{SR}^{11}\text{N}(\text{R}^{75})_2$, kde každé R^{75} je nezávisle volené z H a $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ (napr. $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{O-t-butyl}$ a $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$), benzotriazol-1-yloxy, tetrazol-5-yltio alebo substituovaný tetrazol-5-yltio (napr. tetrazol-5-yltio substituovaný alkylom ako 1-metyl-tetrazol-5-yltio), alkynyl, alkenyl alebo alkyl, pričom tieto alkylové alebo alkenylové skupiny sú ďalej prípadne substituované halogénom, $-\text{OR}^{10}$ alebo $-\text{COOR}^{10}$;

R^3 a R^4 sú rovnaké alebo odlišné a nezávisle predstavujú H, ktorýkoľvek zo substituentov R^1 a R^2 , alebo R^3 a R^4 spolu predstavujú nasýtený alebo nenasýtený C_{5-7} kruh kondenzovaný s benzénovým kruhom (Kruh III);

každé R^5 , R^6 , R^7 a R^8 nezávisle predstavuje H, $-\text{CF}_3$, $-\text{COR}^{10}$, alkyl alebo aryl, pričom uvedený alkyl a aryl sú prípadne substituované $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OCOR}^{10}$, $-\text{OCOOR}^{11}$, $-\text{COOR}^{10}$ alebo $-\text{OPO}_3\text{R}^{10}$, alebo R^5 a R^6 spolu predstavujú $=\text{O}$ alebo $=\text{S}$ a/alebo R^7 a R^8 spolu predstavujú $=\text{O}$ alebo $=\text{S}$;

R^{10} predstavuje H, alkyl, aryl alebo aralkyl (napr. benzyl);

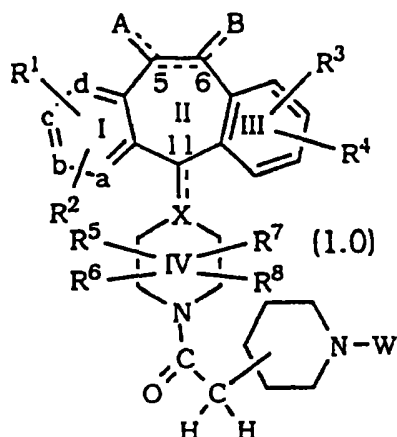
R^{11} predstavuje alkyl alebo aryl;

X predstavuje N, CH alebo C, pričom z C prípadne vychádza dvojité väzby (vyznačená čiarkovane) na C-11;

----- medzi C-5 a C-6 predstavuje prípadnú dvojitú väzbu, takže pokiaľ je dvojitá väzba prítomná, A a B nezávisle predstavujú $-\text{R}^{10}$, halogén, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{OCOOR}^{11}$ alebo $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ a pokiaľ dvojitá väzba medzi C-5 a C-6 nie je prítomná, A a B nezávisle predstavujú H_2 , $-(\text{OR}^{11})_2$, H a halogén; dihalogén; alkyl a H; $(\text{alkyl})_2$; H a $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$; H a $-\text{OR}^{10}$; $=\text{O}$; aryl a H; $=\text{NOR}^{10}$ alebo $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-$, kde p je 2, 3 alebo 4; a

W predstavuje heteroaryl, aryl, heterocykloalkyl alebo cykloalkyl; alebo farmaceuticky prijateľné soli alebo solváty týchto zlúčenín.

Medzinárodná patentová prihláška č. PCT/US97/19976, podaná 11.9.1997 popisuje zlúčeniny všeobecného vzorca I.0:

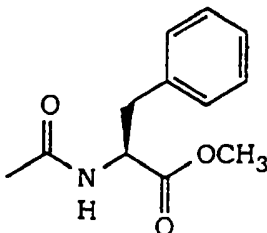


kde:

jedno z a, b, c a d predstavuje N alebo NR^9 , kde R^9 je O^- , $-\text{CH}_3$ alebo $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$, kde n je 1 až 3 a zostávajúce z a, b, c a d predstavujú CR^1 alebo CR^2 ; alebo

každé z a, b, c a d je nezávisle volené z CR^1 a CR^2

každé R^1 a každé R^2 sú nezávisle volené z: H, halogén, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}^{10}$ (napr. $-\text{OCH}_3$), $-\text{COR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, (napr. $-\text{SCH}_3$ a $-\text{SCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{11}$, (kde t je 0, 1 alebo 2, napr. $-\text{SOCH}_3$ a $-\text{SO}_2\text{CH}_3$), $-\text{SCN}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{COOR}^{10}$, $-\text{OCOOR}^{11}$, $-\text{CN}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{CONHR}^{10}$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$,



$-\text{SR}^{11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, (napr. $-\text{SCH}_2\text{COOCH}_3$), $-\text{SR}^{11}\text{N}(\text{R}^{75})_2$, kde každé R^{75} je nezávisle volené z H a $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ (napr. $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{O}-t\text{-butyl}$ a $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$), benzotriazol-1-yloxy, tetrazol-5-yltio alebo substituovaný tetrazol-5-yltio (napr. tetrazol-5-yltio substituovaný alkylom ako 1-metyl-tetrazol-5-yltio), alkynyl, alkenyl alebo alkyl, pričom tieto alkylové alebo alkenylové skupiny sú ďalej prípadne substituované halogénom, $-\text{OR}^{10}$ alebo $-\text{COOR}^{10}$;

R^3 a R^4 sú rovnaké alebo odlišné a nezávisle predstavujú H, ktorýkoľvek zo substituentov R^1 a R^2 , alebo R^3 a R^4 spolu predstavujú nasýtený alebo nenasýtený C_{5-7} kruh kondenzovaný s benzénovým kruhom (Kruh III);

každé R^5 , R^6 , R^7 a R^8 nezávisle predstavuje H, $-\text{CF}_3$, $-\text{COR}^{10}$, alkyl alebo aryl, pričom uvedené alkyl a aryl sú prípadne substituované $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{11}$, $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{OCOR}^{10}$, $-\text{OCOOR}^{11}$, $-\text{COOR}^{10}$ alebo $-\text{OPO}_3\text{R}^{10}$, alebo R^5 a R^6 spolu predstavujú $=\text{O}$ alebo $=\text{S}$ a/alebo R^7 a R^8 spolu predstavujú $=\text{O}$ alebo $=\text{S}$;

R^{10} predstavuje H, alkyl, aryl alebo aralkyl (napr. benzyl);

R^{11} predstavuje alkyl alebo aryl;

X predstavuje N, CH alebo C, pričom z C prípadne vychádza dvojité väzba (vyznačená čiarkovane) na C-11;

----- medzi C-5 a C-6 predstavuje prípadnú dvojitú väzbu tak, že pokiaľ je dvojitá väzba prítomná, A a B nezávisle predstavujú $-\text{R}^{10}$, halogén, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{OCOOR}^{11}$ alebo $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$ a pokiaľ dvojitá väzba medzi C-5 a C-6 nie je prítomná, A a B nezávisle predstavujú H_2 ; $-(\text{OR}^{11})_2$; H a halogén; dihalogén; alkyl a H; $(\text{alkyl})_2$; H a $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$; H a $-\text{OR}^{10}$; $=\text{O}$; aryl a H; $=\text{NOR}^{10}$ alebo $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-$, kde p je 2, 3 alebo 4; a

W predstavuje skupinu volenú z:

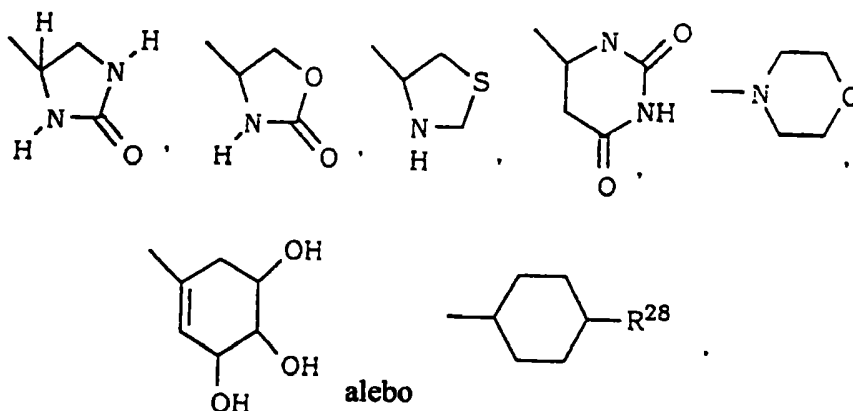
- (1) kyano (t.j. $-\text{CN}$);
- (2) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, kde R^{12} je volené z:

(a) heteroaryl, napr. pyridyl (napr. 3-pyridyl), indolyl (napr. 2-indolyl), pyrrolyl (napr. 2-pyrrolyl) a N-substituovaný pyrrolyl (napr. N-alkylpyrrolyl, ako N-alkylpyrrol-2-yl, ako je N-metylpyrrol-2-yl);

(b) H;

(c) alkyl (napr. $-\text{CH}_3$); alebo

(d) substituent všeobecného vzorca:



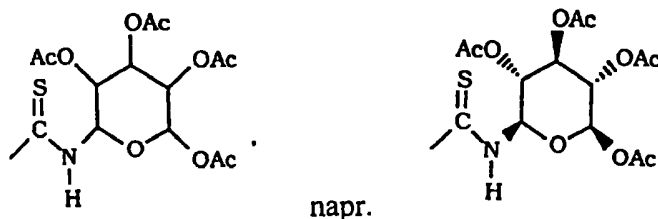
kde R^{28} je volené z $-\text{OC(O)}R^{29}$, $-\text{OH}$, $-\text{OC(O)NHC(O)CCl}_3$ alebo $-\text{OC(O)NH}_2$, kde R^{29} je alkyl (napr. $-\text{CH}_3$);

(3) imidátová skupina všeobecného vzorca $-\text{C(OR}^{14})=\text{NR}^{13}$, kde R^{13} je volené zo skupiny zahrňujúcej (a) H, (b) CN, (c) $-\text{SO}_2$ -alkyl (napr. $-\text{SO}_2\text{CH}_3$), (d) $-\text{C(O)}$ -aryl (napr. $-\text{C(O)C}_6\text{H}_5$), (e) $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{14}$ (napr. $-\text{SO}_2\text{NH}_2$), (f) $-\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{15}$ (napr. $-\text{C(O)NH}_2$), (g) $-\text{OR}^{10}$ (napr. $-\text{OH}$ a $-\text{OCH}_3$) a (h) $-\text{C(O)NR}^{10}\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{15}$ (napr. C(O)NHC(O)NH_2); R^{14} je aryl; R^{10} a R^{15} sú nezávisle volené zo skupiny zahrňujúcej H, alkyl, aryl a aralkyl;

(4) imidamidová (amidínová) skupina všeobecného vzorca $-\text{C(NR}^{10}\text{R}^{16})=\text{NR}^{13}$, kde R^{13} je volené zo skupiny zahrňujúcej (a) H, (b) CN, (c) $-\text{SO}_2$ -alkyl (napr. $-\text{SO}_2\text{CH}_3$), (d) $-\text{C(O)}$ -aryl (napr. $-\text{C(O)C}_6\text{H}_5$), (e) $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{14}$ (napr. $-\text{SO}_2\text{NH}_2$), (f) $-\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{15}$ (napr. $-\text{C(O)NH}_2$), R^{16} je volené zo skupiny zahrňujúcej alkyl, aryl, aralkyl, cykloalkyl, heteroaryl, heteroaralkyl alebo heterocykloalkyl; R^{10} a R^{15} majú vyššie definovaný význam; a R^{10} a R^{16} sú nezávisle volené z vyššie definovaných skupín;

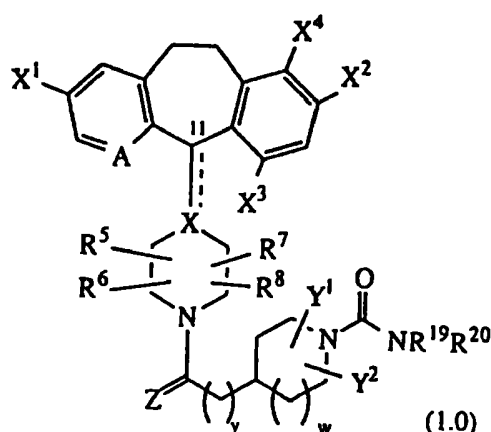
(5) 1-amino-2-nitroetylénové deriváty všeobecného vzorca $-\text{C(NHR}^{10})=\text{CHNO}_2$, kde R^{10} má vyššie definovaný význam; a

(6) substituent vzorca:



alebo farmaceuticky prijateľné soli alebo solváty týchto zlúčenín.

US prihláška por. č. 08/877049, podaná 17.6.1997 popisuje zlúčeniny všeobecného vzorca 1.0:



kde:

A predstavuje N alebo N-oxid;

X predstavuje N, CH alebo C, a to tak, že ak X je N alebo CH, je C-11 viazaný jednoduchou väzbou, ako je naznačené plnou čiarou; a ak X je C, je C-11 viazaný dvojitou väzbou, ako je naznačené plnou a prerušovanou čiarou;

X^1 a X^2 sú nezávisle volené z: bróm, chlór a

X^3 a X^4 sú nezávisle volené z: H, bróm, chlór za predpokladu, že aspoň jedno X^3 a X^4 je H;

Y^1 a Y^2 sú nezávisle volené z H a alkyl;

Z je =O alebo =S;

každé R^5 , R^6 , R^7 a R^8 nezávisle predstavujú H, CF_3 , $-COR^{10}$, alkyl alebo aryl; alebo R^5 a R^6 spolu predstavujú =O alebo =S a/alebo R^7 a R^8 spolu predstavujú =O alebo =S;

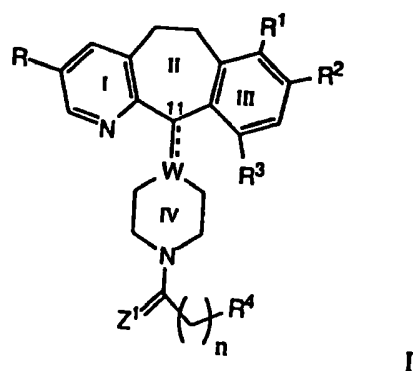
R^{10} , R^{19} a R^{20} nezávisle predstavujú H, alkyl, alkoxy, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroarylaryl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heterocykloalkyl a heterocykloalkylalkyl za predpokladu, že R^{19} a R^{20} nie sú súčasne H;

v je 0, 1, 2 alebo 3; a

w je 0 alebo 1

alebo farmaceuticky prijateľné soli alebo solváty týchto zlúčenín.

US prihláška por.č. 08/877366, podaná 17.6.1997 popisuje zlúčeniny všeobecného vzorca I:



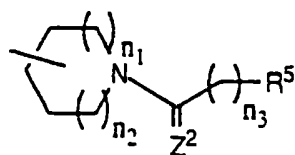
kde:

R a R^2 sú nezávisle volené z halogénov;

R^1 a R^3 sú nezávisle volené zo skupiny zahrňujúcej H a halogén za predpokladu, že aspoň jedno z R^1 a R^3 je H;

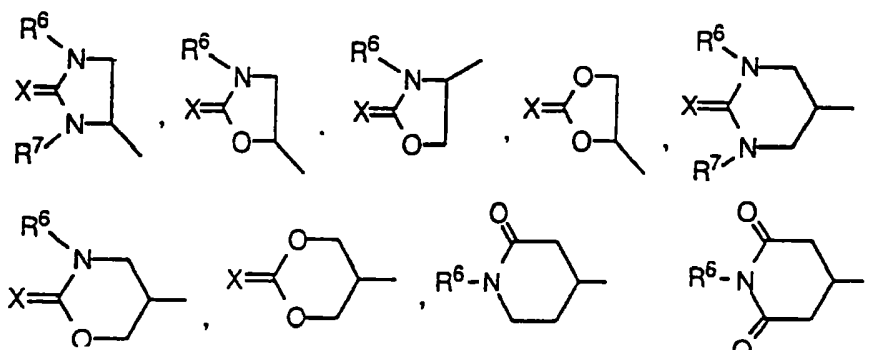
W je N, CH alebo C, pokiaľ je v polohe C-11 prítomná dvojitá väzba;

R^4 je



nebo R^5 ;

R^5 je



R^6 a R^7 sú nezávisle volené zo skupiny H, alkyl, substituovaný alkyl, acyl, aryl, aralkyl, heterocykloalkyl a heteroaryl;

X je =O alebo =S;

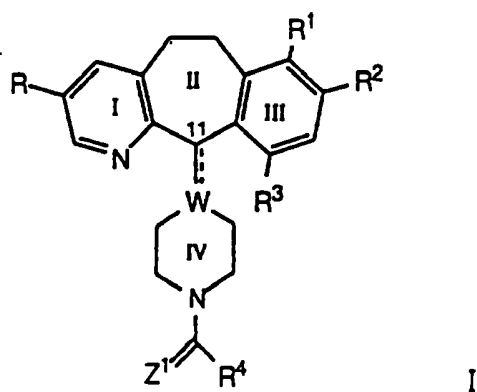
Z^1 a Z^2 sú nezávisle =O alebo =S;

n a n_3 sú nezávisle 0, 1 alebo 2; a

n_1 a n_2 sú nezávisle 0 alebo 1;

alebo N-oxid alebo farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát tejto zlúčeniny.

US prihláška por.č. 08/877399, podaná 17.6.1997 popisuje zlúčeniny všeobecného vzorca I:

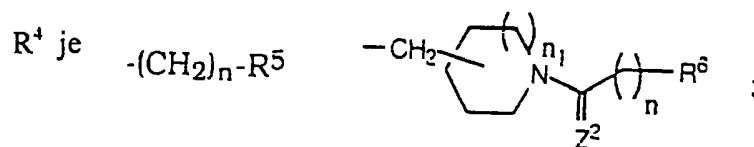


kde:

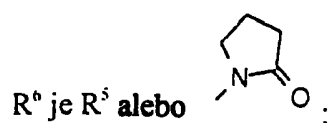
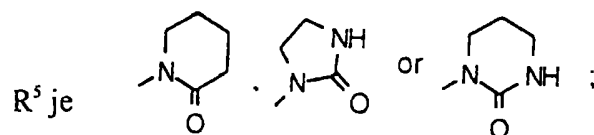
R a R^2 sú nezávisle volené z halogénov;

R^1 a R^3 sú nezávisle volené zo skupiny zahrňujúcej H a halogén za predpokladu, že aspoň jedno z R^1 a R^3 je H;

W je N, CH alebo C, pokiaľ je v polohe C-11 prítomná dvojité väzba;



alebo



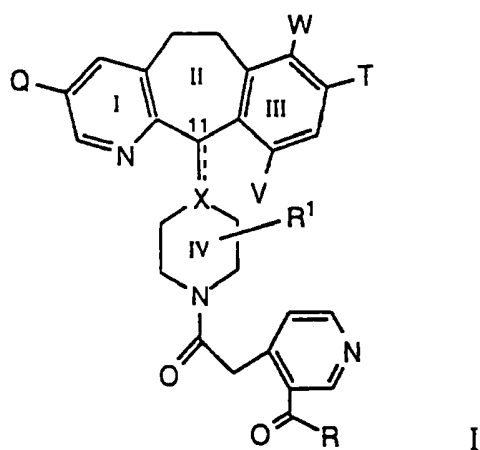
Z^1 a Z^2 sú nezávisle =O alebo =S;

n je 1 až 6; a

n_1 je 0 alebo 1;

alebo N-oxid alebo farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát tejto zlúčeniny.

US prihláška por.č. 08/877336, podaná 17.6.1997 popisuje zlúčeniny všeobecného vzorca I:



kde:

Q a T sú nezávisle volené z halogénov;

W a V sú nezávisle volené z: H a halogén za predpokladu, že aspoň jedno z W a V je H;

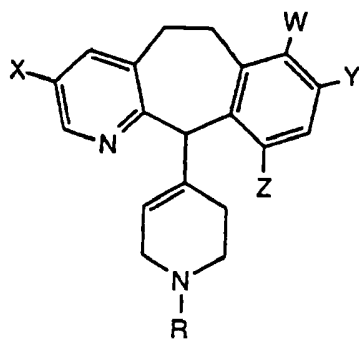
R^1 je H alebo alkyl;

X je N, CH alebo C, pokiaľ je v polohe C-11 prítomná dvojité väzba;

R je OR^3 , NR^3R^4 alebo $-SR^3$; a

R^3 a R^4 sú nezávisle volené zo skupiny zahrňujúcej H, alkyl, arylalkyl, substituovaný arylalkyl, heteroalkyl a substituovaný heteroarylalkyl;
alebo N-oxid alebo farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát tejto zlúčeniny.

US prihláška por. č. 08/877269, podaná 17.6.1997 popisuje zlúčeniny všeobecného vzorca I:



kde:

W je H alebo halogén;

X je H, halogén, CH_3 , izopropyl, t-butyl, cyklopropyl, $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OH})$ - alebo $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})$ -;

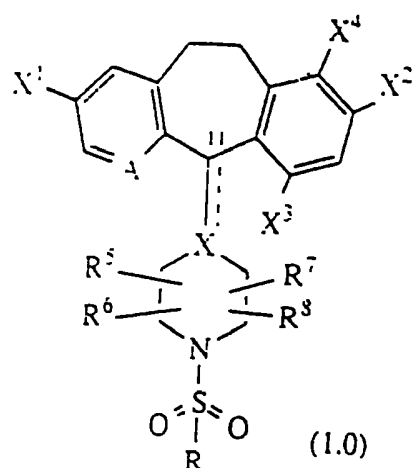
Y a Z sú nezávisle volené zo skupiny zahrňujúcej halogén, $-\text{CH}_3$, OCH_3 , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$ a CH_2OH ;

R je $\text{R}'-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})$ -, $\text{R}'-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2$ -, alebo $\text{R}'-\text{OC}(\text{O})$ -, kde n je 0 až 2; a

R' je aryl, heteroaryl alebo heterocykloalkyl;

alebo N-oxid alebo farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát tejto zlúčeniny.

US prihláška por. č. 08/877050, podaná 17.6.1997 popisuje zlúčeniny všeobecného vzorca 1.0:



kde:

A predstavuje N alebo N-oxid;

X predstavuje N, CH alebo C, pričom ak X je N alebo CH, vychádza z C-11 jednoduchá väzba vyznačená plnou čiarou; alebo ak X je C, vychádza z C-11 dvojité väzba vyznačená plnou a prerušovanou čiarou;

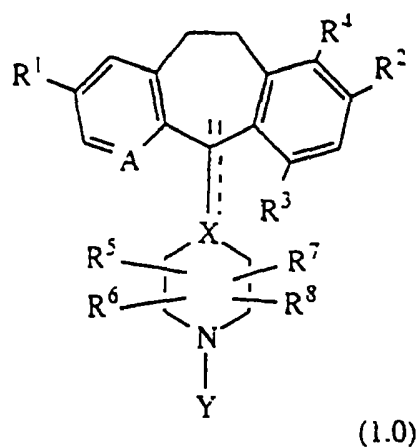
X^1 a X^2 sú nezávisle volené z: bróm, jód alebo chlór;

X^3 a X^4 sú nezávisle volené z: bróm, jód, chlór, fluór alebo H za predpokladu, že len jedno z X^3 a X^4 je H;

R predstavuje alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroalkylalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heterocykloalkyl, heterocykloalkylcykloalkyl alebo $-NR^{10}R^{11}$,

kde R^{10} a R^{11} nezávisle predstavujú H, alkenyl, alkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heterocykloalkyl alebo heterocykloalkylalkyl; alebo farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát tejto zlúčeniny.

