

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 225

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 233/88 A 61 K 31/455
C 07 D 401/12 A 61 K 31/4709
C 07 D 233/92 A 61 K 31/4725
C 07 D 403/12 A 61 P 35/00
C 07 D 417/14 A 61 P 15/00
C 07 D 401/14
A 61 K 31/4164
A 61 K 31/4178

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **25.07.2001**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **31.07.2000**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/221724**
(33) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18.02.2004**
(Věstník č. 2/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/IB2001/001335**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO2002/010141**

(71) Přihlašovatel:
PFIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US;

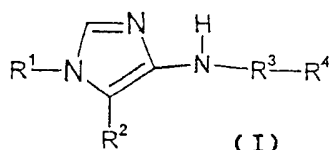
(72) Původce:
Ahlijanian Michael Kirk, Groton, CT, US;
Cooper Christopher Blair, Groton, CT, US;
Helal Christopher John, Groton, CT, US;
Lau Lit-Fui, Groton, CT, US;
Menniti Frank Samuel, Groton, CT, US;
Sanner Mark Allen, Groton, CT, US;
Seymour Patricia Ann, Groton, CT, US;
Villalobos Anabella, Groton, CT, US;

(74) Zástupce:
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Derivát imidazolu a farmaceutický prostředek,
který ho obsahuje**

(57) Anotace:

Derivát imidazolu obecného vzorce I, a jeho farmaceuticky přijatelné soli jsou vhodné pro výrobu farmaceutických prostředků pro ošetřování nemocí nebo stavů zahrnujících abnormální růst buněk nebo pro ošetřování neurodegenerativních nemocí nebo stavů savců.



02-3696-02-Ma

Derivát imidazolu a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů imidazolu, farmaceutických prostředků obsahujících takové deriváty a jejich použití k ovlivňování abnormálního růstu buněk a některých nemocí a stavů centrálního nervového systému. Sloučeniny podle vynálezu působí jako inhibitory na cyklinu závislých enzymů proteinkinázy cdk5 (cyclin dependent protein kinase 5) a cdk2 (cyclic dependent protein kinase 2). Sloučeniny podle vynálezu jsou také inhibitory enzymu GSK-3 (glycogen synthase kinase-3).

Dosavadní stav techniky

Serin/threoninová kináza cdk5 spolu s kofaktorem p25 (nebo delším kofaktorem, p35) je spojována s neurodegenerativními poruchami a inhibitory cdk5/p25 (nebo cdk5/p35) jsou proto vhodné k léčení neurodegenerativních poruch, jako je Alzheimerova nemoc, Parkinsonova nemoc, mrtvice nebo Huntingtonova nemoc. Léčení takových neurodegenerativních poruch pomocí inhibitorů cdk5 je podporováno poznatkem, že cdk5 se účastní fosforylace tau proteinu (J. Biochem 117, str. 741 až 749, 1995). Enzym cdk5 také fosforyluje dopamin a cyklický AMP-regulovaný fosfoprotein (DARPP-32) na threoninu 75 a má proto význam je v dopaminergické neurotransmisi (Nature 402, str. 669 až 671, 1999).

Serin/threoninová kináza cdk2 je nezbytná pro normální buněčné cyklování a má rozhodující úlohu v poruchách, způsobovaných nenormálním cyklováním buněk, což je obecná charakteristika mnoha onkologických poruch. Inhibitory cdk2 se proto

hodí k léčení různých typů rakoviny a ostatních nemocí nebo stavů souvisejících s nenormálním růstem buněk (Meijer a kol., *Properties and Potential-applications of Chemical Inhibitors of Cyclic-dependent Kinases*, *Pharmacology & therapeutics* 82 (2-3), str. 279 až 284, 1999; Sausville a kol., *Cyclic-dependent Kinases: Initial Approaches to Exploit a novel Therapeutic Target*, *Pharmacology & therapeutics* 82, (2-3), str. 285 až 292, 1999).

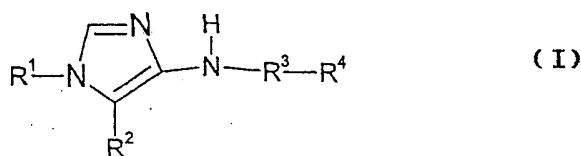
GSK-3 je serin