US prihláška por. č. 08/877052, podaná 17.6.1997 popisuje zlúčeniny všeobecného vzorca 1.0:



kde:

A predstavuje N alebo N-oxid;

X predstavuje N, CH alebo C, pričom ak X je N alebo CH, vychádza z C-11 jednoduchá väzba vyznačená plnou čiarou; alebo ak X je C, vychádza z C-11 dvojité väzba vyznačená plnou a prerušovanou čiarou;

R^1 je H, bróm, chlór, trifluórmetyl, acyl, alkyl, cykloalkyl, amino, acylamino alebo alkoxy;

R^2 je H, halogén, trifluórmetyl, acyl, alkoxy, $-\text{OCF}_3$, hydroxy, amino alebo acylamino;

R^3 je H, bróm, chlór, alkoxy, $-\text{OCF}_3$ alebo hydroxy;

R^4 je H, halogén, trifluórmetyl, alkyl alebo alkoxy;

za predpokladu, že najmenej jedno z R^2 alebo R^3 alebo R^4 je alyl alebo alkoxy a za predpokladu, že aspoň jedno z R^1 , R^2 , R^3 alebo R^4 sú substituenty iné než H;

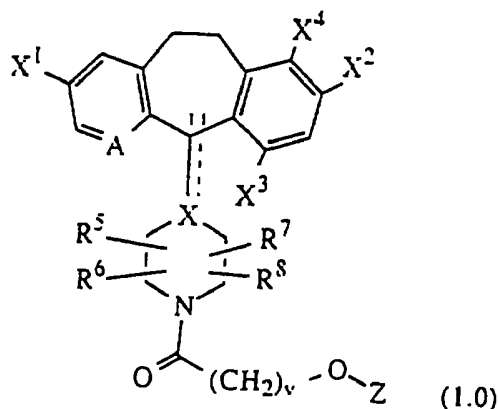
R^5 , R^6 , R^7 a R^8 nezávisle predstavujú H, alkyl alebo $-\text{CONHR}^{50}$, kde R^{50} je ktorýkoľvek zo substituentov uvedených ďalej pre R;

Y je $-\text{C}(=\text{Z})\text{R}$ alebo $-\text{SO}_2\text{-R}$, kde:

Z je $=\text{O}$ alebo $=\text{S}$; a

R je aryl, aralkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocykloalkyl alebo heterocykloalkylalkyl;
alebo farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát tejto zlúčeniny.

US prihláška por. č. 08/877051, podaná 17.6.1997 popisuje zlúčeniny všeobecného vzorca 1.0:



kde:

A predstavuje N alebo N-oxid;

X predstavuje N, CH alebo C, pričom, ak X je N alebo CH, vychádza z C-11 jednoduchá väzba, vyznačená plnou čiarou; alebo ak X je C, vychádza z C-11 dvojité väzba, ako je vyznačená plnou a prerušovanou čiarou;

X^1 a X^2 sú nezávisle volené z: bróm, chlór;

X^3 a X^4 sú nezávisle volené z: bróm, jód, chlór za predpokladu, že aspoň jedno z X^3 a X^4 je H;

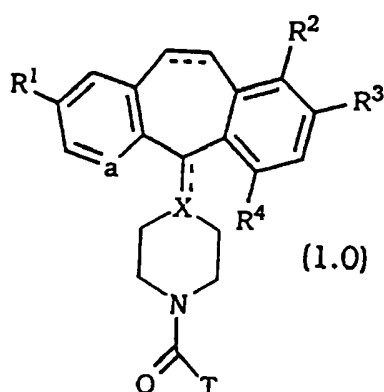
v je 0, 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6;

Z predstavuje $-NR^{19}R^{20}$ alebo $-N=CR^{19}R^{20}$;

R^{19} a R^{20} sú nezávisle volené z H, alkyl, alkoxy, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heterocykloalkyl a heterocykloalkylalkyl, $-\text{CONR}^{10}R^{12}$, $-\text{COOR}^{10}$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{SO}_2R^{10}$ a $-\text{SO}_2NR^{10}R^{12}$ alebo R^{19} a R^{20} spolu tvoria cykloalkylový, či heterocykloalkylový kruh, kde

R^{19} a R^{20} sú nezávisle volené z H, alkyl, alkoxy, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heterocykloalkyl a heterocykloalkylalkyl; alebo farmaceuticky prijateľá soľ alebo solvát tejto zlúčeniny.

US prihláška por. č. 08/877498, podaná 17.6.1997 popisuje zlúčeniny všeobecného vzorca 1.0:



kde:

a predstavuje N alebo N-oxid;

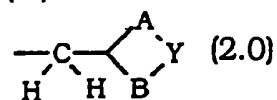
R^1 a R^3 sú rovnaké alebo rôzne halogénové atómy;

R^2 a R^4 sú nezávisle volené z: H a halogén za predpokladu, že aspoň jedno z R^2 a R^4 je H;

prerušovaná čiara (----) predstavuje prípadnú väzbu;

X je N, C, pokiaľ ---- predstavuje dvojčitú väzbu alebo CH, pokiaľ dvojčitá väzba nie je prítomná;

T je substituent volený z : (1)



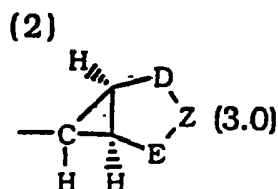
kde:

A predstavuje $-(CH_2)_b-$;

B predstavuje $-(CH_2)_d-$;

b a d sú nezávisle volené z 0, 1, 2, 3 alebo 4 tak, aby súčet $b+d$ bol 3 alebo 4; a

Y je volené z O, S, SO alebo SO_2 ;



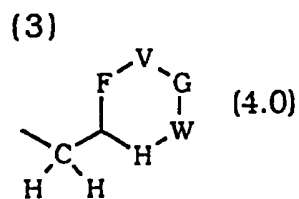
kde:

D predstavuje $-(CH_2)_e-$;

E predstavuje $-(CH_2)_f-$;

e a f sú nezávisle volené z 0, 1, 2 alebo 3 tak, aby súčet $e+f$ bol 2 až 3; a

Z je 0;



kde:

F predstavuje $-(CH_2)_g-$;

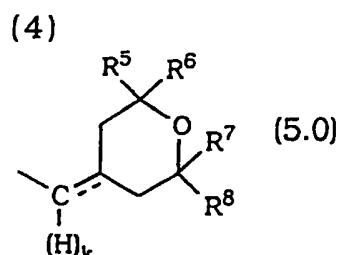
G predstavuje $-(CH_2)_h-$;

H predstavuje $-(CH_2)_i-$;

h je 1, 2 alebo 3

g a i sú nezávisle volené z 0, 1 alebo 2 tak, aby súčet $h+g+i$ bol 2 alebo 3; a

V a W sú nezávisle volené z O, S, SO alebo SO_2 ;

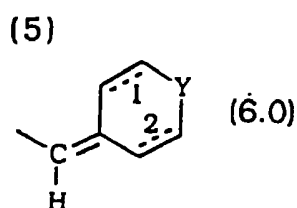


kde prerušovaná čiara predstavuje prípadnú väzbu;

k je 1 alebo 2, takže v prítomnosti dvojitej väzby k je 1, v neprítomnosti dvojitej väzby k je 2;

R^5 , R^6 , R^7 a R^8 sú rovnaký alkyl (výhodne metyl); alebo

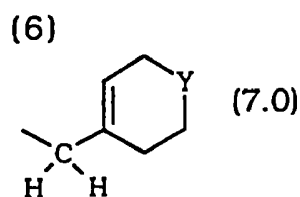
R^5 a R^7 sú rovnaký alkyl (výhodne metyl) a R^6 a R^8 sú H;



kde:

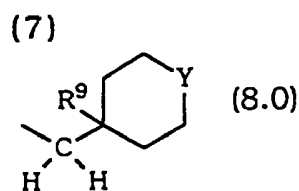
prerušovaná čiara (----) predstavuje prípadnú väzbu 1 a 2 tak, že buď sú obidve väzby 1 a 2 prítomné, alebo sú obidve neprítomné;

Y predstavuje O, S, SO alebo SO_2 ;



kde:

Y predstavuje O, S, SO alebo SO_2 ;

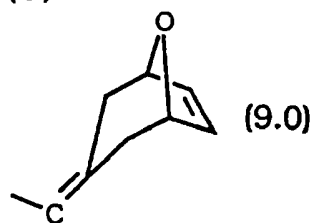


kde

R^9 je volené z -CN, CO_2H alebo $-C(O)N(R^{10})_2$;

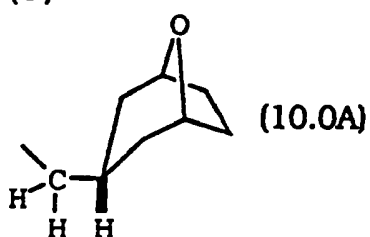
všetky R^{10} sú rovnaké alebo rôzne alkyly (výhodne metyl);

(8)

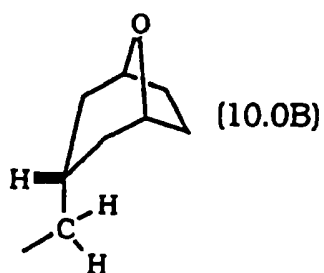


;

(9)

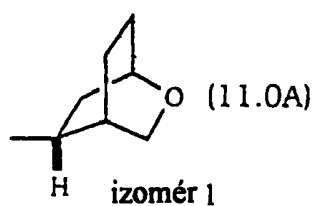


alebo

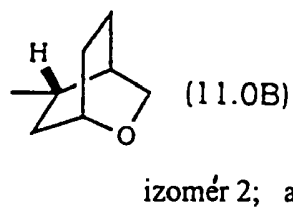


;

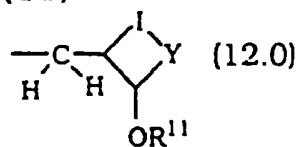
(10)



alebo



(11)



kde:

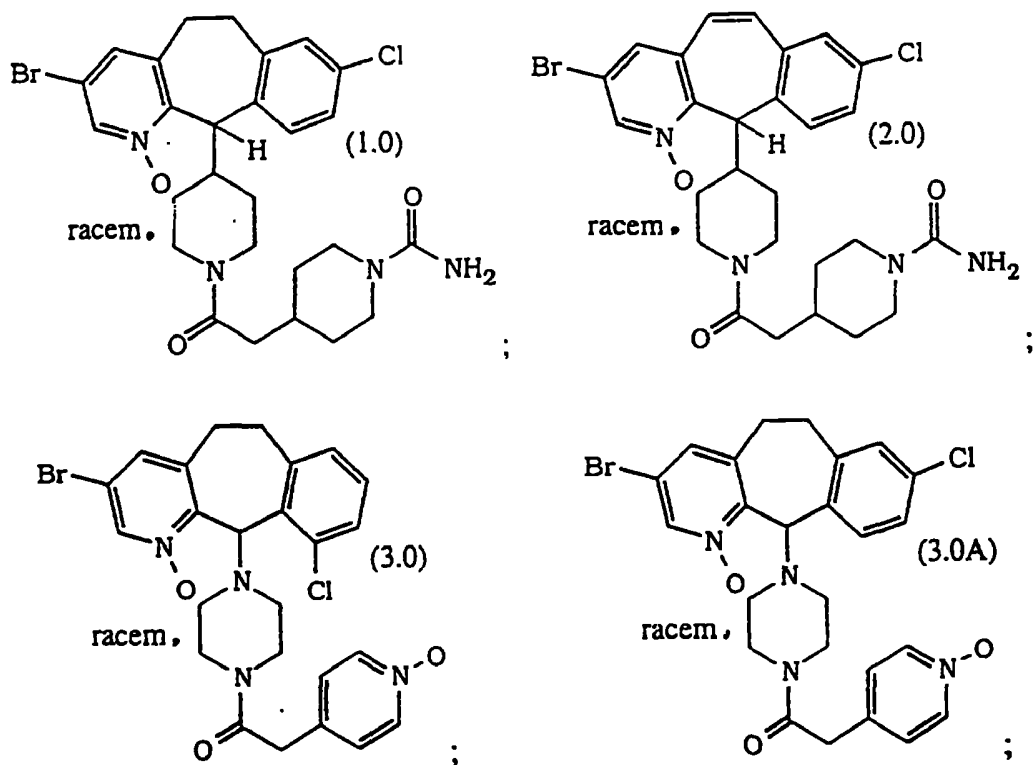
I predstavuje $-(CH_2)_m$;

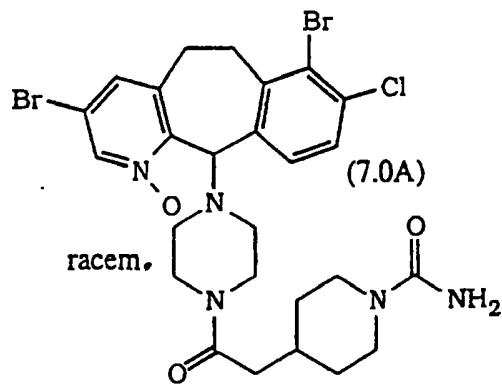
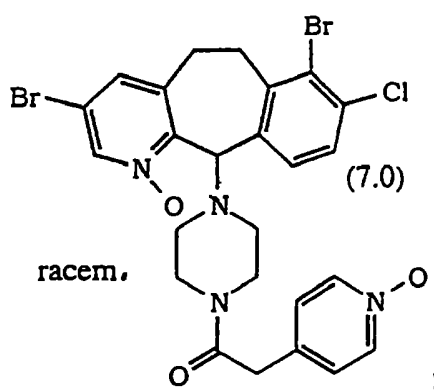
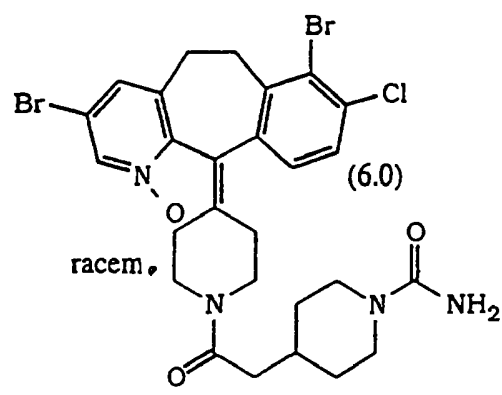
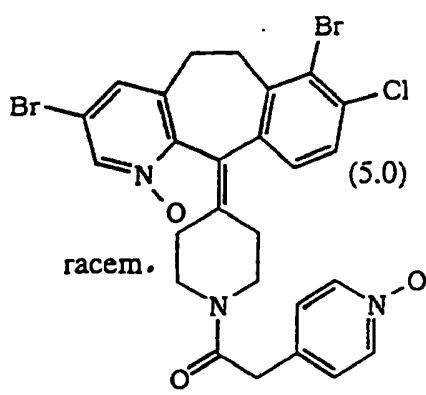
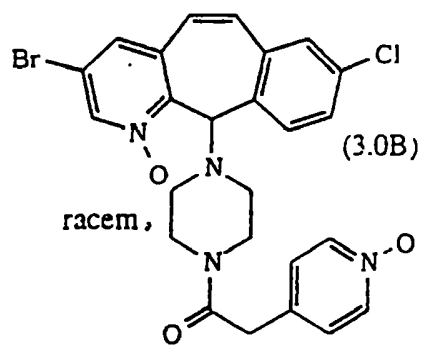
m predstavuje 2 alebo 3;

Y predstavuje O, S, SO alebo SO₂; a

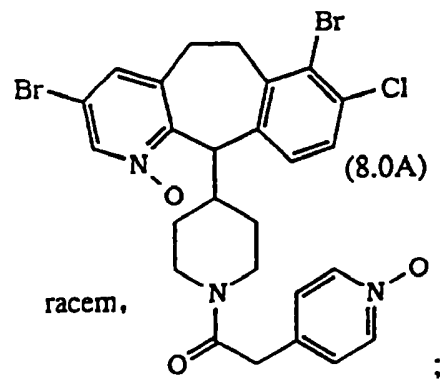
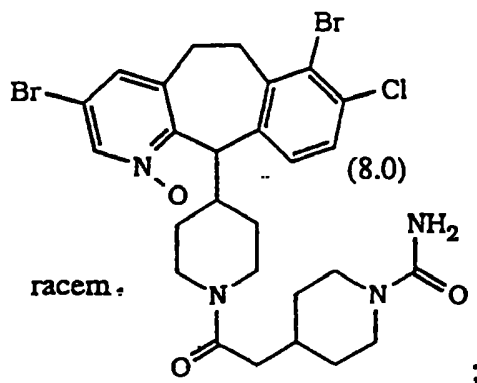
R^{11} predstavuje alkyl (výhodne etyl);
alebo farmaceuticky prijateľná soľ alebo solvát tejto zlúčeniny.

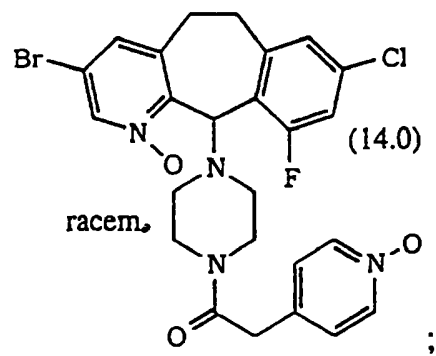
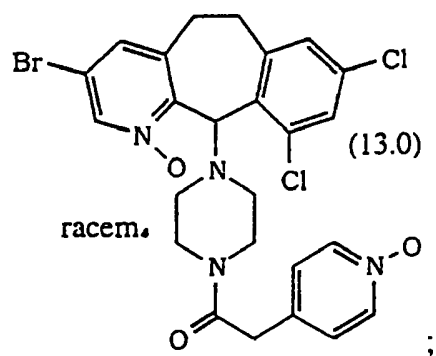
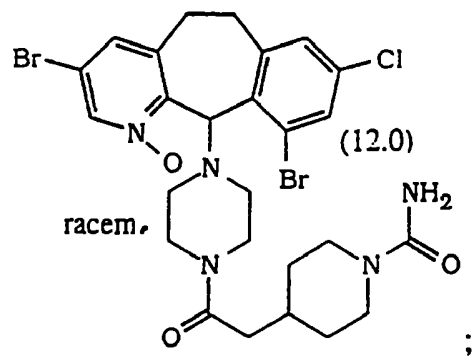
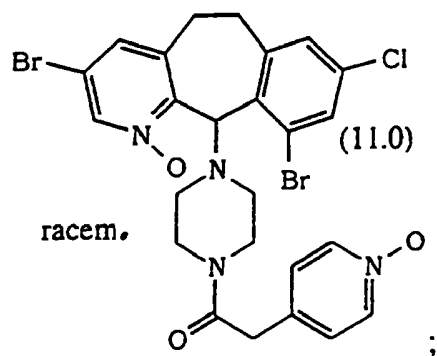
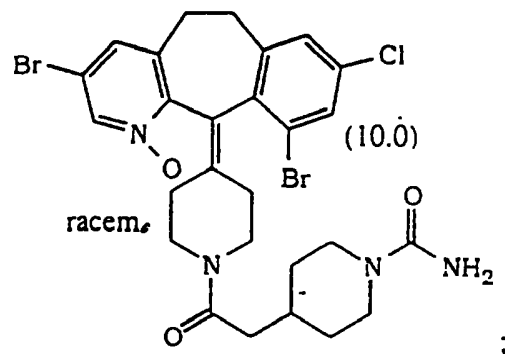
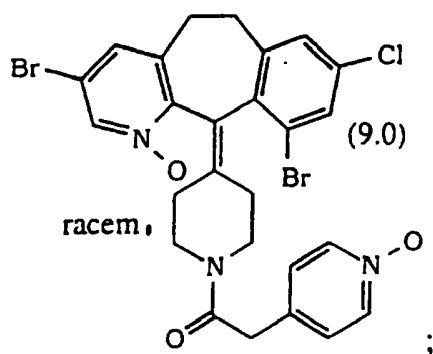
US prihláška por. č. 08/877057, podaná 17.6.1997 popisuje zlúčeniny štruktúrnych vzorcov:



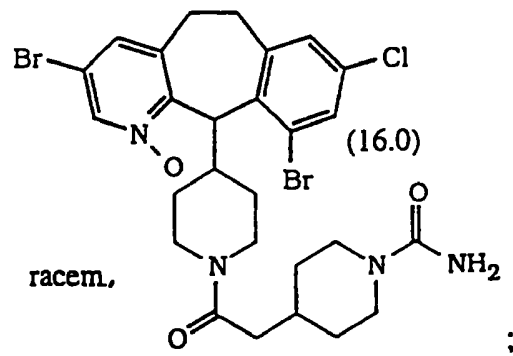
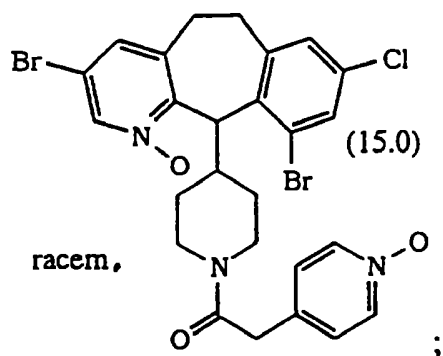


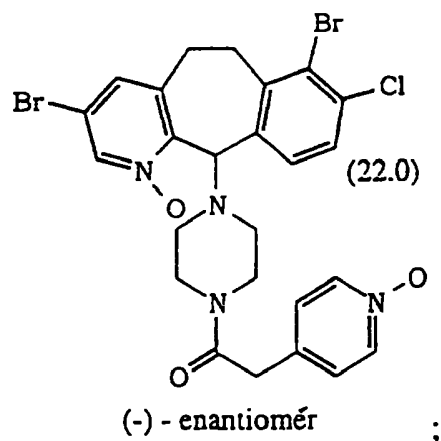
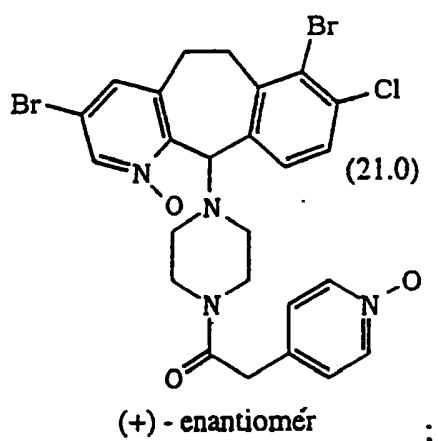
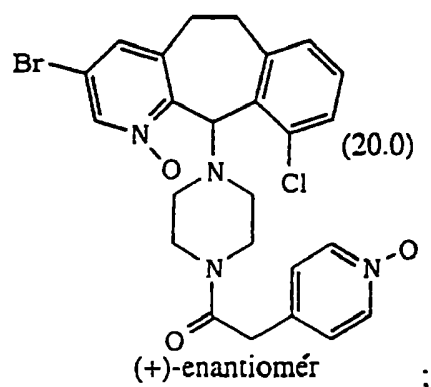
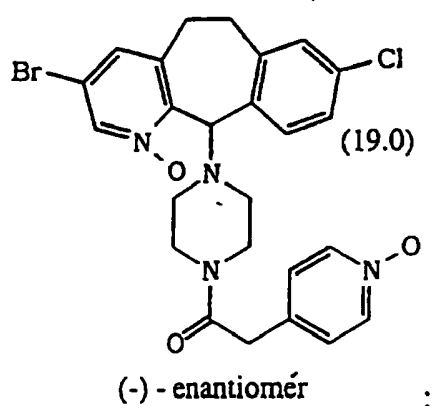
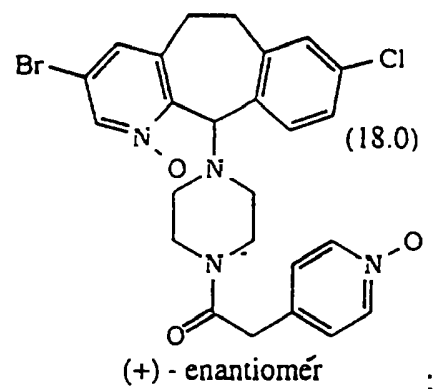
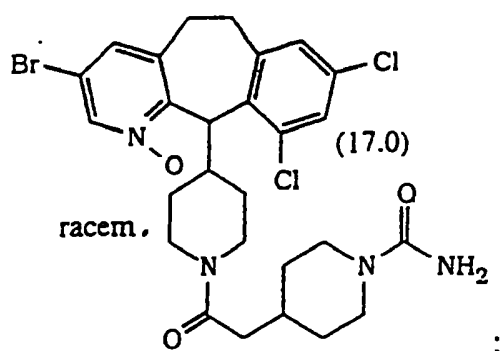
5



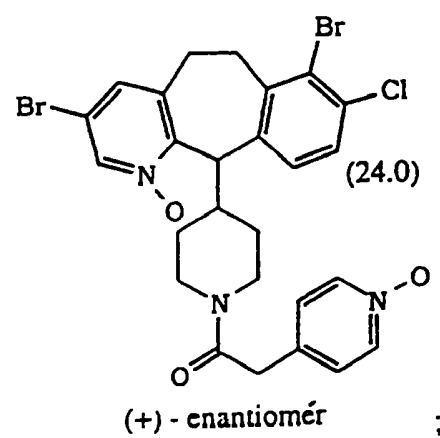
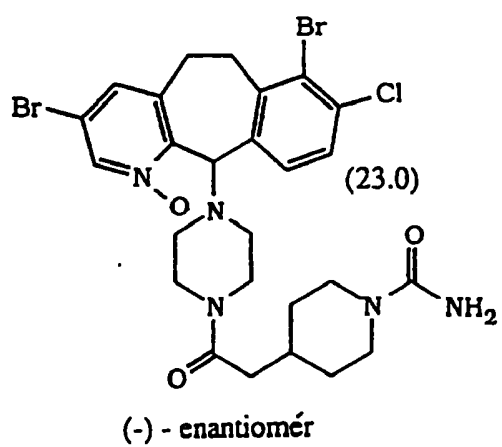


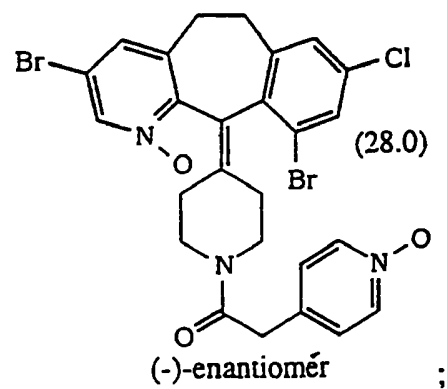
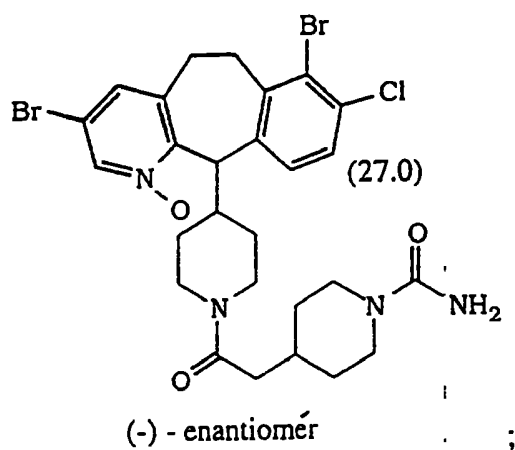
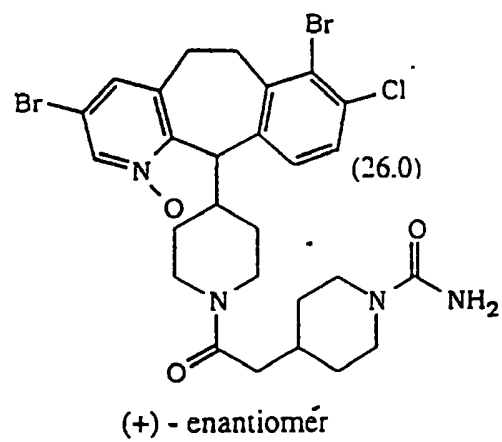
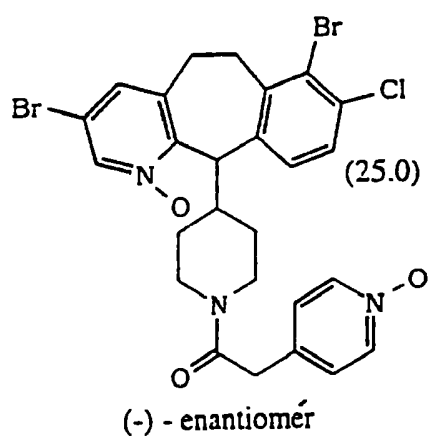
5



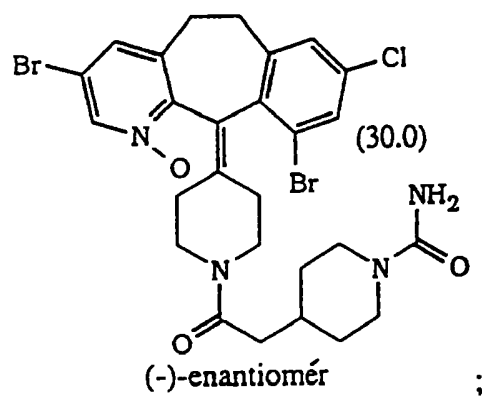
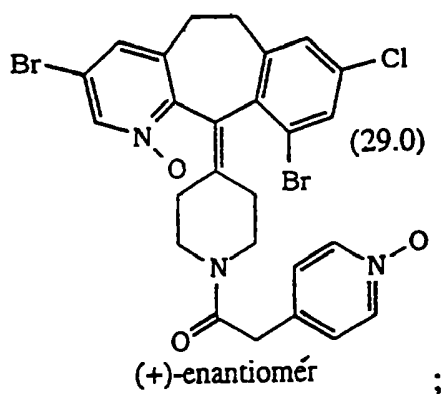


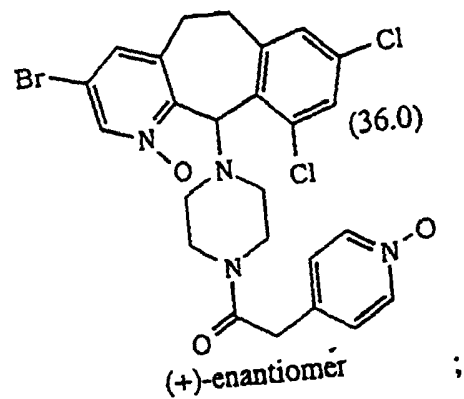
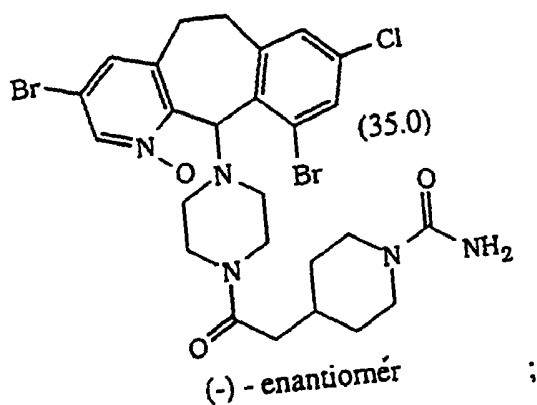
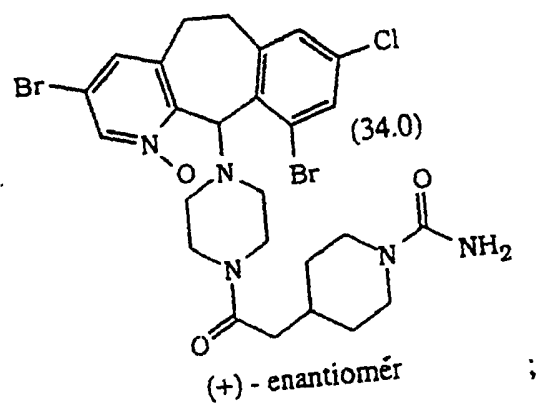
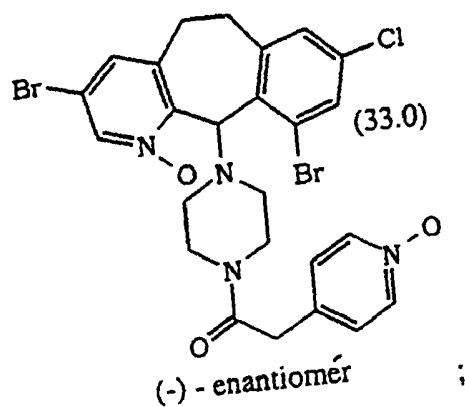
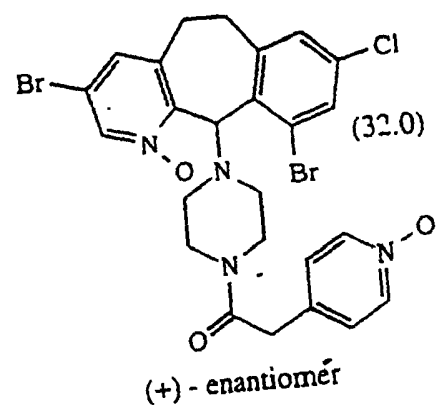
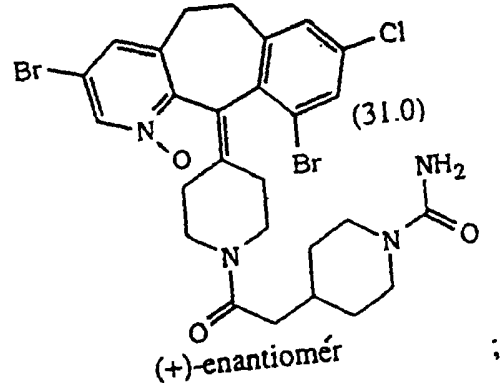
5



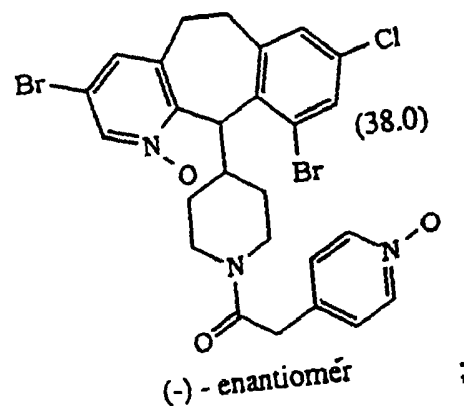
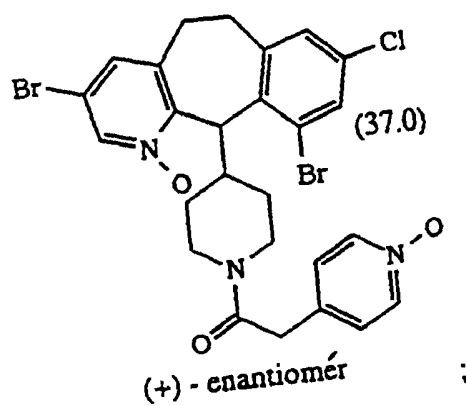


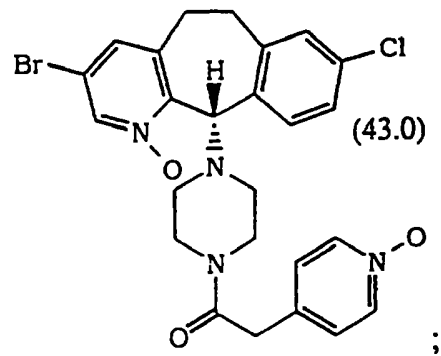
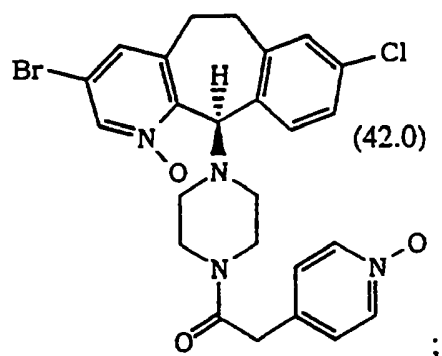
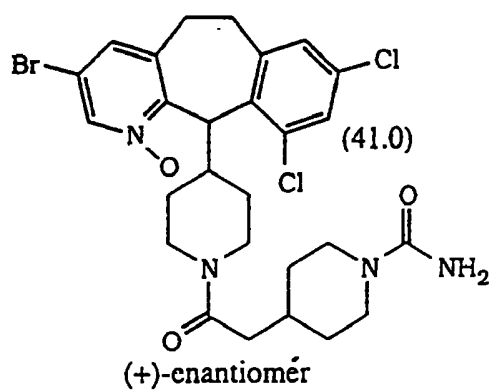
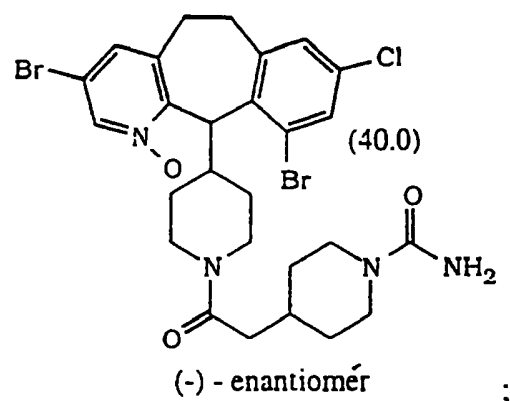
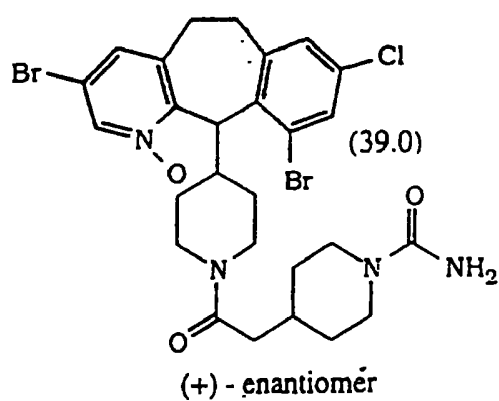
5



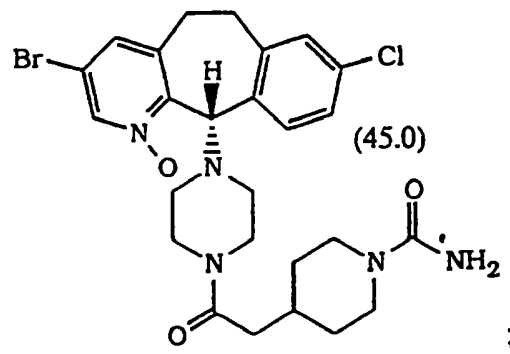
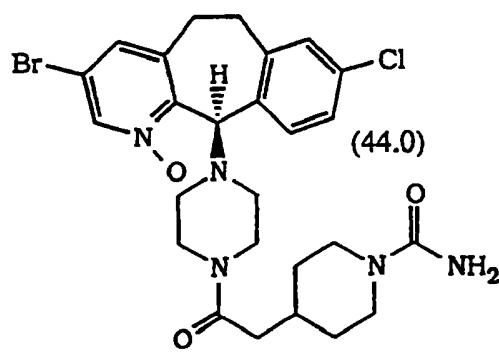


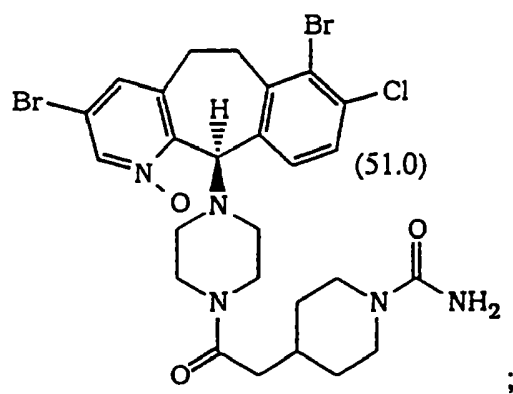
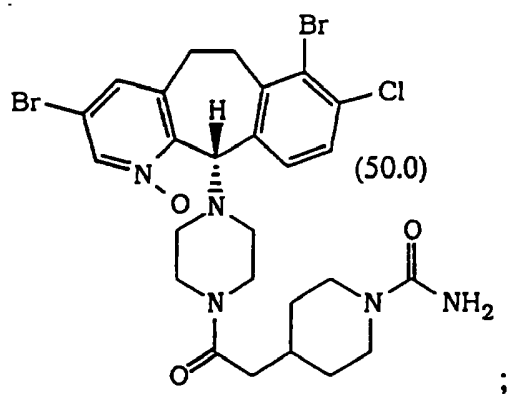
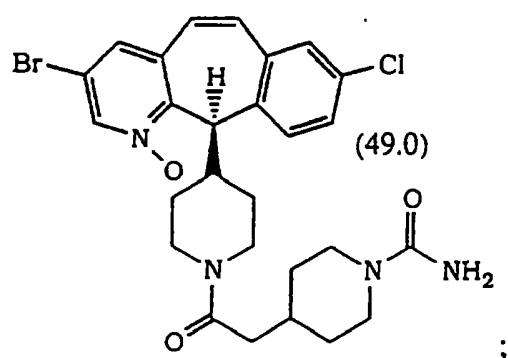
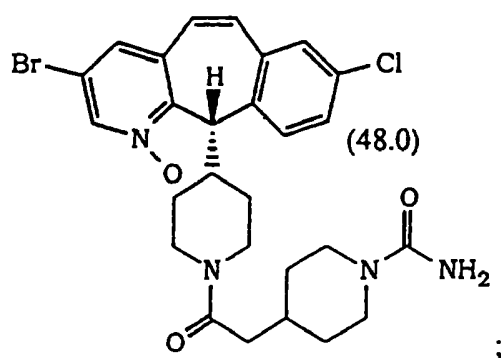
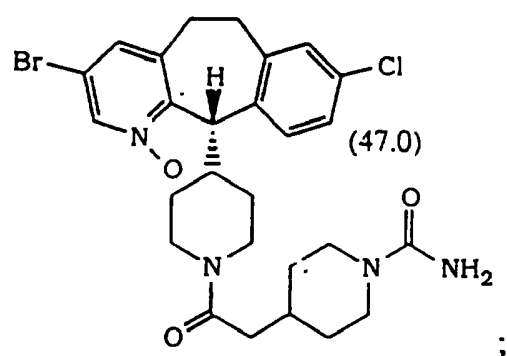
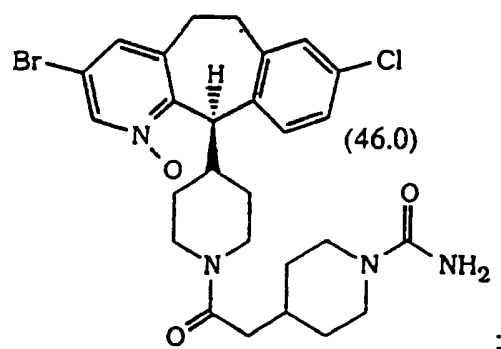
5



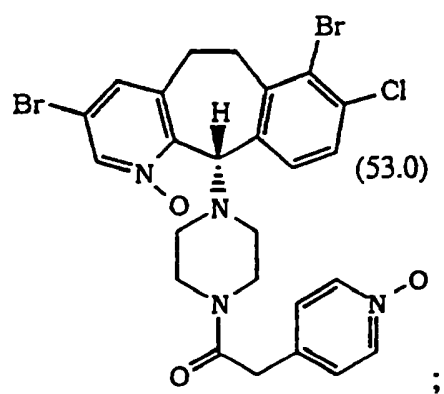
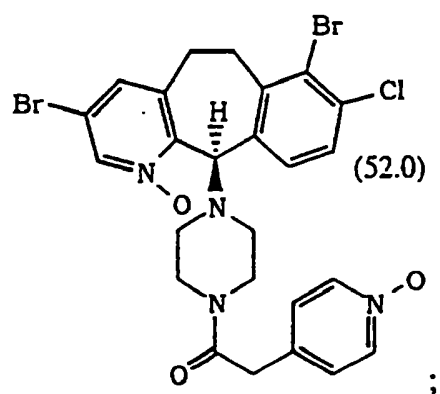


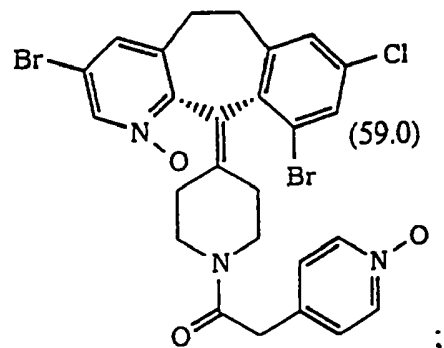
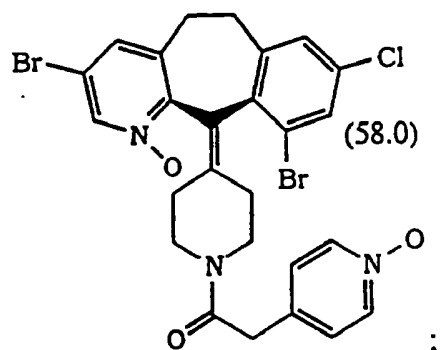
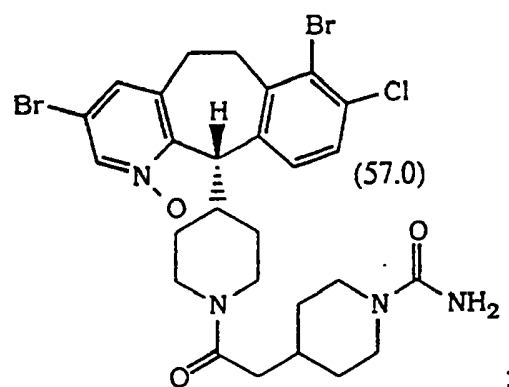
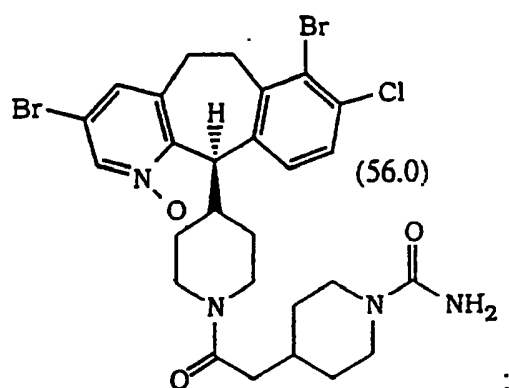
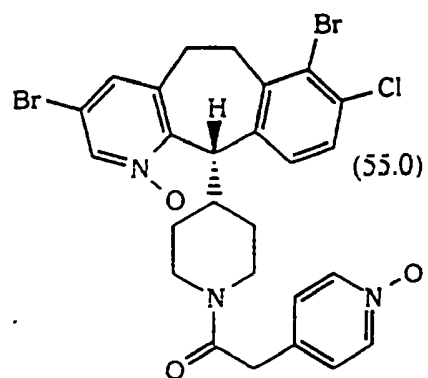
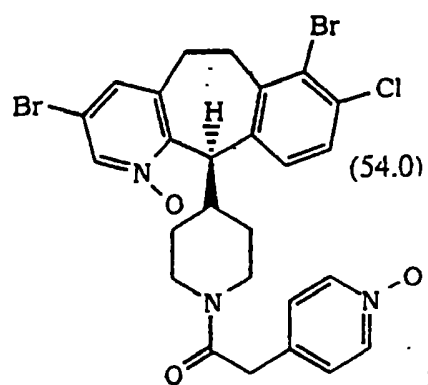
5



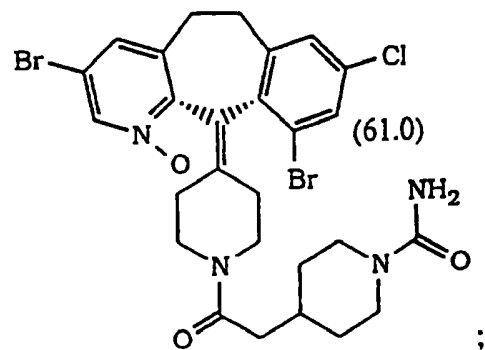
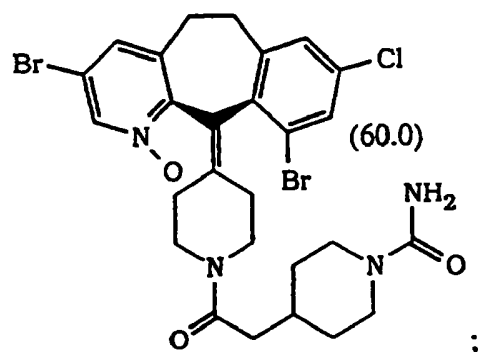


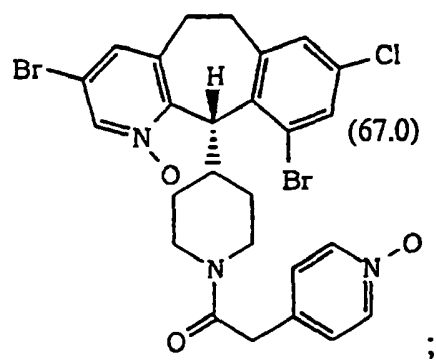
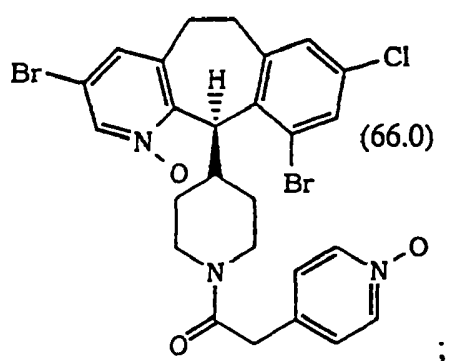
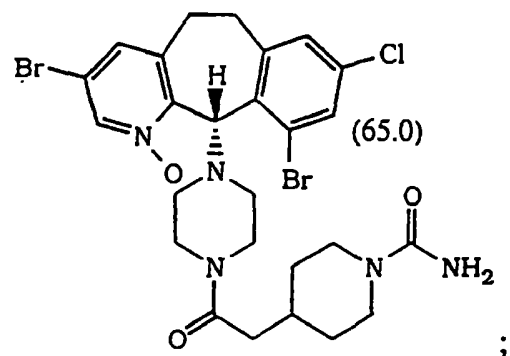
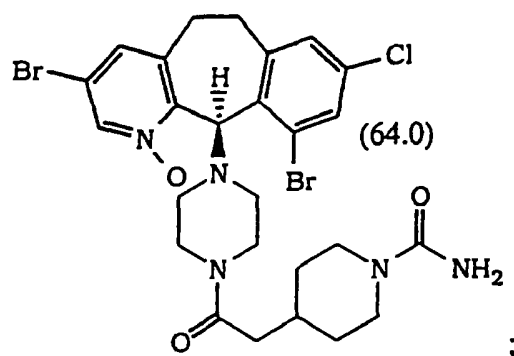
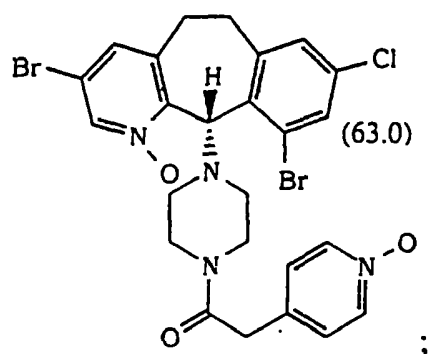
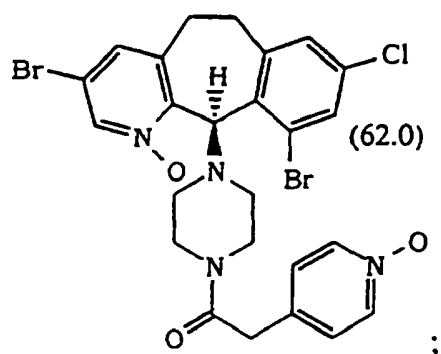
5



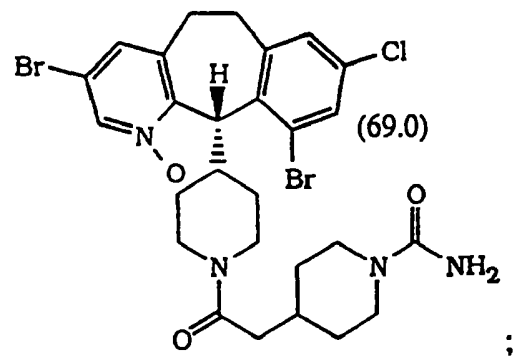
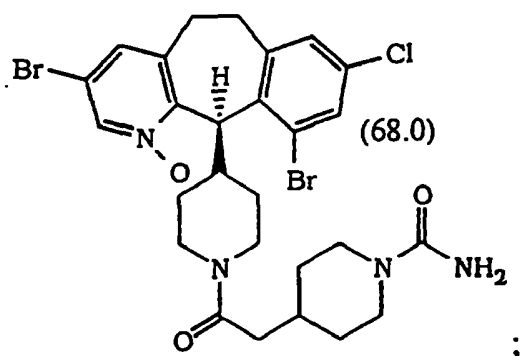


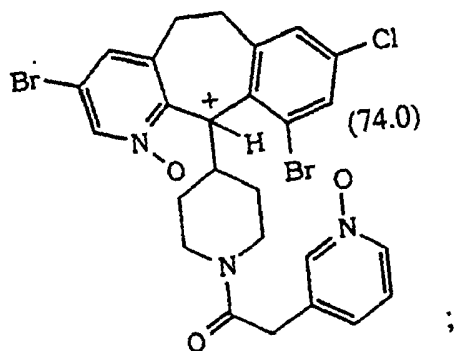
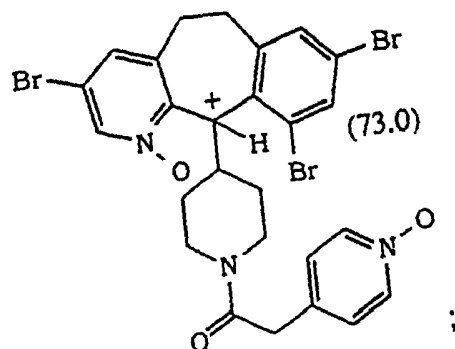
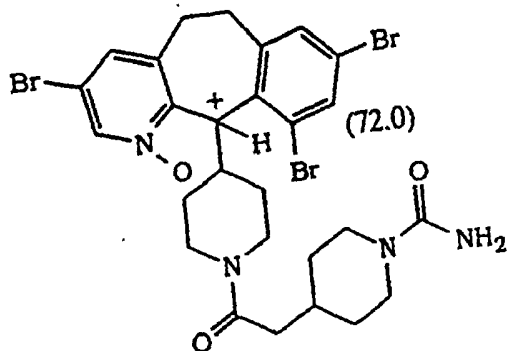
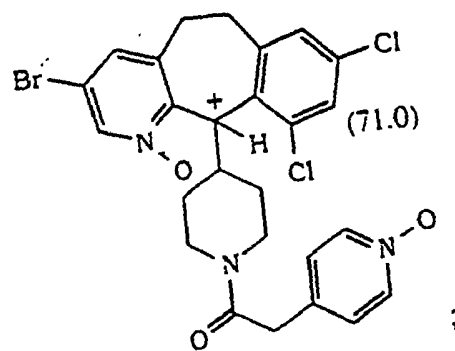
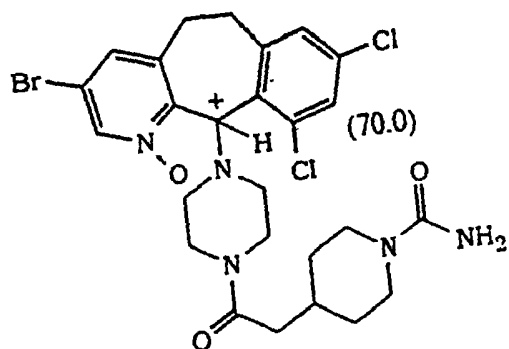
5



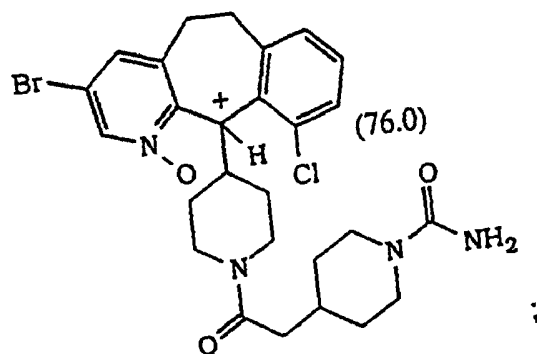
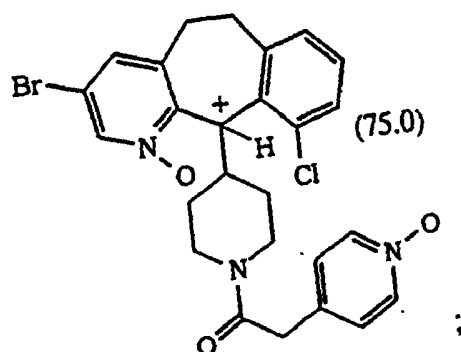


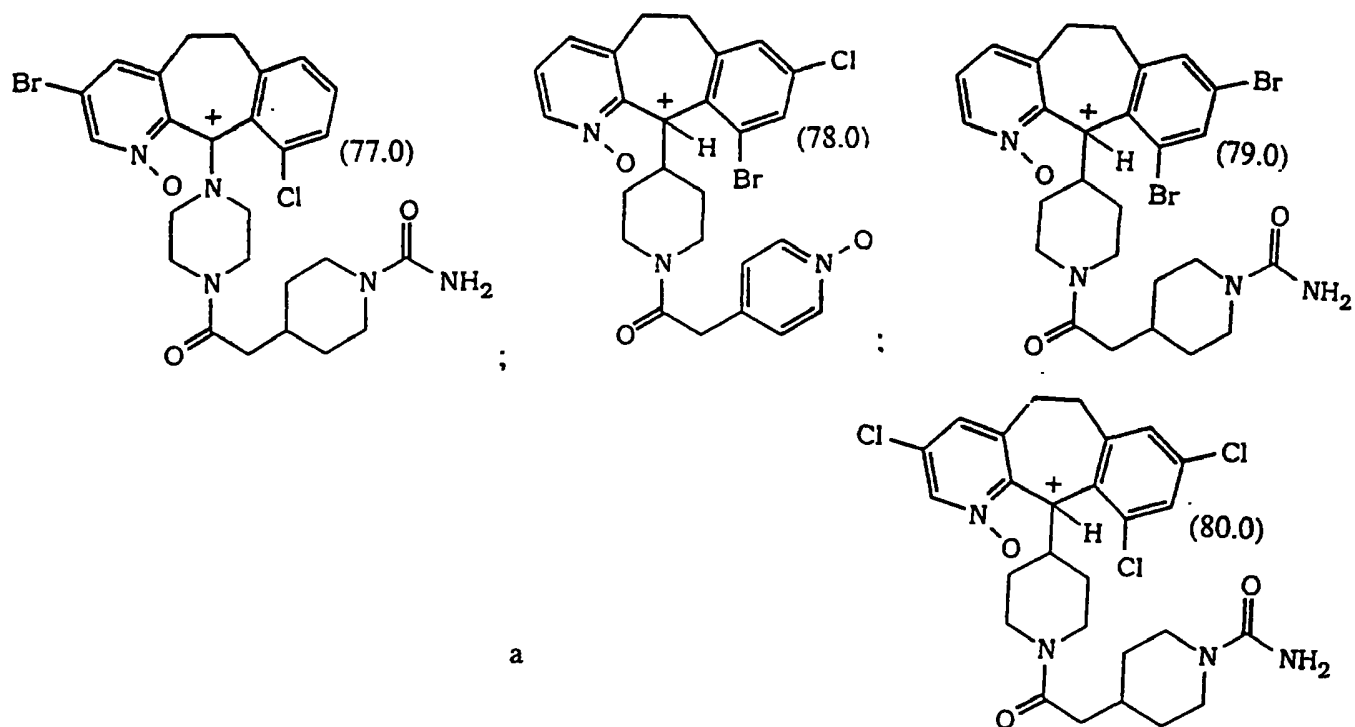
5





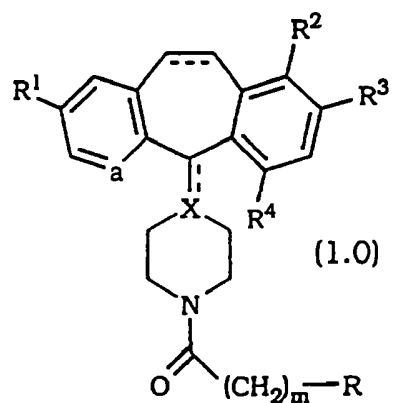
5





alebo farmaceuticky prijateľné soli či solváty uvedených zlúčenín.

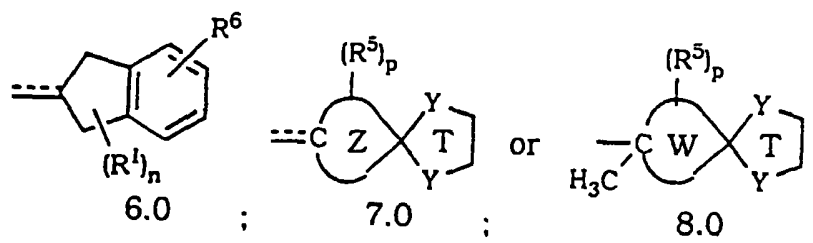
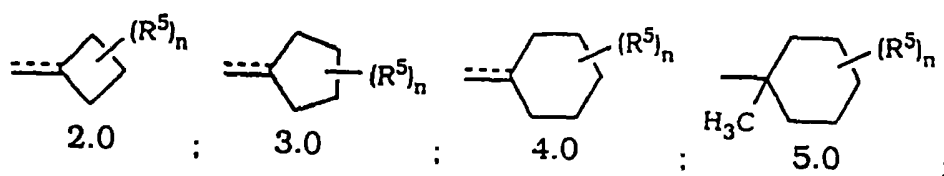
US prihláška por. č. 08/877739, podaná 17.6.1997 popisuje zlúčeniny všeobecného vzorca 1.0:



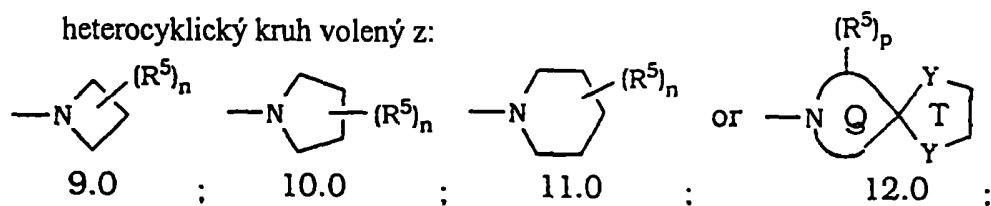
kde:

- (A) a predstavuje N alebo NO⁺;
- (B) R¹ a R² sú rovnaké alebo rôzne halogénové atómy;

- (C) R^2 a R^4 sú volené z: H, halogén za predpokladu, že najmenej jedno R^2 a R^4 je H;
- (D) prerušovaná čiara (---) predstavuje prípadnú väzbu;
- (E) X je N, C, pokiaľ $\equiv$ predstavuje dvojitú väzbu alebo CH, pokiaľ dvojitá väzba nie je prítomná;
- (F) m je 0, 1 alebo 2;
- (G) R je
1. cykloalkylový kruh volený z:



2. heterocyklický kruh volený z:



- (H) p je 0, 1 alebo 2;

- (I) pokiaľ N alebo p je 1, potom R^5 je volené z:
- (1) $=O$;
 - (2) $=N-OH$;
 - (3) $=N-OR^7$ pokiaľ R^7 predstavuje C_{1-6} alkyl;
 - (4) $=N-N(H)-C(O)-R^8$ predstavuje $-NH_2$ alebo C_{1-6} alkyl;
 - (5) $=N-O-(CH_2)_r-C(O)-R^{11}$, kde r je 1, 2 alebo 3 a R^{11} je volené z $-OH$, $-O$ -alkyl alebo $-NH_2$;
 - (6) $=N-O-(CH_2)_s-O-R^{12}$, kde s je 2, 3 alebo 4 a R^{12} je volené z H , alkyl alebo trialkylsilyl (napr. $Si(CH_3)_2-C(CH_3)_3$);
 - (7) $-NR^{13}R^{14}$ sú nezávisle volené z:
 - (a) H ;
 - (b) acyl;
 - (c) alkyl;
 - (d) aralkyl;
 - (e) cykloalkyl;
 - (f) heterocykloalkyl;
 - (g) heteroaralkyl;
 - (h) $-SO_2R^{15}$, kde R^{15} je C_{1-6} alkyl alebo aryl; alebo
 - (i) aralkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, heteroaryl alebo heteroaralkyl nesúce 1 až 3 substituenty volené z $=O$, halogén, $-OH$ alebo $-O$ -alkyl, kde sú uvedené substituenty viazané k vhodným atómom uhlíka v cykle; alebo
- (8) OR^{16} , kde R^{16} je volené z:
- (a) H ;
 - (b) C_{1-6} alkyl;
 - (c) $-C(O)R^{17}$, kde R^{17} je volené z: alkyl, aryl, heteroaryl alebo aralkyl; alebo
 - (d) $-C(O)NHR^{18}$, kde R^{18} je volené z: H , $-C(O)R^{19}$, kde R^{19} je volené z: $-CCl_3$, alkyl alebo $-(CH_2)_2OH$;
- (J) pokiaľ n alebo p sú 2, potom každé R^5 je rovnaké alebo rôzne a sú nezávisle volené z:
- (1) $-NR^{13}R^{14}$, kde R^{13} a R^{14} sú nezávisle volené z:
- (a) H ;
 - (b) acyl;
 - (c) alkyl;

- (d) aralkyl;
- (e) cykloalkyl;
- (f) heterocykloalkyl;
- (g) heteroaralkyl;
- (h) $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$, kde R^{15} je C_{1-6} alkyl alebo aryl; alebo
- (i) aralkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, heteroaryl alebo

heteroaralkyl nesúce 1 až 3 substituenty volené z $=\text{O}$, halogén, $-\text{OH}$ alebo $-\text{O-alkyl}$, kde sú uvedené substituenty viazané k vhodným atómom uhlíka v cykle; alebo

(2) $-\text{OR}^{16}$, kde R^{16} je volené z:

- (a) H ;
- (b) C_{1-6} alkyl;
- (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, kde R^{17} je volené z: alkyl, aryl, heteroaryl alebo aralkyl; alebo
- (d) $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{18}$, kde R^{18} je volené z: H , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$, kde R^{19} je volené z: $-\text{CCl}_3$, alkyl alebo $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$; alebo

(K) za predpokladu, že R^1 nie je viazané k atómu uhlíka v susedstve dusíkového atómu v kruhoch 9.0, 10.0, 11.0 alebo 12.0;

(L) Y je volené z O, alebo S za predpokladu, že Y sú rovnaké;

(M) Z predstavuje zbytok cykloalkylových kruhov 2.0, 3.0 alebo 4.0, takže spiro kruh T je viazaný k atómu uhlíka v jednom z uvedených cykloalkylových kruhov;

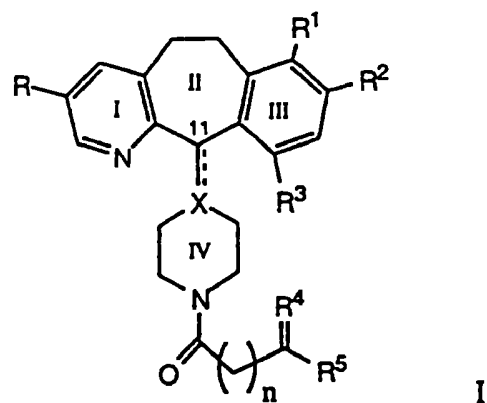
(N) W predstavuje zbytok cykloalkylového kruhu 5.0, takže spiro kruh T je viazaný k atómu uhlíka v tomto cykloalkylovom kruhu;

(O) Q predstavuje zbytok cykloalkylových kruhov 9.0, 10.0 alebo 11.0, takže spiro kruh T je viazaný k atómu uhlíka v jednom z uvedených cykloalkylových kruhov za predpokladu, že kruh T nie je naviazaný k atómu uhlíka v susedstve atómu dusíka; a

(P) R^6 je volené z alkoxy, alkyl alebo $-\text{OH}$;

alebo farmaceuticky prijateľné soli či solváty uvedených zlúčenín.

US prihláška por. č. 08/877677, podaná 17.6.1997 popisuje zlúčeniny všeobecného vzorca 1.0:



kde:

R a R² sú nezávisle volené z: halogén;

R¹ a R² sú nezávisle volené zo skupiny zahrňujúcej H a halogén za predpokladu, že najmenej jedno z R¹ a R³ je H;

X je N, CH alebo C, pokiaľ v polohe C-11 je prítomná dvojité väzba;

R⁴ je =O, -NHOH, -N=NHR⁶, -N=NHSO₂R⁶, -N=NHCOR⁶, -N=NHCONH₂, -N=NHCOCONH₂, (H, OH), (H, OR⁶), (H, -OCOR⁶), (H, OSO₂R⁶) alebo -E-(CH₂)_{n1}-G-, kde n1 je 1 až 5 a E a G sú nezávisle volené zo skupiny zahrňujúcej O, S a N a sú pripojené ku rovnakému atómu uhlíka tak, aby vytvárali cyklickú štruktúru;

R⁵ je H, nižší alkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, heterocykloalkylalkyl, substituovaný aryl, substituovaný heteroaryl, substituovaný aralkyl, substituovaný heteroaralkyl alebo substituovaný heterocykloalkylalkyl, kde substituenty sú 1 až 3 a sú volené zo skupiny zahrňujúcej hydroxy, nižší alkyl, halogén, -NR⁷R⁸, -COOH, -CONH₂, -COR⁹ a -SOR⁹;

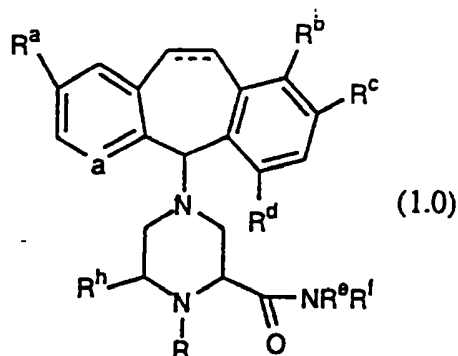
R⁶ je nižší alkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, substituovaný aryl, substituovaný heteroaryl, substituovaný aralkyl, substituovaný heteroaralkyl alebo substituovaný heterocykloalkylalkyl, kde substituenty majú rovnaký význam ako je definované vyššie u R⁵.

R⁷, R⁸ a R⁹ sú nezávisle volené zo skupiny zahrňujúcej H, nižší alkyl, aryl, a aralkyl; a

n je 0, 1, 2, 3, 4 alebo 5;

alebo N-oxid alebo farmaceuticky prijateľné soli či solváty uvedených zlúčenín.

US prihláška por. č. 08/877741, podaná 17.6.1997 popisuje zlúčeniny všeobecného vzorca 1.0:



kde:

a predstavuje N alebo NO⁻;

R^a, R^b a R^c a R^d sú rovnaké alebo odlišné a sú volené zo skupiny zahrňujúcej H, halogén, alkyl a alkoxy za predpokladu, že 1 až 2 skupiny z R^a, R^b a R^c a R^d sú H;

prerušovaná čiara predstavuje prípadnú väzbu;

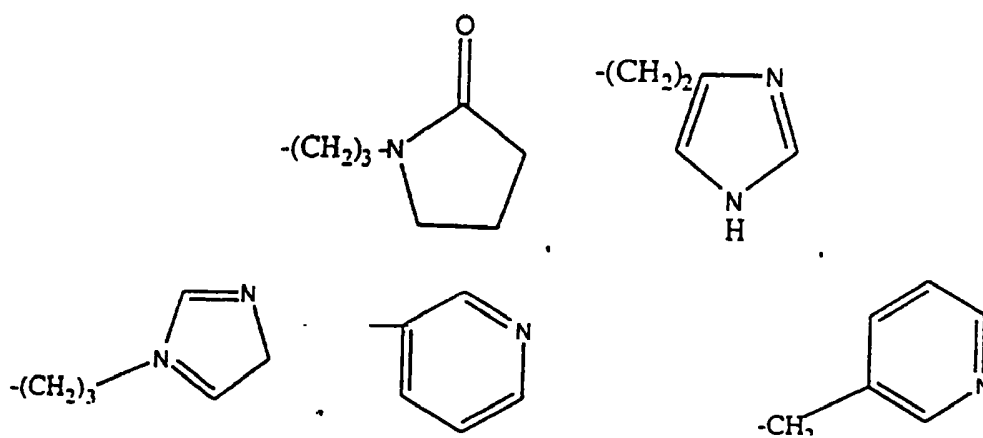
R je volené zo skupiny zahrňujúcej H, -SO₂R¹, -SO₂R¹R², kde R¹ a R² sú nezávisle volené zo skupiny zahrňujúcej H, alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, C₃₋₆ cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heterocykloalkyl, substituovaný alkyl, substituovaný aryl, substituovaný arylalkyl, substituovaný heteroaryl, substituovaný heteroarylalkyl, substituovaný C₃₋₆ cykloalkyl, substituovaný cykloalkylalkyl, substituovaný heterocykloalkyl, pričom tieto substituované skupiny majú jeden alebo niekoľko substituentov volených z alkyl, alkoxy, aralkyl, heteroarylalkyl, -NO₂, alkyloxyalkyl, alkyloxyalkyloxyalkyl, C₃₋₆cykloalkyl, aryl, -CN, heteroaryl, heterocykloalkyl, =O, -OH, amino, substituovaná amino, nitro a halogén;

R^e a R^f sú nezávisle volené z H, alkyl, alkyloxyalkyl, alkyloxyalkyloxyalkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, C₃₋₆ cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heterocykloalkyl, substituovaný alkyl, substituovaný alkyloxyalkyl, substituovaný alkyloxyalkyloxyalkyl, substituovaný aryl, substituovaný arylalkyl, substituovaný heteroaryl, substituovaný heteroarylalkyl, substituovaný C₃₋₆ cykloalkyl, substituovaný cykloalkylalkyl, substituovaný heterocykloalkyl, pričom tieto substituované skupiny majú jeden alebo niekoľko substituentov volených z alkyl, alkoxy, aralkyl, heteroarylalkyl, -NO₂, alkyloxyalkyl,

alkyloxyalkyloxyalkyl, C_{3-6} cykloalkyl, aryl, -CN, heteroaryl, heterocykloalkyl, =O, -OH, amino, substituovaná amino, nitro a halogén; alebo je R^e volené zo skupiny zahrňujúcej H, alkyl a aryl a R^f je $-(CH_2)_nR^{15}$,

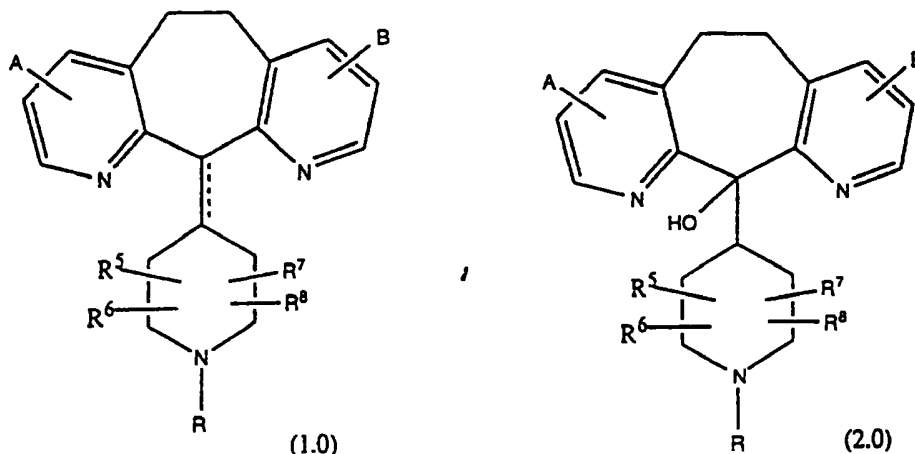
kde n je celé číslo 0 až 8 a R^{15} je volené z -C(O)NH₂, -SO₂NH₂, aryl, heteroaryl, cykloalkyl, heterocykloalkyl, prípadne substituované skupinami alkyl, alkoxy, aralkyl, heteroarylalkyl, -NO₂, alkyloxyalkyl, alkyloxyalkyloxyalkyl, C_{3-7} cykloalkyl, aryl, -CN, heterocykloalkyl, =O, -OH, amino, substituovaná amino, nitro a halogén;

alebo R^{15} je -C(=A)B, kde B je OH alebo NH₂ a A je NH, O, NOH alebo NCN alebo R^{15} je $NR^{16}R^{17}$, kde R^{16} je H alebo alkyl a R^{17} je H, alkyl, -SO₂CH₃ alebo C(O)NH₂; alebo R^e a R^f spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú viazané, tvoria 5- až 6-členný heterocykloalkylový kruh, ktorý je prípadne substituovaný OH, NH₂, NHR¹⁶, NHR¹⁷, $(CH_2)_nR^{18}R^{19}$, kde R^{16} a R^{17} majú vyššie definovaný význam, R^{18} je H alebo C_{1-6} alkyl a R^{19} je volené z H, C_{1-6} alkyl, substituovaný alkyl, arylalkyl, acyl (napr. acetyl, benzoyl, atď.), karboxamid, alkyloxykarbonyl (napr. metoxykarbonyl), arylalkyloxykarbonyl (napr. benzyloxykarbonyl), amidické deriváty aminokyselín (napr. glycín, alanín, serín, atď.), imidát (napr. fenoxymidát), kyanid, imidamido (napr. C(=NH)NH₂, C(=NSO₂NH₂)NH₂, atď.), sulfonamido (napr. SO₂NH₂, SO₂N(CH₃)₂), sulfonyl (napr. SO₂CH₃, SO₂C₆H₅, SO₂CH₂C₆H₅, atď.), fosfiny (napr. P(=O)(CH₃)₂), heterocyklyl a imidamido (napr. (C=NC₆H₅)C₆H₅, (C=NH)C₆H₅, atď.), kde n má vyššie definovaný význam; a R^h je H alebo =O za ďalšieho predpokladu, pokiaľ R^h je H a R^b a R^d sú súčasne H, R^e je H a R^f je



alebo farmaceuticky prijateľné soli či solváty uvedených zlúčenín.

US prihláška por. č. 08/877743, podaná 17.6.1997 popisuje zlúčeniny všeobecného vzorca 1.0 alebo 2.0:



kde:

A je alkyl, halogén alebo H;

B je metyl halogén alebo H;

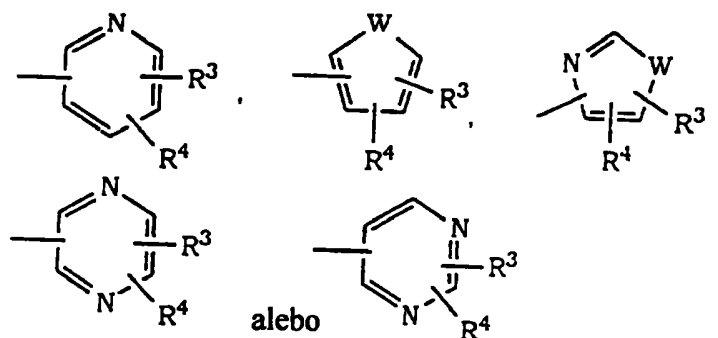
prerušovaná čiara predstavuje prípadnú väzbu;

R⁵, R⁶, R⁷ a R⁸ sú nezávisle volené zo skupiny zahŕňujúcej H, CF₃, -COR¹⁰ alkyl alebo aryl, pričom tieto alkylové alebo arylové skupiny sú prípadne ešte substituované -OR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)_rR¹¹, -NR¹⁰COOR¹¹, -N(R¹⁰)₂, -NO₂, -COR¹⁰, -OCOR¹⁰, -OCO₂R¹¹, -CO₂R¹⁰, -OPO₃R¹⁰ alebo jedno z R⁵, R⁶, R⁷ a R⁸ spolu s R⁴⁰, ako je definované nižšie, predstavuje -(CH₂)_r, kde r je 1 až 4 a táto skupina je prípadne ešte substituovaná skupinami: nižší alkyl, nižší alkoxy, -CF₃ alebo aryl, alebo R⁵ spolu s R⁶ predstavujú =O alebo =S a/alebo R⁷ spolu s R⁸ predstavujú =O alebo =S;

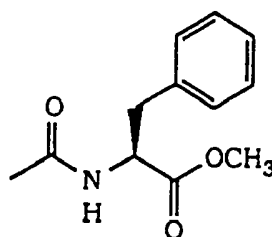
R¹⁰ predstavuje H, alkyl, aryl alebo aralkyl (napr. benzyl);

R¹¹ predstavuje H, alkyl alebo aryl;

R⁴⁰ predstavuje H, alkyl, cykloalkyl, alkenyl, alkynyl alebo -D, kde -D predstavuje



kde R^3 a R^4 sú nezávisle volené zo skupiny H, halogén, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}^{10}$ (napr. $-\text{OCH}_3$), $-\text{COR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, (napr. $-\text{SCH}_3$ a $-\text{SCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), $-\text{S(O)}_t\text{R}^{11}$, (kde t je 0, 1 alebo 2, napr. $-\text{SOCH}_3$ a $-\text{SO}_2\text{CH}_3$), $-\text{SCN}$, $-\text{N(R}^{10})_2$, $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OC(O)R}^{10}$, $-\text{COOR}^{10}$, $-\text{OCOOR}^{11}$, $-\text{CN}$, $-\text{NHC(O)R}^{10}$, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{CONHR}^{10}$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{11}$,



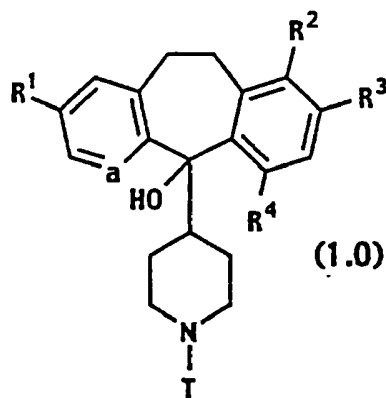
$-\text{SR}^{11}\text{C(O)OR}^{11}$, (napr. $-\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), $-\text{SR}^{11}\text{N(R}^{75})_2$, kde každé R^{75} je nezávisle volené z H a $-\text{C(O)OR}^{11}$ (napr. $-\text{S(CH}_2)_2\text{NHC(O)O-t-butyl}$ a $-\text{S(CH}_2)_2\text{NH}_2$), benzotriazol-1-yloxy, tetrazol-5-yltio, substituovaný tetrazol-5-yltio (napr. tetrazol-5-yltio substituovaný alkylom ako 1-metyl-tetrazol-5-yltio), alkynyl, alkenyl alebo alkyl, pričom tieto alkylové alebo alkenylové skupiny sú ďalej prípadne substituované halogénom, $-\text{OR}^{10}$ alebo $-\text{COOR}^{10}$;

a W je O, S alebo NR^{10} , kde R^{10} má vyššie definovaný význam; uvedené R^{40} cykloalkylové, alkenylové a alkynylové skupiny sú prípadne substituované 1 až 3 substituentami volenými z: halogén, $-\text{NOC(R}^{10})_2$, aryl, $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{SR}^{12}$, $-\text{N(R}^{10})_2$, $-\text{N(R}^{10})\text{CO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{COR}^{12}$, $-\text{NO}_2$ alebo D, kde -D, R^{10} a R^{11} majú vyššie definovaný význam a R^{12} predstavuje $R^{10}-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^{10}$ alebo $-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{R}^{10}$, kde R^{10} má skôr definovaný význam, m je 1 až 4 a q je 0 až 4, uvedené alkenylové a alkynylové skupiny R^{40} neobsahujú $-\text{OH}$, $-\text{SH}$ alebo $-\text{N(R}^{10})_2$ na uhlíku obsahujúcom dvojitú alebo trojitú väzbu; alebo

R^{40} predstavuje fenyľ substituovaný skupinou volenou z $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SOCH}_3$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$, výhodne je táto skupina umiestnená v polohe para (p-) fenyľového kruhu; a

R je $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{NR}^2$, $-\text{SO}_2\text{R}^1$ alebo $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{NR}^2$, kde R^1 a R^2 sú nezávisle volené zo skupiny zahrňujúcej H, alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, C_{3-6} cykloalkyl, cykloalkylalkyl, heterocykloalkyl, substituovaný alkyl, substituovaný aryl, substituovaný arylalkyl, substituovaný heteroaryl, substituovaný heteroarylalkyl, substituovaný C_{3-6} cykloalkyl, substituovaný cykloalkylalkyl, substituovaný heterocykloalkyl, pričom tieto skupiny sú ešte prípadne substituované skupinami C_{1-6} alkyl, alkoxy, aralkyl, heteroarylalkyl, $-\text{NO}_2$, alkyloxyalkyl, alkyloxyalkyloxyalkyl, C_{3-6} cykloalkyl, aryl, $-\text{CN}$, heteroaryl, heterocykloalkyl, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, amino, substituovaná amino, nitro a halogén za predpokladu, že R^1 nie je H u skupín $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^1$ alebo $-\text{SO}_2\text{R}^1$; farmaceuticky prijateľné soli či solváty uvedených zlúčenín.

US prihláška por. č. 08/877457, podaná 17.6.1997 popisuje zlúčeniny všeobecného vzorca 1.0:



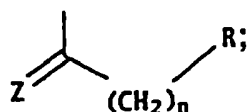
kde:

a predstavuje N alebo NO^- ;

R^1 a R^3 sú rovnaké alebo rôzne a predstavujú halogénové atómy;

R^2 a R^4 sú nezávisle volené z: H a halogén za predpokladu, že aspoň jedno z R^2 a R^4 je H;

T je substituent volený z SO_2R alebo



Z je =O alebo =S

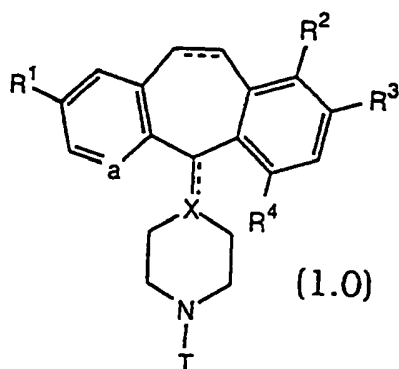
n je 0 alebo celé číslo 1 až 6;

R je alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl alebo $\text{N}(\text{R}^5)_2$;

R^5 je H, alkyl, aryl, heteroaryl alebo cykloalkyl;

farmaceuticky prijateľné soli či solváty uvedených zlúčenín.

US prihláška por. č. 08/877673, podaná 17.6.1997 popisuje zlúčeniny všeobecného vzorca 1.0:



kde:

a predstavuje N alebo NO^- ;

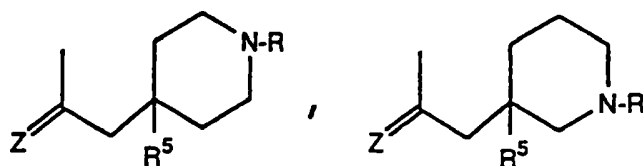
R^1 a R^3 sú rovnaké alebo rôzne a predstavujú halogénové atómy;

R^2 a R^4 sú nezávisle volené z: H a halogén za predpokladu, že aspoň jedno z R^2 a R^4 je H;

prerušovaná čiara (----) predstavuje prípadnú väzbu;

X je N, C, pokiaľ ==== predstavuje dvojité väzbu alebo CH, pokiaľ dvojitá väzba nie je prítomná;

T je substituent volený z:



Z predstavuje =O alebo =S;

R predstavuje $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, alkyl, aryl, aralkyl, cykloalkyl, heterocykloalkyl alebo heteroaryl;

R^5 predstavuje alkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, cykloalkyl, OR^{12} , NR^{12}H , SR^{12} , SOR^{12} (kde R^{12} nie je H) alebo SO_2R^{12} (kde R^{12} nie je H); a

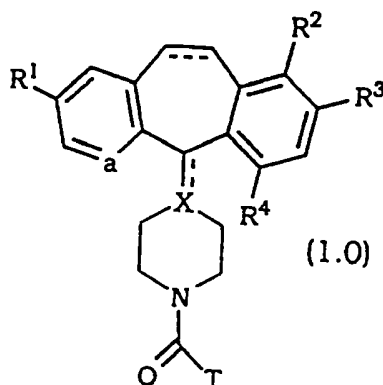
každé R^{10} nezávisle predstavuje H, alkyl, aryl alebo aralkyl (napr. benzyl);

R^{11} je alkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl alebo heterocykloalkyl;

R^{12} je volené z H, alkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl alebo heterocykloalkyl;

farmaceuticky prijateľné soli či solváty uvedených zlúčenín.

US prihláška por. č. 08/876507, podaná 17.6.1997 popisuje zlúčeniny všeobecného vzorca 1.0:



kde:

a predstavuje N alebo NO^- ;

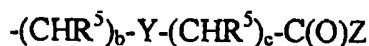
R^1 a R^3 sú rovnaké alebo rôzne a predstavujú halogénové atómy;

R^2 a R^4 sú nezávisle volené z: H a halogén za predpokladu, že aspoň jedno z R^2 a R^4 je H;

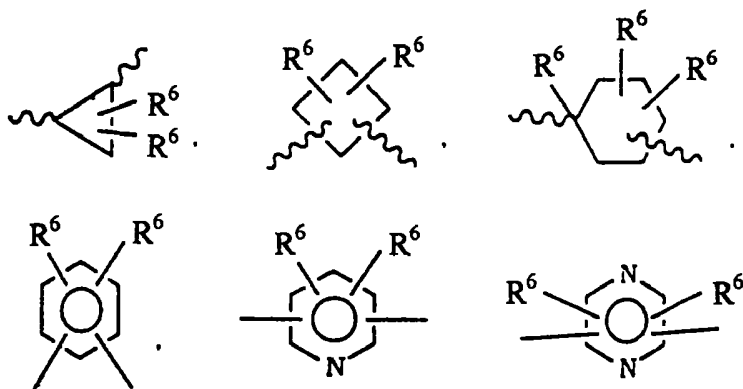
prerušovaná čiara (----) predstavuje prípadnú väzbu;

X je N, C, pokiaľ $\equiv$ predstavuje dvojitú väzbu alebo CH, pokiaľ dvojitá väzba nie je prítomná

T predstavuje:



kde R^5 predstavuje H, C_{1-6} alkyl alebo väzbu, b a c sú nezávisle 0 až 3, Y predstavuje



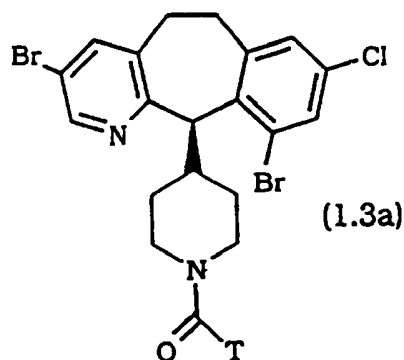
R^6 predstavuje C_{1-6} alkyl alebo H;

Z predstavuje OR^7 , R^7 alebo NR^8R^9 ;

R^7 predstavuje H, C_{1-6} alkyl alebo C_{1-6} alkyl substituovaný OR^5 , COR^5 , fenyloľ alebo heteroarylom; a

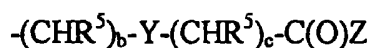
R^8 a R^9 sú nezávisle H, OH, C_{1-6} alkyl alebo C_{1-6} alkyl substituovaný OR^5 , COR^5 , fenyloľ alebo heteroarylom; alebo R^8 a R^9 spolu s atómom dusíka z NR^8R^9 tvoria nesubstituovaný alebo substituovaný 5- alebo 6-členný heterocyklický systém obsahujúci 1 až 4 heteroatómy volené z N, O a S, SO a SO_2 , pričom uvedené heterocyklické substituenty sú C_{1-8} alkanoyl, C_{1-6} alkyl alebo pentahalogén- C_{1-6} alkyl; farmaceuticky prijateľné soli či solváty uvedených zlúčenín.

US prihláška por č. 08/876507, podaná 17.6.1997 taktiež popisuje zlúčeniny všeobecného vzorca 1.3a:

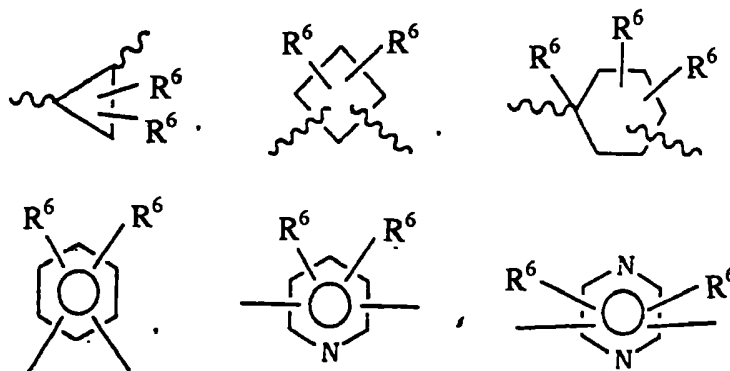


kde

T predstavuje:



kde R^5 predstavuje H, C_{1-6} alkyl alebo väzbu, b a c sú nezávisle 0 až 3, Y predstavuje



R^6 predstavuje C_{1-6} alkyl alebo H;

Z predstavuje OR^7 , R^7 alebo NR^8R^9 ;

R^7 predstavuje H, C_{1-6} alkyl alebo C_{1-6} alkyl substituovaný OR^5 , COR^5 , fenylom alebo heteroarylom; a

R^8 a R^9 sú nezávisle H, OH, C_{1-6} alkyl alebo C_{1-6} alkyl substituovaný OR^5 , COR^5 , fenylom alebo heteroarylom; alebo R^8 a R^9 spolu s atómom dusíka z NR^8R^9 tvoria nesubstituovaný alebo substituovaný 5- alebo 6-členný heterocyklický systém obsahujúci 1 až

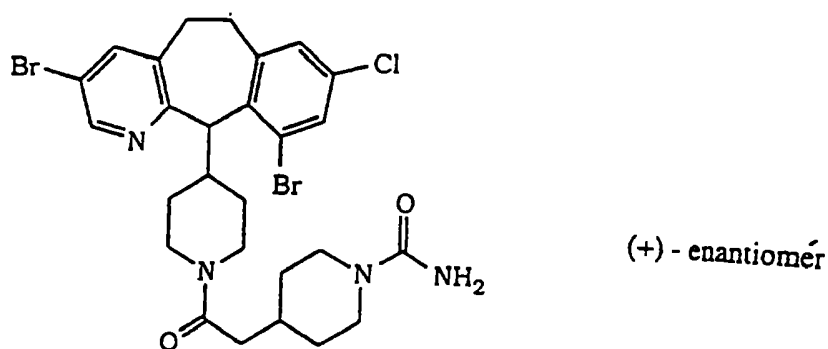
4 heteroatómy volené z N, O a S, SO a SO₂, pričom uvedené heterocyklické substituenty sú C₁₋₈ alkanoyl, C₁₋₆ alkyl alebo perhalogén-C₁₋₆ alkyl; farmaceuticky prijateľné soli či solváty uvedených zlúčenín.

Výhodné FPT inhibítory zahrňujú peptidy a peptidomimetické zlúčeniny a kondenzované tricyklické zlúčeniny vyššie uvedených dokumentov (ktoré sú zahrnuté v odkazoch). Výhodnejšie sú kondenzované tricyklické zlúčeniny a najvýhodnejšie sú zlúčeniny WO 97/23478.

Inhibíciu FPT a protinádorovú aktivitu zlúčenín používaných ako inhibítory FPT v predkladanom vynáleze možno stanoviť známymi postupmi doterajšieho stavu techniky, vid' napr. Enzyme Assays *in vitro*, Cell-Based Assays, Cell Mat Assays a Anti-Tumor Studies *in vitro* vo WO 95/10516, vyd. 20.4.1995 a test na polotuhom agare uvedený vo WO 97/23478, vyd. 3.7.1997.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklady A až G testujú účinok *in vitro* kombinácie paclitaxelu s nasledujúcimi inhibítormi FPT (označovanými ako „zlúčenina X“ v nižšie uvedenej tabuľke):



Ako už bolo spomenuté, obr. 1 až 15 ukazujú tri príklady synergického účinku. Tieto tri príklady sú ďalej diskutované ako: príklady A až C. Podobné výsledky boli pozorované u: DLD-1 hrubé črevo, HTB 177 pľúca, PA-1 vaječník, LNCaP prostata, AsPC-1 podžalúdková žľaza a PANC-1 model podžalúdkovej žľazy (zhrnuté v nižšie uvedenej tabuľke; údaje neuvedené). Jasný antagonizmus bol pozorovaný pri jednej bunkovej línii MDA-MB-231

(obr. 16-20, príklad D). Zmiešané výsledky boli pozorované pri MDA-MB-468 (obr. 21-35, príklady E až G).

Analýza interakcií liečiv medzi zlúčeninou X a paclitaxelom *in vitro*

Bunková línia	Typ nádoru	p53 Proteín	Ras Mutácia	Izobolová analýza
DLD-1	Ľudský kolorektálny	Mutant	K-ras	Synergia (p=0,0592)
NCI-H460	Ľudské pľúca	Divoký typ	K-ras	Synergia (p=0,0309)
MDA-MB-468	Ľudský prsník	Mutant	Divoký typ	Antagon. (p=0,0001)
MDA-MB-468	Ľudský prsník	Mutant	Divoký typ	Synergia (p=0,0237)
MDA-MB-468	Ľudský prsník	Mutant	Divoký typ	Synergia (p=0,0094)
MDA-MB-468	Ľudský prsník	Mutant	Mutant	Antagon. (p=0,0093)
MidTč. 2-1	Myšacia mliečna žľ.	?	?	Synergia (p=0,011)
PA-1	Ľudský vaječník	Divoký typ	K-ras	Synergia (p=0,0122)
DU-145	Ľudská prostata	Mutant	Divoký typ	Synergia (p=0,0238)
LNCaP	Ľudská prostata	Divoký typ	Divoký typ	Synergia (p=0,0021)
AsPC-1	Ľudská podžalúd. žľ.	Null	K-ras	Synergia (p=0,0328)
MiaPaCa2	Ľudská podžalúd. žľ.	Mutant	K-ras	Synergia (p=0,0002)
PANC-1	Ľudská podžalúd. žľ.	Mutant	K-ras	Synergia (p=0,0011)

Pre nasledujúce príklady bola zlúčenina X rozpustená v 100% DMSO. Konečná koncentrácia DMSO v bunkách bola $\leq 0,02$ DMSO v bunkovom kultivačnom médiu. V prípade paclitaxelu bol zásobný paclitaxel rozpustený v 100% etanole. Konečná koncentrácia etanolu bola $\leq 0,001$ v bunkovom kultivačnom médiu.

Príklad A: Zlúčenina X pôsobí synergicky s paclitaxelom pri inhibícii proliferácie MiaPaCa2 pankreatických nádorových buniek.

Postup: MiaPaCa2 pankreatické nádorové bunky boli vložené po alikvotoch do kultivačných jamiek a nechané usadiť sa 3 hodiny. Jamky boli inkubované s paclitaxelom 4 hod., potom bola pridaná zlúčenina X a inkubácia pokračovala 7 dní. Proliferácia buniek bola kvantifikovaná pomocou MTT Mosmannovho testu (pozri Mosmann, T. (1983) *J. Immunol.*

Meth., 65: 55-63). Údaje boli analyzované postupom Thin Plate Spline podľa O'Connella a Wolfingera (pozri O'Connell, M.A., Wolfingera, R.D., *J. Computational and Graphical Statistics* 6: 224-241, 1997).

Výsledky: Zlúčenina X a paclitaxel majú synergický účinok ($p=0,0002$). Obr. 1 ukazuje Izobolovú analýzu pre interakciu týchto liečiv, obr. 2 ukazuje trojrozmerný model bunkovej proliferácie, z ktorého bol odvodený obr. 1. Obr. 3, 4 a 5 ukazujú krivku dávkovej odpovede pred štatistickou analýzou.

Príklad B: Zlúčenina X pôsobí synergicky s paclitaxelom pri inhibícii proliferácie p53^{mut} DU-145 prostatických nádorových buniek

Postup: p53^{mut} DU-145 prostatické nádorové bunky boli vložené po alikvotoch do kultivačných jamiek a nechali sa usadiť 3 hodiny. Jamky boli inkubované s paclitaxelom 4 hod., potom bola pridaná zlúčenina X a inkubácia pokračovala 7 dní. Proliferácia buniek bola kvantifikovaná pomocou MTT Mosmannovho testu. Údaje boli analyzované postupom Thin Plate Spline podľa O'Connella a Wolfingera (1997).

Výsledky: Zlúčenina X a paclitaxel majú synergický účinok ($p=0,0238$). Obr. 6 ukazuje Izobolovú analýzu pre interakciu týchto liečiv, obr. 7 ukazuje trojrozmerný model bunkovej proliferácie, z ktorého bol odvodený obr. 6. Obr. 8, 9 a 10 ukazujú krivku dávkovej odpovede pred štatistickou analýzou.

Príklad C: Zlúčenina X pôsobí synergicky s paclitaxelom pri inhibícii proliferácie MidT#2-1 nádorových buniek z mliečnej žľazy transgénnych myši

Postup: MidT#2-1 myšacie nádorové bunky boli vložené po alikvotoch do kultivačných jamiek a nechali sa usadiť 3 hodiny. Jamky boli inkubované s paclitaxelom 4 hod., opláchnuté, potom bola pridaná zlúčenina X a inkubácia pokračovala 7 dní. Proliferácia buniek bola kvantifikovaná pomocou MTT Mosmannovho testu. Údaje boli analyzované postupom Thin Plate Spline podľa O'Connella a Wolfingera (1997).

Výsledky: Zlúčenina X a paclitaxel majú synergický účinok ($p=0,0110$). Obr. 11 ukazuje Izobolovú analýzu pre interakciu týchto liečiv, obr. 12 ukazuje trojrozmerný model bunkovej proliferácie, z ktorého bol odvodený obr. 11. Obr. 13, 14 a 15 ukazujú krivku dávkovej odpovede pred štatistickou analýzou.

Príklad D: Zlúčenina X a paclitaxel majú antagonistický účinok v p53^{mut} MDA-MB-231 prsníkových nádorových bunkách

Postup: p53^{mut} MDA-MB-231 prsníkové nádorové bunky boli vložené po alikvotoch do kultivačných jamiek a nechali sa usadiť 3 hodiny. Jamky boli inkubované s paclitaxelom 4 hod., opláchnuté, potom bola pridaná zlúčenina X a inkubácia pokračovala 7 dní. Proliferácia buniek bola kvantifikovaná pomocou MTT Mosmannovho testu. Údaje boli analyzované postupom Thin Plate Spline podľa O'Connella a Wolfingera (1997).

Výsledky: Zlúčenina X a paclitaxel majú antagonistický účinok ($p=0,0093$). Obr. 16 ukazuje Izobolovú analýzu pre interakciu týchto liečiv, obr. 17 ukazuje trojrozmerný model bunkovej proliferácie, z ktorého bol odvodený obr. 16. Obr. 18, 19 a 20 ukazujú krivku dávkovej odpovede pred štatistickou analýzou.

Príklady E, F a G: Štúdie pôsobenia zlúčeniny X a paclitaxelu v p53^{mut} MDA-MB-468 prsníkových nádorových bunkách

V nasledujúcich 3 príkladoch (E až G) bol študovaný účinok pôsobenia zlúčeniny X a paclitaxelu na p53^{mut} MDA-MB-468 prsníkových nádorových buniek. V dvoch príkladoch (F a G) mali zlúčenina X a paclitaxel synergickú interakciu, v príklade E bol pozorovaný antagonizmus. Bunky v príkladoch F a G mali vyššiu rýchlosť proliferácie než bunky v príklade E, čo mohlo byť ovplyvnené výťažkom, hoci krivky izoboly boli atypické u všetkých troch štúdiách s p53^{mut} MDA-MB-468 prsníkovými nádorovými bunkami.

Údaje, vychádzajúce z kombinácie konkrétnej peptidomimetickej FTI zlúčeniny a niekoľkých rôznych chemoterapeutík (napr. taxol (paclitaxel), doxorubicín, cisplatina a vinblastín) na bunkové línie prsníkových nádorových buniek MDA-MB-468 a MCF-7 sú prezentované v Moasser, M.M. *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 1369-1374, 1998. Výsledky ďalších pokusov kombinácie FTI zlúčeniny s taxolom sú uvedené v Moasserovej publikácii (údaje neuvedené) pre prsníkové nádorové bunkové línie T47D, MDA-MB-231 a MCF-7 a pre prostatické nádorové bunky DU-145. Ďalšie uvedené výsledky (údaje neuvedené) sa týkali pôsobenia fluóruracilu v prsníkových nádorových bunkách.

Príklad E: Zlúčenina X a paclitaxel majú antagonistický účinok v p53^{mut} MDA-MB-231 prsníkových nádorových bunkách (štúdia č. 1)

Postup: p53^{mut} MDA-MB-231 prsníkové nádorové bunky boli vložené po alikvotoch do kultivačných jamiek a nechali sa usadiť 3 hodiny. Jamky boli inkubované s paclitaxelom 4

hod., opláchnuté, potom bola pridaná zlúčenina X a inkubácia pokračovala 7 dní. Proliferácia buniek bola kvantifikovaná pomocou MTT Mosmannovho testu. Údaje boli analyzované postupom Thin Plate Spline podľa O'Connella a Wolfingera (1997).

Výsledky: Zlúčenina X a paclitaxel majú antagonistický účinok ($p=0,0001$). Obr. 21 ukazuje Izobolovú analýzu pre interakciu týchto liečiv, obr. 22 ukazuje trojrozmerný model bunkovej proliferácie, z ktorého bol odvodený obr. 21. Obr. 23, 24 a 25 ukazujú krivku dávkovej odpovede pred štatistickou analýzou.

Príklad F: Zlúčenina X a paclitaxel majú synergický účinok v p53^{mut} MDA-MB-231 prsníkových nádorových bunkách (štúdia č. 2)

Postup: p53^{mut} MDA-MB-231 prsníkové nádorové bunky boli vložené po alikvotoch do kultivačných jamiek a nechali sa usadiť 3 hodiny. Jamky boli inkubované s paclitaxelom 4 hod., opláchnuté, potom bola pridaná zlúčenina X a inkubácia pokračovala 7 dní. Proliferácia buniek bola kvantifikovaná pomocou MTT Mosmannovho testu. Údaje boli analyzované postupom Thin Plate Spline podľa O'Connella a Wolfingera (1997).

Výsledky: Zlúčenina X a paclitaxel majú synergický účinok ($p=0,0237$). Obr. 26 ukazuje Izobolovú analýzu pre interakciu týchto liečiv, obr. 27 ukazuje trojrozmerný model bunkovej proliferácie, z ktorého bol odvodený obr. 26. Obr. 28, 29 a 30 ukazujú krivku dávkovej odpovede pred štatistickou analýzou. Bunky v tejto štúdii mali vyššiu rýchlosť proliferácie než bunky v predchádzajúcej štúdii (príklad E), čo môže byť ovplyvnené výťažkom, hoci krivky izoboly sú v oboch štúdiách atypické.

Príklad G: Zlúčenina X a paclitaxel majú synergický účinok v p53^{mut} MDA-MB-231 prsníkových nádorových bunkách (štúdia č. 3)

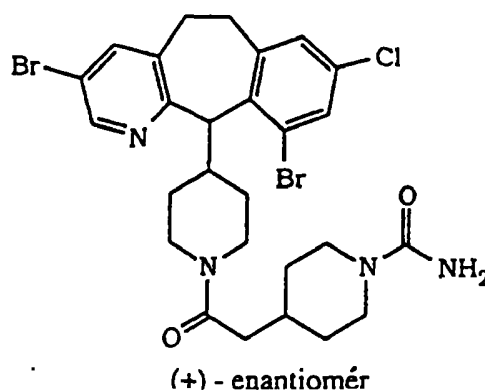
Postup: p53^{mut} MDA-MB-231 prsníkové nádorové bunky boli vložené po alikvotoch do kultivačných jamiek a nechali sa usadiť 3 hodiny. Jamky boli inkubované s paclitaxelom 4 hod., opláchnuté, potom bola pridaná zlúčenina X a inkubácia pokračovala 7 dní. Proliferácia buniek bola kvantifikovaná pomocou MTT Mosmannovho testu. Údaje boli analyzované postupom Thin Plate Spline podľa O'Connella a Wolfingera (1997).

Výsledky: Zlúčenina X a paclitaxel majú synergický účinok ($p=0,0094$). Obr. 31 ukazuje Izobolovú analýzu pre interakciu týchto liečiv, obr. 32 ukazuje trojrozmerný model bunkovej proliferácie, z ktorého bol odvodený obr. 31. Obr. 33, 34 a 35 ukazujú krivku dávkovej odpovede pred štatistickou analýzou. Podobne ako v príklade F, bunky v tejto štúdii

mali vyššiu rýchlosť proliferácie než bunky v predchádzajúcej štúdii (príklad E), čo môže byť ovplyvnené výťažkom, hoci krivky izoboly sú vo všetkých týchto štúdiách na p53^{mut} MDA-MB-231 prsníkových nádorových bunkách atypické.

Príklad H: kombinačná terapia *in vivo* - B I. D.

Účinok *in vivo* kombinačnej terapie FPT inhibítora (označovaného ako „zlúčenina X“ v nižšie uvedených tabuľkách)



s paclitaxelom na HTB 177 xenograftoch (NCI-H460, ľudský pľúcny karcinóm) pri dávkovaní dvakrát denne.

Boli použité athymické nu/nu myšacie samice 5-6 týždňov staré. Nultý deň bolo subkutánne naočkované 120 myšiam do boku 3×10^6 buniek HTB 177. Nasleduje prehľad skupín:

Skupina 1	bez liečby		10 myší
Skupina 2	kontrola nosiča	p.o.	10 myší
Skupina 3	zlúč. X, 80 mpk/dávka	p.o.	10 myší
Skupina 4	zlúč. X, 20 mpk/dávka	p.o.	10 myší
Skupina 5	paclitaxel, 20 mpk/dávka	i.p.	10 myší
Skupina 6	paclitaxel, 5 mpk/dávka	i.p.	10 myší
Skupina 7	zlúč. X, 80 mpk/dávka & paclitaxel, 20 mpk/dávka		10 myší
Skupina 8	zlúč. X, 80 mpk/dávka & paclitaxel, 5 mpk/dávka		10 myší
Skupina 9	zlúč. X, 20 mpk/dávka & paclitaxel, 20 mpk/dávka		10 myší
Skupina 10	zlúč. X, 20 mpk/dávka & paclitaxel, 5 mpk/dávka		10 myší
Skupina 11	kontrola nosiča II	p.o. & i.p.	10 myší

Prípravok: Zlúčenina pre skupiny 3, 4, 7, 8, 9 a 10 bola rozpustená v 20% hydroxypropylbetacyklodextrane (nosič I). Dávkový objem zlúčeniny X bol 0,2 ml roztoku. Paclitaxel bol rozpustený v zriedenom roztoku etanol/cremofor EL (nosič II) a i.p. dávka roztoku paclitaxelu bola 0,1 ml.

Dávkovací roztok 80 mpk zlúčeniny X bol pripravený pridaním 17 ml 20% HPBCD do 50 ml skúmavky obsahujúcej 136 mg zlúčeniny X na rozpustenie látky. Zmes bola sonikovaná až do úplného rozpustenia.

Dávkovací roztok 20mpk bol pripravený vnesením 2 ml roztoku 80 mpk do 15 ml skúmavky a pridaním 6 ml 20% HPBCD, zmes bola miešaná na vortexe.

Protokol: Nádorové bunky boli naočkované 120 myšiam nultý deň ráno, myši boli zvažované, randomizované a označené na uškách. Liečba bola zahájená v 7:30 4. deň. Zvieratá skupín 21, 3, 4, 7, 8, 9, 10 a 11 boli dávkované p.o., B.I.D. zlúčeninou X alebo roztokom nosiča I (HPBCD) o 7:30 a 19:30 7 dní v týždni. Skupiny 5, 6, 7, 8, 9, 10 a 11 boli dávkované i.p. 4. až 7. deň paclitaxelom alebo roztokom nosiča II. Rast nádoru bol kvantifikovaný po zmeraní objemu nádoru 7. až 14. deň.

Výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke 1:

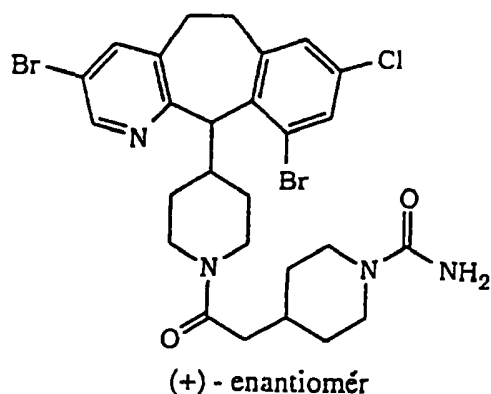
Tabuľka 1

Skupina	Dni liečby	Stredný objem nádoru	Priemerný objem nádoru	Štandardná odchýlka	Priemerná inhibícia
1. bez liečby	7 14	114,58 632,81	124,36 718,82	37,32 338,44	
2. nosič	7 14	130,29 738,8	156,17 760,87	62,78 379,45	
3. zlúčenina X (80 mpk)	7 14	32,83 28,08	34,84 34,68	13,44 27,95	95 %
4. zlúčenina X (20 mpk)	7 14	95,61 357,72	90,55 364,59	28,56 114,83	52 %
5. paclitaxel X (20 mpk)	7 14	37,75 75,19	48,52 91,61	20,34 57,08	88 %
6. paclitaxel X (5 mpk)	7 14	78,93 178,73	91,59 298,20	35,14 280,59	61 %
7. zlúčenina X (80 mpk) & paclitaxel (20 mpk)	7 14	23,88 0	23,63 0	6,58 0	100 %
8. zlúčenina X (80 mpk) & paclitaxel (5mpk)	7 14	32,76 23,60	33,19 30,75	27 72,78	95 %
9. zlúčenina X (20 mpk) & paclitaxel (20 mpk)	7 14	30,03 48,32	32,49 65,18	11 36,18	91 %
10. zlúčenina X (20 mpk) & paclitaxel (5 mpk)	7 14	38,49 97,65	40,37 103,25	9,66 46,19	86 %
11. etanol/ cremafor	7 14	194,77 1147,61	190,48 1080,01	61,81 632,87	

Z tabuľky 1 jasne vyplýva, že kým samotná zlúčenina X pri dávke 20 mpk vykazovala len 52% priemernú inhibíciu (pokus 4) a samotný paclitaxel pri dávke 5 mpk vykazoval len 61% priemernú inhibíciu (pokus 6), kombinácia zlúčeniny X pri 20 mpk plus paclitaxelu 5 mpk viedla k 86% priemernej inhibícii (viď pokus 10).

Príklad J: kombinačná terapia *in vivo* - Q. I. D.

Účinok *in vivo* kombinačnej terapie FPT inhibítora (označovaného ako „zlúčenina X“ v tabuľke 2)



s chemoterapeutikami na HTB 177 xenograftoch (NCI-H460, ľudský pľúcny karcinóm) pri dávkovaní štyrikrát denne.

Boli použité athymické nu/nu myšacie samice 5-6 týždňové. Nultý deň bolo subkutánne naočkované 170 myšiam do boku 3×10^6 buniek HTB 177. Myši boli zvážené, náhodne rozdelené do 17 skupín po desiatich. Liečba bola zahájená o 6:00 1. deň. Zvieratá skupín 2, 3, 4, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 a 17 boli dávkované p.o., q.i.d. o 6, 12, 18 a 24 hodine, 7 dní v týždni počas 4 týždňov. Myšiam v skupinách 6 a 17 bolo raz podané i.p. indikované cytotoxikum (viď tabuľka 1), 13. deň. Primárne nádory boli merané dvakrát týždenne. Výsledky sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2

Skupina	Liečba	Priemerná inhibícia (%)
1	Kontrola bez liečby	-----
2	Nosič, 20% HPBCD, QID, 1.-26. deň, p.o.	-----
3	Zlúčenina X, 40 mpk, QID, 1.-26. deň, p.o.	68
4	Zlúčenina X, 40 mpk, QID, 1.-12. deň, p.o. Nosič, 40 mpk, QID, 13.-26. deň, p.o.	64
5	Nosič, 40 mpk, QID, 1.-12. deň, p.o. Zlúčenina X, 40 mpk, QID, 13.-26. deň, p.o.	25
6	Cytosan, 200 mpk, jedenkrát, 13. deň, i.p.	9
7	5-FU, 50 mpk, jedenkrát, 13. deň, i.p.	28
8	Vincristin, 1 mpk, jedenkrát, 13. deň, i.p.	7
9	Zlúčenina X, 40 mpk, QID, 1.-26. deň, p.o. Cytosan, 200 mpk, jedenkrát, 13. deň, i.p.	81
10	Zlúčenina X, 40 mpk, QID, 1.-26. deň, p.o. 5-FU, 50 mpk, jedenkrát, 13. deň, i.p.	80

11	Zlúčenina X, 40 mpk, QID, 1.-26. deň, p.o. Vincristín, 1 mpk, jedenkrát, 13. deň, i.p.	80
12	Nosič, 40 mpk, QID, 1.-12. deň, p.o. Cytosan, 200 mpk, jedenkrát, 13. deň, i.p. Zlúčenina X, 40 mpk, QID, 13.-26. deň, p.o.	36
13	Nosič, 40 mpk, QID, 1.-12. deň, p.o. 5-FU, 50 mpk, jedenkrát, 13. deň, i.p. Zlúčenina X, 40 mpk, QID, 13.-26. deň, p.o.	25
14	Nosič, 40 mpk, QID, 1.-12. deň, p.o. Vincristín, 1 mpk, jedenkrát, 13. deň, i.p. Zlúčenina X, 40 mpk, QID, 13.-26. deň, p.o.	12
15	Zlúčenina X, 40 mpk, QID, 1.-12. deň, p.o. Cytosan, 200 mpk, jedenkrát, 13. deň, i.p. Nosič, 40 mpk, QID, 13.-26. deň, p.o.	83
16	Zlúčenina X, 40 mpk, QID, 1.-12. deň, p.o. 5-FU, 50 mpk, jedenkrát, 13. deň, i.p. Nosič, 40 mpk, QID, 13.-26. deň, p.o.	68
17	Zlúčenina X, 40 mpk, QID, 1.-12. deň, p.o. Vincristín, 1 mpk, jedenkrát, 13. deň, i.p. Nosič, 40 mpk, QID, 13.-26. deň, p.o.	85

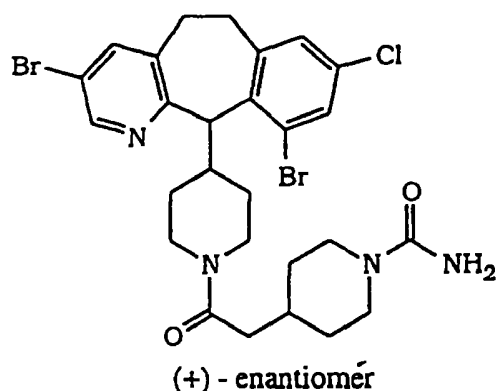
Zlúčenina X (FPT inhibítor) pre skupiny 3, 4, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 a 17 bola rozpustená v 20% hydroxypropylbetacyklodextrane (HPBCD). Cytosan, 5-FU a vincristín boli rozpustené v sterilnej vode.

Dávkovací roztok 40 mpk zlúčeniny X bol pripravený pridaním 39,6 ml 20% HPBCD do 50 ml skúmavky obsahujúcej 320 mg zlúčeniny X na rozpustenie zlúčeniny. Zmes bola sonikovaná až do úplného rozpustenia. Alikvotné roztoky boli pripravené skôr pre požadovaný počet dávok na 24 hodín. Alikvoty 20% HPBCD boli pripravené pre požadovaný počet dávok spolu s dávkami pre kontroly s nosičom v ten deň, keď mali byť podané.

Dávkovací roztok 20 mpk bol pripravený vnesením 2 ml roztoku 80 mpk do 15 ml skúmavky, pridaním 6 ml 40% HPBCD a miešaním roztoku na vortexe.

Príklad K: kombinačná terapia *in vivo* - B. I. D.

Účinok *in vivo* kombinačnej terapie FPT inhibítora (označovaného ako „zlúčenina X“ v tabuľke 3)



s chemoterapeutikom Cytosan na HTB 177 xenograftoch (NCI-H460, ľudský pľúcny karcinóm) pri dávkovaní dvakrát denne.

Boli použité athymické nu/nu myšacie samice 5-6 týždňové. Nultý deň bolo subkutánne naočkovaných 100 myšiám do boku, 3×10^6 buniek HTB 177. Myši boli zvážené, náhodne rozdelené do 10 skupín po desiatich. Ličba bola zahájená o 8:00 1. deň. Zvieratá skupín 2, 5, 6, 7, 8, 9 a 10 boli dávkované p.o., b.i.d. o 8 a 20 hod., 7 dní v týždni počas 4 týždňov. Myši v skupinách 3, 4, 6, 7, 9 a 10 boli dávkované i.p. naznačenou dávkou Cytosanu (viď tabuľka 2) 5., 12. a 19. deň. Primárne nádory boli merané jedenkrát týždenne. Výsledky sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3

Skupina	Liečba	Priemerná inhibícia (%)
1	Kontrola bez liečby	-----
2	Nosič, 40% HPBCD, BID, p.o.	-----
3	Cytosan, 200 mpk, BID, 5., 12. a 19. deň, i.p.	75,38
4	Cytosan, 100 mpk, BID, 5., 12. a 19. deň, i.p.	61,87
5	Zlúčenina X, 80 mpk, BID, p.o.	74,77
6	Zlúčenina X, 80 mpk, BID, p.o. Cytosan, 200 mpk, BID, i.p.	89,29
7	Zlúčenina X, 80 mpk, BID, p.o. Cytosan, 100 mpk, BID, i.p.	89,32
8	Zlúčenina X, 20 mpk, BID, p.o.	49,47
9	Zlúčenina X, 20 mpk, BID, p.o. Cytosan, 200 mpk, BID, i.p.	90,29
10	Zlúčenina X, 20 mpk, BID, p.o. Cytosan, 100 mpk, BID, i.p.	68,71
17	Zlúčenina X, 40 mpk, QID, 1.-12. deň, p.o. Vincristín, 1 mpk, jedenkrát, 13. deň, i.p. Nosič, 40 mpk, QID, 13.-26. deň, p.o.	85

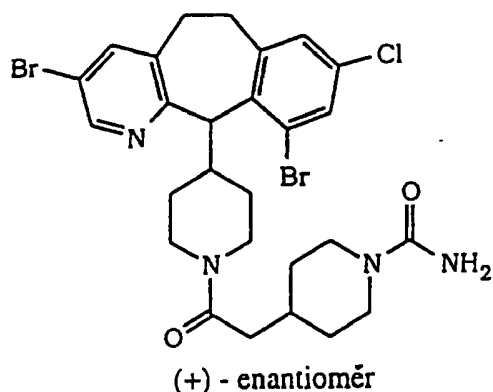
Zlúčenina X (FPT inhibítor) pre skupiny 5, 6, 7, 8, 9 a 10 bola rozpustená v 40% hydroxypropylbetacyklodextrane (HPBCD). Cytosan bol rozpustený v sterilnej vode.

Dávkovací roztok 80 mpk zlúčeniny X bol pripravený pridaním 10,8 ml 40% HPBCD do 50 ml skúmavky obsahujúcej 176 mg zlúčeniny X, aby sa zlúčenina rozpustila. Zmes bola sonikovaná až do úplného rozpustenia.

Dávkovací roztok 20 mpk bol pripravený vnesením 2 ml roztoku 80 mpk do 15 ml skúmavky, pridaním 6 ml 40% HPBCD a miešaním roztoku na vortexe.

Príklad L: kombinačná terapia *in vivo* - B. I. D.

Účinok *in vivo* kombinačnej terapie FPT inhibítora (označovaného ako „zlúčenina X“ v nižšie uvedených tabuľkách)



(zlúčenina X)

s Gemzarom® (gemcitabín HCl) na MIA PaCa xenograftoch (NCI-H460, ľudský pankreatický karcinóm). Boli použité athymické nu/nu myšacie 7 týždňové samice. Nultý deň bolo subkutánne naočkovaných 50 myšiam do boku 6×10^6 rakovinových buniek MIA PaCa. Nasleduje prehľad skupín:

Skupina 1	Kontrola nosiča I	10 myši
Skupina 2	Kontrola nosiča II	10 myši
Skupina 3	Zlúč. X, 80 mpk/dávka	10 myši
Skupina 4	Zlúč. X, 80 mpk/dávka & Gemzar® (120 mpk qid x 3)	10 myši
Skupina 5	Gemzar® (120 mpk qid x 3)	10 myši

Prípravok: Gemzar® bol rozpustený vo fyziologickom roztoku (Nosič I). Zlúčenina X bola rozpustená v 20% hydroxypropylbetacyklodextrane (Nosič II). Dávkový objem zlúčeniny X bol 0,2 ml roztoku. Dávka (i.p.) roztoku Gemzaru® bola 0,1 ml.

Dávkovací roztok 80 mpk zlúčeniny X bol pripravený pridaním 15 ml 20% HPBCD do 50 ml skúmavky obsahujúcej 120 mg zlúčeniny X, aby sa látka rozpustila. Zmes bola sonikovaná až do úplného rozpustenia.

Dávkovací roztok Gemzaru® bol pripravený pridaním 16,6 ml fyziologického roztoku do ampuly s Gemzarom® na injekcie (200 mg gemcitabínu HCl) a miešaním roztoku na vortexe do rozpustenia. Gemzar® je komerčne dostupná forma gemcitabínu (2',2'-difluórdeoxycytidín, dFdC, Gemzar®), čo je pyrimidínový analóg deoxycytidínu, ktorého cukorná časť obsahuje v polohe 2' dva atómy fluóru. (Vid' Heinemann *et al.* Cancer Res.

1988, 48: 4024). Ako je poznamenané v DeVita *et al.* (Eds.) *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (Lippencott-Raven, Phila., Pa., 5th Ed. 1997), gemcitabín má široké spektrum protinádorovej aktivity proti leukémiám a pevným nádorom. (ref: Hertel *et al.*, Evaluation of the antitumor activity of gemcitabine, (2',2'-difluordeoxycytidin) *Cancer Res.* 1990, 50: 4417). Podľa DeVita *et al.*, je „najobvyklejšie terapeutické použitie 30 minútová IV infúzia počas 3 týždňov, po ktorej nasleduje 1 týždňová prestávka a doporučená dávka je 1000 mg/m². Vo fáze II pokusov sledujúcich tento liečebný plán (800 až 1250 dFdC mg/m² za týždeň) boli zistené rýchlosti odpovede v rozsahu 16 až 24 % u pacientov trpiacich pľúcnou rakovinou s nemalými bunkami (skôr neliečených), pacientov s pľúcnou rakovinou s malými bunkami alebo rakovinou prsníkov, ktorí prekonali nie viac než jeden liečebný režim metastázujúceho ochorenia a u pacientov s úpornou rakovinou vaječníkov, hormonálne úpornou rakovinou prostaty, rakovinou hlavy a krku. DeVita *et al.* (Eds.) *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (Lippencott-Raven, Phila., Pa., 5th Ed. 1997).

Protokol: Nádorové bunky boli naočkované 50 myšiam nultý deň ráno, myši bolo zvážené, randomizované a označené na uškách. Liečba zlúčeninou X alebo nosičom II bola zahájená 1. deň a pokračovala dvakrát denne, o 7. a 19. hodine do 32. dňa. Liečba Gemzarom® a nosičom I bola zahájená 7. deň a pokračovala každý tretí deň (deň 10. a deň 13.). Rast nádoru bol stanovený meraním objemu v troch rozmeroch 10., 15., 21., 26. a 32. deň.

Výsledky sú uvedené v tabuľke 4:

Tabuľka 4

Skupina	Dni liečby	Stredný objem nádoru	Priemerný objem nádoru	Štandardná odchýlka	Priemerná inhibícia
1. Nosič I	10	6,12	13,15	17,94	
	15	33,3	47,41	39,47	
	21	63,9	74,32	34,38	
	26	90,33	83,88	30,16	
	32	166,9	154,17	70,5	
2. Nosič II	10	2,46	7,51	10,0	
	15	63,1	63,86	21,85	
	21	84,81	83,25	34,4	
	26	90,9	92,61	44,43	
	32	139,76	125,76	48,07	
3. Zlúčenina X (80 mpk)	10	4,96	8,87	10,7	
	15	12,84	16,91	8,78	
	21	13,0	14,63	25,03	
	26	41,21	34,53	20,07	
	32	43,3	54,2	44,61	57 %
4. Zlúčenina X (80 mpk) a Gemzar® (120 mpk)	10	4,12	5,57	6,28	
	15	6,66	12,21	14,06	
	21	0,40	0,67	0,68	
	26	0,53	0,76	0,48	
	32	0,34	15,03	23,67	88 %
5. Gemzar® (120 mpk)	10	12,29	13,26	11,56	
	15	31,82	34,91	22,67	
	21	0,84	5,95	14,56	
	26	20,06	20,03	17,18	
	32	49,3	49,25	50,29	60 %

Z tabuľky 4 jasne vyplýva, že kým samotná zlúčenina X pri dávke 80 mpk vykazovala len 57% priemernú inhibíciu a samotný Gemzar® pri dávke 120 mpk vykazoval len 60% priemernú inhibíciu, kombinácia zlúčeniny X pri 80 mpk plus Gemzar® pri 120 mpk viedla k

88% inhibícií. Percentuálny výsledok inhibície pozorovanej u kombinácie zlúčeniny X s Gemzarom® je štatisticky významný pri porovnaní s výsledkami pôsobenia samotných liečiv ($p < 0,05$).

Príklad M: terapia *in vivo* wap-ras transgénneho modelu

Účinnosť kombinácie zlúčeniny X a paclitaxelu bola tiež hodnotená na wap-ras transgénnom modeli. Tento model bol použitý pri terapeutickom režime, kedy terapia bola zahájená až po vzniku dobre vyvinutých nádorov u myši. Nasleduje prehľad skupín:

Skupiny

Skupina 1	Bez liečby	10 myši
Skupina 2	Kontrola Nosič I	10 myši
Skupina 3	Zlúčenina X, 20 mpk/dávkovanie p.o.	10 myši
Skupina 4	Paclitaxel, 5 mpk/dávkovanie i.p.	10 myši
Skupina 5	Zlúčenina X, 20 mpk a Paclitaxel, 5 mpk	10 myši
Skupina 6	Kontrola Nosič I a Nosič II p.o. a i.p.	10 myši

Prípravok: Zlúčenina X bola rozpustená v 20% hydroxypropylbetacyklodextrane (nosič I). Objem zlúčeniny X pre p.o. dávkovanie bol 0,2 ml roztoku. Paclitaxel bol rozpustený v zriedenom roztoku etanol/cremofoer EL (nosič II) a i.p. dávka roztoku paclitaxelu bola 0,1 ml.

Protokol: Nultý deň boli myši zvážené, randomizované a označené na uškách. Liečba zlúčeninou X a nosičom I bola zahájená 1. deň a pokračovala po dvanástich hodinách do 21. dňa. Liečba paclitaxelom a nosičom II bola zahájená 4. deň a pokračovala denne 5., 6. a 7. deň.

Výsledok: Výsledky sú znázornené na obr. 38. Wap-ras nádory neodpovedali na liečbu samotným paclitaxelom. Reagovali (89% inhibícia rastu) na liečbu samotnou zlúčeninou X pri 20 mpk. Pri kombinácii zlúčeniny X (20 mpk) a paclitaxelu (5 mpk) došlo k zvýšeniu účinnosti (nádor sa zmenšil, ekvivalentne 180% inhibícií) pri porovnaní s účinkom samotného liečiva. Okrem zvýšenej účinnosti kombinácie zlúčeniny X a paclitaxelu došlo vplyvom zlúčeniny X taktiež ku zvýšeniu citlivosti paclitaxel-rezistentných nádorov.

Farmaceutické prípravky

Inertné, farmaceuticky prijateľné nosiče používané na prípravu farmaceutických prípravkov obsahujúcich FPT inhibítory a uvedené chemoterapeutiká sú pevné alebo kvapalné látky. Medzi pevné preparáty patria prášky, tablety, dispergované granuly, kapsuly, tobolky a čípky. Prášky a tablety obsahujú 5 až 70 % hmotn. účinnej zložky. Vhodné pevné nosiče sú v oblasti techniky známe, napr. magnézium karbonát, magnézium stearát, talok, cukor a/alebo laktóza. Tablety, prášky, tobolky a kapsuly možno použiť ako pevné dávkové formy vhodné na perorálne podávanie.

Pri príprave čípkov sa nízkotaviaci vosk, napr. zmes glyceridov mastných kyselín alebo kakaové maslo najprv roztavia a účinná zložka sa miešaním homogénne disperguje. Roztavená homogénna zmes sa potom naleje do foriem bežnej veľkosti, nechá ochladiť a stuhnúť.

Kvapalné prípravky zahrňujú roztoky, suspenzie a emulzie. Príkladom sú roztoky na parenterálne injekcie vo vode či v zmesi voda-propylénglykol. Kvapalné prípravky tiež zahrňujú roztoky na intranazálne podávanie.

Aerosolové prípravky vhodné na inhalovanie zahrňujú roztoky a pevné látky v práškovej forme, ktoré bývajú kombinované s farmaceuticky prijateľnými nosičmi, ako sú inertné komprimované plyny.

Vhodné sú tiež pevné formy prípravkov, ktoré sa tesne pred použitím prevedú na kvapalnú formu na perorálne alebo parenterálne podávanie. Kvapalné formy zahrňujú roztoky, suspenzie a emulzie.

FPT inhibítory a uvedené chemoterapeutiká možno tiež podávať transdermálne. Transdermálne prípravky bývajú vo forme krémov, roztokov na potieranie, aerosolov a/alebo emulzií a možno ich použiť v transdermálnych matriciach alebo rezervoároch, ako je bežné pre transdermálnu aplikáciu.

Výhodne sú zlúčeniny podávané perorálne.

Farmaceutický prípravok výhodne obsahuje dávkovú jednotku. Takto je prípravok rozdelený do dávkových jednotiek obsahujúcich príslušné množstvá účinnej látky, napr. účinné množstvo na dosiahnutie žiadúceho efektu.

Množstvo účinnej zložky v dávkovej jednotke sa pohybuje v rozmedzí 0,1 až 1000 mg, výhodne 1 až 300 mg, výhodnejšie 10 až 200 mg, podľa požiadaviek aplikácie.

Aktuálna použitá dávka sa riadi požiadavkami terapie pacienta, vážnosťou jeho ochorenia. Určenie vhodnej dávky pre daný stav je v odbore techniky známy. Obvykle sa

liečba zahajuje malými dávkami, o niečo nižšími, než je dávka optimálna. Potom sa po malých množstvách dávky zvyšujú, až sa dosiahne optimálny efekt v daných podmienkach. Celkovú dennú dávku možno rozdeliť a podávať po častiach počas dňa, pokiaľ je zo žiadúce.

Množstvo a frekvencia podávani FPT a chemoterapeutika a/alebo radiačnej terapie sa riadi rozhodnutím ošetrojúceho lekára, ktorý berie do úvahy také údaje, ako je vek pacienta, jeho stav a telesná hmotnosť, vážnosť liečeného ochorenia. Dávkový režim inhibítorov FPT spočíva v perorálnej administrácii 10 až 2000 mg/deň, výhodne 10 až 1000 mg/deň, výhodnejšie 50 až 600 mg/deň, v dennej dávke rozdelené na 1 až 4 časti, výhodne 2 časti tak, aby došlo k zablokovaniu rastu nádoru. Vo výhodnom vyhotovení, v prípadoch, kde ako FPT inhibítor slúži kondenzovaný tricyklický benzocykloheptapyridín, je výhodná dávka na perorálnu administráciu 50 až 600 mg/deň, výhodnejšie 50 až 400 mg/deň v dennej dávke rozdelenej na dve časti. Vhodná je i prerušovaná terapia (napr. jeden vynechaný týždeň z troch týždňov, alebo tri vynechané zo štyroch).

Chemoterapeutikum a/alebo radiačná terapia sa riadia typom liečeného ochorenia a známymi účinkami daného chemoterapeutika a/alebo rádioterapie. Liečebný postup sa tiež riadi znalosťami ošetrojúceho lekára, terapeutickým plánom (dávkové množstvá a počet dávok), možno ho meniť podľa pozorovaných účinkov zvolenej terapie (t.j. antineoplastika alebo rádioterapia) na pacienta, podľa pozorovanej pacientovej reakcie na podávané terapeutiká.

Výhodným príkladom kombináčnej terapie pri liečbe rakoviny podžalúdkovej žľazy bol inhibítor FPT (zlúčenina X) podávaný perorálne v množstve 50 až 400 mg/deň, v dávke rozdelenej na 2 časti, v kontinuálnom liečebnom režime; antineoplastikom bol gemcitabín podávaný v dávke 750 až 1350 mg/m² týždenne v režime tri vynechané týždne zo štyroch.

Výhodným príkladom kombináčnej terapie pri liečbe rakoviny pľúc bol inhibítor FPT (zlúčenina X) podávaný perorálne v množstve 50 až 400 mg/deň, v dávke rozdelenej na 2 časti, v kontinuálnom liečebnom režime; antineoplastikom bol paclitaxel podávaný v dávke 65 až 175 mg/m² v režime jedenkrát za tri týždne.

Výhodným príkladom kombináčnej terapie pri liečbe gliómov bol inhibítor FPT (zlúčenina X) podávaný perorálne v množstve 50 až 400 mg/deň, v dávke rozdelenej na 2 časti, antineoplastikom bol temozolomid podávaný v dávke 100 až 250 mg/m².

Iným príkladom kombináčnej terapie pri liečbe gliómov bol inhibítor FPT (zlúčenina X) podávaný perorálne v množstve 50 až 400 mg/deň, v dávke rozdelenej na 2 časti, v kontinuálnom liečebnom režime; antineoplastikom bol 5-fluorouracil (5-FU) podávaný v dávke

500 mg/m² jedenkrát týždenne, alebo v dávke 200 až 300 mg/m² denne, v prípade kontinuálnej infúzie 5-FU. V prípade jednorazovej týždňovej administrácie 5-FU možno 5-FU podávať v kombinácii s folátovým agonistom (napr. Leucovoran v dávke 20 mg/m²/týždeň).

V postupoch predkladaného vynálezu sa FPT inhibítor podáva súčasne s alebo postupne po podaní chemoterapeutika a/alebo rádioterapie, nie je preto nevyhnutné, aby chemoterapeutikum a FPT inhibítor boli podávané súčasne, alebo temer súčasne. Výhodnosť súčasného podávania alebo temer súčasného podávania závisí od rozhodnutia ošetrojúceho lekára.

Rovnako nie je nutné, aby chemoterapeutikum a FPT inhibítor boli podávané v jednom farmaceutickom prípravku, vďaka rôznym fyzikálnym a chemickým vlastnostiam možno ich dokonca podávať rôznymi cestami. Napríklad inhibítor FPT možno podávať perorálne a udržiavať v krvi vhodné hladiny, chemoterapeutikum možno podávať intravenózne. Určenie spôsobu podávania a účelnosť podávania, kde je to možné, spoločného farmaceutického prípravku, je celkom v rukách ošetrojúceho lekára. Počiatočné podávanie sa obyčajne riadi zavedenými postupmi známymi v oblasti techniky a ďalší režim ošetrojúci lekár upravuje podľa pozorovaných účinkov liečby, t.j. dávkovanie, spôsoby administrácie a počty dávok.

Konkrétna voľba FPT inhibítora a chemoterapeutika a/alebo rádioterapie závisí od diagnózy lekárskeho tímu, rozhodnutia o stave pacienta a príslušného liečebného protokolu.

Inhibítor FPT a chemoterapeutikum možno podávať súčasne (t.j. zároveň, temer zároveň, alebo v rámci jedného liečebného protokolu) alebo postupne, podľa typu liečeného proliferatívneho ochorenia, stavu pacienta a aktuálneho výberu chemoterapeutík a/alebo rádioterapie, ktoré možno podávať spolu s inhibítorom FPT.

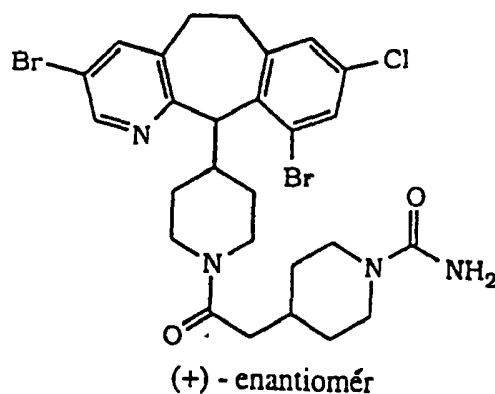
Pokiaľ sa inhibítor FPT a chemoterapeutikum a/alebo rádioterapia nepodávajú súčasne alebo temer súčasne, potom poradie podávaných liečiv nie je podstatné. Inhibítor FPT tak môže byť podávaný ako prvý a podávané chemoterapeutiká a/alebo rádioterapia môže nasledovať; alebo chemoterapeutikum a/alebo rádioterapia sa podávajú ako prvé a nasleduje podanie inhibítora FPT. Takéto striedavé podávanie možno opakovať v rámci jedného liečebného protokolu. Stanovenie poradia podávaní, počtu opakovaní a podávaní každého jednotlivého liečiva počas liečebného protokolu je celkom v rukách ošetrojúceho lekára, ktorý sa riadi vážnosťou liečeného ochorenia a celkovým stavom pacienta. Napríklad sa najskôr podáva chemoterapeutikum a/alebo rádioterapia, najmä ak ide o cytotoxikum, a potom liečba

pokračuje podávaním FPT inhibítora a ak je to výhodné, nasleduje opäť chemoterapeutikum a/alebo rádioterapia, a tak ďalej, až do splnenia liečebného protokolu.

Ošetrojúci lekár teda v rámci svojich skúseností a znalostí môže liečebný protokol modifikovať z hľadiska podávania terapeutických zložiek (t.j. FPT inhibítor, chemoterapeutikum a/alebo rádioterapia) podľa individuálnych požiadavkov pacienta a postupujúcej liečby.

Ošetrojúci lekár pri hodnotení pokračujúcej liečby vychádza z takých znakov, ako je celkový subjektívny stav pacienta i konkrétnejšie znaky, ako je úľava od symptómov ochorenia, inhibícia rastu nádoru, aktuálne zmenšenie nádoru alebo inhibícia metastáz. Veľkosť nádoru možno merať štandardnými postupmi, ako sú rádiologické štúdie, napr. CAT alebo MRI skenovanie a za sebou idúce merania napomáhajú rozhodnúť, či sa rast nádoru zastavil, alebo či sa dokonca nádor začal zmenšovať. Úľava od symptómov ochorenia, ako je napr. úľava od bolesti a celkové zlepšenie stavu tiež pomáha vyhodnotiť efektivitu liečby.

Nasledujú príklady (Príklady 1 až 4) tvorby prípravkov vo forme kapsulí pre inhibítor FPT:



Príklady 1 a 2

Príprava a zloženie kapsuly

Zloženie	Príklad 1 mg/kapsula	Príklad 2 mg/kapsula	% hmotn. v prípravku
Pevný roztok	100	400,0	84,2
Oxid kremičitý NF ⁽¹⁾	0,625	2,5	0,5
Magnézium stearát NF ⁽²⁾	0,125	0,5	0,1
Kroskarmelóza sodná NF	11,000	44,0	9,3
Pluronic F68 NF	6,250	25,0	5,3
Oxid kremičitý NF ⁽³⁾	0,625	2,5	0,5
Magnézium stearát NF ⁽⁴⁾	0,125	0,5	0,1
Spolu	118,750	475,00	
Veľkosť kapsuly	č. 4	č. 0	

Postup (Príklady 1 a 2)

Príprava pevného roztoku

Zloženie	g/náplň	% hmotn. v prípravku
FPT inhibítor	80	33,3
Povidon NF K29/32	160	66,6
Dichlórmetan	5000 ml	odparí sa

Kryštalický FPT inhibítor a povidon boli rozpustené v dichlórmetane. Roztok bol sušený na vhodnej sprejovej sušičke rozpúšťadiel. Pevný zbytok bol potom rozomletý na jemné častice. Prášok bol preosiaty sitom 30 mesh. Röntgenovou analýzou bola potvrdená amorfnosť prášku.

Pevný roztok, oxid kremičitý⁽¹⁾ a magnézium stearát⁽²⁾ boli miešané vo vhodnom mixéri 10 min. Zmes bola komprimovaná vo vhodnom valcovom kompaktore a mletá na veľkosť častíc 30 mesh. Do mletej zmesi boli pridané kroskarmelóza sodná, Pluronic F68 a oxid kremičitý⁽³⁾ a zmes bola miešaná ďalších 10 min. Vopred bola pripravená zmes

magnézium stearátu⁽⁴⁾ a rovnakého množstva zmesi. Táto zmes bola pridaná do zvyšku zmesi a všetko sa miešalo 5 min. Zmes bola rozdelená do želatínových kapsulí s tvrdým obalom.

Príklady 3 a 4

Príprava a zloženie kapsuly

Zloženie	Príklad 3 mg/kapsula	Príklad 4 mg/kapsula	% hmotn. v prípravku
Pevný roztok	400	200,0	80,0
Oxid kremičitý NF ⁽¹⁾	3,75	1,875	0,75
Magnézium stearát NF ⁽²⁾	0,125	0,625	0,25
Kroskarmelóza sodná NF	40,00	20,00	8,0
Pluronic F68 NF	50,00	25,00	10
Oxid kremičitý NF ⁽³⁾	3,75	1,875	0,75
Magnézium stearát NF ⁽⁴⁾	1,25	0,625	0,25
Spolu	500,00	250,00	
Veľkosť kapsuly	č. 0	č. 2	

Postup (Príklady 3 a 4)

Príprava pevného roztoku

Zloženie	g/náplň	% hmotn. v prípravku
FPT inhibitor	15	50
Povidon NF K29/32	15	50
Dichlórmetan	140 ml	odparí sa
Metanol	60 ml	odparí sa

Informáciu o príprave prípravkov možno nájsť v U.S. patentovej prihláške č. 08/997168 a 60/068387 (podaná 22.12.1997), uvedené v odkazoch.

Kryštalický FPT inhibítor a povidon boli rozpustené v dichlórmetane. Roztok bol sušený na vhodnej sprejovej sušičke rozpúšťadiel. Pevný zbytok bol potom rozomletý na jemné častice. Prášok bol preosiaty sitom 30 mesh. Röntgenovou analýzou bola potvrdená amorfnosť prášku.

Pevný roztok, oxid kremičitý⁽¹⁾ a magnézium stearát⁽²⁾ boli miešané vo vhodnom mixéri 10 min. Zmes bola komprimovaná vo vhodnom valcovom kompaktove a mletá na veľkosť častíc 30 mesh. Do mletej zmesi boli pridané kroskarmelóza sodná, Pluronic F68 a oxid kremičitý⁽³⁾ a zmes bola miešaná ďalších 10 min. Vopred bola pripravená zmes magnézium stearátu⁽⁴⁾ a rovnakého množstva zmesi. Táto zmes bola pridaná do zbytku zmesi a všetko sa miešalo 5 min. Zmes bola rozdelená do želatínových kapsulí s tvrdým obalom.

Rozsah vynálezu z farmaceutického hľadiska nie je obmedzený na uvedené príklady.

Všetky dokumenty (publikácie a patentové prihlášky) sú zahrnuté v odkazoch v rozsahu týkajúcom sa predkladaného vynálezu.

Hoci bol predkladaný vynález popísaný pomocou špecifických vyhotovení, zahrňuje i rad alternatív, modifikácií a variácií, ako je odborníkovi v odbore zrejmé. Všetky prípadné alternatívy, modifikácie a variácie patria do rámca predkladaného vynálezu.

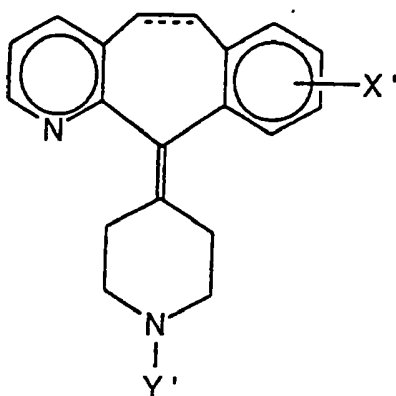
Priemyslová využiteľnosť

Predkladaný vynález prináša nový postup liečby proliferčných ochorení spočívajúci v inhibícii proliferácie buniek, najmä rakovinových. Postup pozostávajúci z kombinovaného použitia (1) inhibítora farnezylného proteíntransferázy („FPT“) a (2) antineoplastického liečiva a/alebo rádioterapie. Vynález prináša i postupy príprav farmaceutických prípravkov obsahujúcich tieto liečivá.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob liečby pacienta trpiaceho trpiaceho proliferáčným ochorením, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahrňuje súčasné alebo za sebou idúce podávanie účinného množstva (1) inhibítora FPT a (2) antineoplastického liečiva a/alebo rádioterapie;

za predpokladu, že pokiaľ inhibítor FPT je zlúčenina všeobecného vzorca A:



A

kde:

prerušovaná čiara naznačuje prípadnú dvojité väzbu;

X' je vodík alebo halogén;

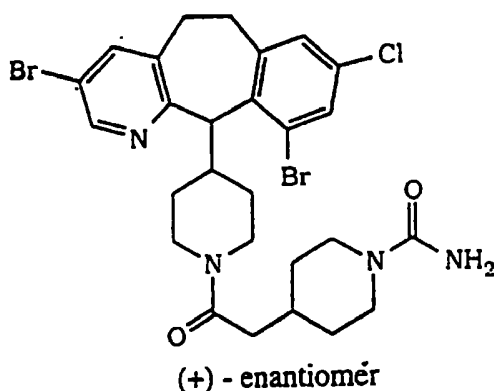
Y' je vodík, -COOR' kde R' je C₁₋₆ alkyl alebo substituovaný alkyl, fenyl, substituovaný fenyl, C₇₋₁₂ arylalkyl, alebo substituovaný arylalkyl, 2-, 3- alebo 4-piperidyl alebo N-substituovaný piperidyl, kde substituenty na substituovanom C₁₋₁₂ alkyle sú volené z amino a substituované amino a substituenty na substituovanom amino sú volené z C₁₋₆ alkyl a substituenty na substituovanom fenyle a na substituovanom arylovom zbytku C₇₋₁₂ arylalkylu sú volené z C₁₋₆ alkyl a halogén a substituent na N-substituovanom piperidyle je C₁₋₄ alkyl alebo -SO₂R', kde R' je C₁₋₁₂ alkyl, fenyl, substituovaný fenyl, C₇₋₁₂ arylalkyl alebo substituovaný arylalkyl, kde substituenty na substituovanom fenyle a substituovanom arylovom zbytku C₇₋₁₂ arylalkylu sú volené z C₁₋₆ alkyl a halogén;

potom chemoterapeutikum nie je volené zo skupiny látok zahrňujúcej vinca alkaloidy, epipodofylotoxíny, antracyklínové antibiotiká, aktinomycín D, plikamycín, puromycín, gramicidín D, taxol, kolchicín, cytochalazín B, emetín, maytansín a amsacrín.

2. Spôsob podľa nároku 1 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že FPT inhibítor a antineoplastikum a/alebo rádioterapia sú aplikované súbežne.

3. Spôsob podľa nároku 1 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že FPT inhibítor a antineoplastikum a/alebo rádioterapia sú aplikované zároveň.
4. Spôsob podľa nároku 1 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že FPT inhibítor a antineoplastikum a/alebo rádioterapia sú aplikované postupne.
5. Spôsob podľa nároku 1 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že antineoplastikum a/alebo rádioterapia sú aplikované ako prvé.
6. Spôsob podľa nároku 1 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že FPT inhibítor je aplikovaný ako prvý.
7. Spôsob podľa nároku 1 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že FPT inhibítor je volený zo skupiny zahrňujúcej kondenzovaný tricyklický benzocykloheptapyridín, oligopeptid, peptidomimetickú zlúčeninu, farnezylovanú peptidomimetickú zlúčeninu a farnezylový derivát.
8. Spôsob podľa nároku 7 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že FPT inhibítor je kondenzovaný tricyklický benzocykloheptapyridín.
9. Spôsob podľa nároku 1 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že liečené proliferatívne ochorenia sú: rakovina pľúc, rakovina podžalúdkovej žľazy, rakovina hrubého čreva, myeloidná leukémia, melanóm, tyroidná folikulárna rakovina, karcinóm močového mechúra, glióm, myelodysplastický syndróm, rakovina prsníka alebo prostaty.
10. Spôsob podľa nároku 1 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že antineoplastikum je volené z: uracilová horčica, chlórmetín, cyklofosfamid, ifosfamid, melfalan, chlorambucil, pipobróman, trietylámelamín, trietyléntiofosforamid, busulfan, karmustín, lomustín, streptozocín, dakarbazín a temozolomid, metotrexat, 5-fluorouracil, floxuridín, cytarabín, 6-merkaptopurín, 6-tioguanín, fludarabínfosfát, pentostatin, gemcitabín, vinblastín, vincristín, vindezín, bleomycín, dactinomycín, daunorubicín, doxorubicín, epirubicín, idarubicín, paclitaxel, mitramycín, deoxykoformycín, mitomycín-C, L-asparagináza, interferóny, etopozid, tenipozid, 17 α -etinyloestradiol, dietylstilbestrol, testosterón, prednizón, fluoxymesterón, dromostanolónpropionát, testolaktón, megestrolacetát, tamoxifén, metylprednizolón, metyltestosterón, prednizolón, triamcinolón, chlorotrianizén, hydroxyprogesterón, aminoglutetimid, estramustín, medroxyprogesterónacetát, leuprolid, flutamid, toremifén, goserelín, cisplatina, karboplatina, hydroxymočovina, amsacrín, prokarbazín, mitotan, mitoxantrón, levamizol, navelbén, CPT-11, anastrozol, letrozol, capeticabín, reloxafín, droloxafín alebo hexametylmelamín.

11. Spôsob podľa nároku 1 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že antineoplastikum je 5-fluórouracil.
12. Spôsob podľa nároku 1 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že antineoplastikum je temozolomid.
13. Spôsob podľa nároku 1 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že rádioterapia využíva γ -radiáciu.
14. Spôsob liečby pacienta trpiaceho proliferáčným ochorením, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa súčasné alebo za sebou idúce podávanie účinného množstva (1) inhibítora FPT



a (2) antineoplastického liečiva a/alebo rádioterapie.

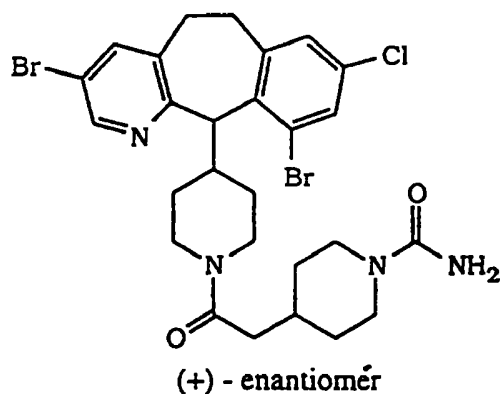
15. Spôsob podľa nároku 14, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že antineoplastikum je volené z: uracilová horčica, chlórmetín, cyklofosfamid, ifosfamid, melfalan, chlorambucil, pipobróman, trietylénmelamín, trietyléntiofosforamid, busulfán, karmustín, lomustín, streptozocín, dakarbazín a temozolomid, metotrexat, 5-fluorouracil, floxuridín, cytarabín, 6-merkaptopurín, 6-tioguanín, fludarabínfosfát, pentostatín, gemcitabín, vinblastín, vincristín, vindezín, bleomycín, dactinomycín, daunorubicín, doxorubicín, epirubicín, idarubicín, paclitaxel, mitramycín, deoxykoformycín, mitomycín-C, L-asparagináza, interferóny, etopozid, tenipozid, 17 α -etinylestadiol, dietylstilbestrol, testosterón, prednizón, fluoxymesterón, dromostanolónpropionát, testolaktón, megestrolacetát, tamoxifén, metylprednizolón, metyltestosterón, prednizolón, triamcinolón, chlorotrianizén, hydroxyprogesterón, aminoglutetimid, estramustín, medroxyprogesterónacetát, leuprolid, flutamid, toremifén, goserelín, cisplatina, karboplatina, hydroxymočovina, amsacrín, prokarbazin, mitotan, mitoxantrón, levamizol, navelbén, CPT-11, anastrozol, letrazol, capeticabín, reloxafín, droloxafín alebo hexametylmelamín.

16. Spôsob podľa nároku 14, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že antineoplastikum je volené z: cyklofosfamid, 5-fluorouracil alebo vincristin.
17. Spôsob podľa nároku 14, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že antineoplastikum je cyklofosfamid.
18. Spôsob podľa nároku 14, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že antineoplastikum je 5-fluorouracil.
19. Spôsob podľa nároku 14, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že antineoplastikum je temozolomid.
20. Spôsob podľa nároku 14, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že liečené proliferatívne ochorenia sú: rakovina pľúc, rakovina podžalúdkovej žľazy, rakovina hrubého čreva, myeloidná leukémia, melanóm, glióm, tyroidná folikulárna rakovina, karcinóm močového mechúra, myelodysplastický syndróm, rakovina prsníka alebo prostaty.
21. Spôsob podľa nároku 14 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že FPT inhibítor a antineoplastikum a/alebo rádioterapia sú aplikované súbežne.
22. Spôsob podľa nároku 14 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že FPT inhibítor a antineoplastikum a/alebo rádioterapia sú aplikované naraz.
23. Spôsob podľa nároku 14 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že FPT inhibítor a antineoplastikum a/alebo rádioterapia sú aplikované postupne.
24. Spôsob podľa nároku 14 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že antineoplastikum a/alebo rádioterapia sú aplikované ako prvé.
25. Spôsob podľa nároku 14 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že FPT inhibítor je aplikovaný ako prvý.
26. Spôsob liečby pacienta trpiaceho proliferatívnym ochorením, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa súčasné alebo za sebou idúce podávanie účinného množstva (1) inhibítora FPT a (2) gemcitabínu.
27. Spôsob podľa nároku 26 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že FPT inhibítor je volený zo skupiny zahŕňujúcej kondenzovaný tricyklický benzocykloheptapyridín, oligopeptid, peptidomimetickú zlúčeninu, farnezylovanú peptidomimetickú zlúčeninu a farnezylový derivát.
28. Spôsob podľa nároku 27 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že FPT inhibítor je kondenzovaný tricyklický benzocykloheptapyridín.
29. Spôsob podľa nároku 26 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že liečené proliferatívne ochorenie je epiteliálna rakovina.

30. Spôsob podľa nároku 26 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že liečené proliferatívne ochorenie je rakovina prostaty, rakovina pľúc alebo rakovina podžalúdočnej žľazy.

31. Spôsob podľa nároku 26 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že liečené proliferatívne ochorenie je rakovina podžalúdočnej žľazy.

32. Spôsob liečby pacienta trpiaceho proliferatívnym ochorením, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa súčasné alebo za sebou idúce podávanie účinného množstva (1) inhibítora FPT



a (2) gemcitabínu.

33. Spôsob podľa nároku 32 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že liečené proliferatívne ochorenie je rakovina prostaty, rakovina pľúc alebo rakovina podžalúdočnej žľazy.

34. Spôsob podľa nároku 32 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že liečené proliferatívne ochorenie je rakovina podžalúdočnej žľazy.

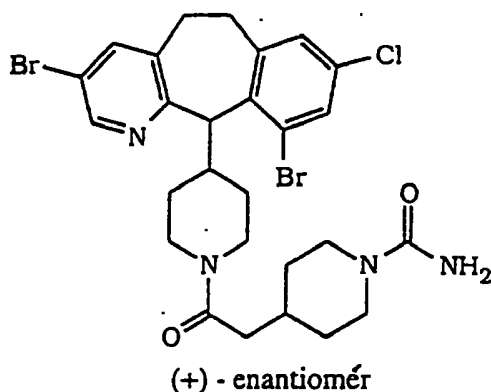
35. Spôsob podľa nároku 34 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že FPT inhibitor je podávaný perorálne v množstve 50 až 400 mg/deň a gemcitabín je podávaný v množstve 750 až 1350 mg/m² týždenne za režimu tri vynechané týždne zo štyroch.

36. Spôsob podľa nároku 1 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že antineoplastikum je liečivo ovplyvňujúce submikroskopické štruktúry.

37. Spôsob podľa nároku 36 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že FPT inhibitor je volený zo skupiny zahrňujúcej kondenzovaný tricyklický benzocykloheptapyridín, oligopeptid, peptidomimetickú zlúčeninu, farnesylovanú peptidomimetickú zlúčeninu a farnesylový derivát.

38. Spôsob podľa nároku 37 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že FPT inhibitor je kondenzovaný tricyklický benzocykloheptapyridín.

39. Spôsob podľa nároku 36 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že liečivo ovplyvňujúce submikroskopické štruktúry je paclitaxel alebo derivát paclitaxelu.
40. Spôsob podľa nároku 36 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že liečivo ovplyvňujúce submikroskopické štruktúry je Taxoter.
41. Spôsob podľa nároku 36 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že liečené proliferatívne ochorenie je rakovina prostaty, rakovina pľúc alebo rakovina podžalúdkovej žľazy, rakovina hrubého čreva alebo rakovina močového mechúra.
42. Spôsob podľa nároku 36 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že liečené proliferatívne ochorenie je rakovina prostaty.
43. Spôsob podľa nároku 36 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že liečené proliferatívne ochorenie je rakovina pľúc.
44. Spôsob podľa nároku 36 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že liečené proliferatívne ochorenie je rakovina podžalúdkovej žľazy.
45. Spôsob liečby pacienta trpiaceho proliferatívnym ochorením, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa súčasné alebo za sebou idúce podávanie účinného množstva (1) inhibítora FPT



a (2) liečiva ovplyvňujúceho submikroskopické štruktúry.

46. Spôsob podľa nároku 45 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že liečivo ovplyvňujúce submikroskopické štruktúry je paclitaxel alebo derivát paclitaxelu.
47. Spôsob podľa nároku 45 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že liečené proliferatívne ochorenie je rakovina prostaty.
48. Spôsob podľa nároku 45 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že liečené proliferatívne ochorenie je rakovina podžalúdkovej žľazy.

49. Spôsob podľa nároku 45 v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že liečené proliferčné ochorenie je rakovina pľúc.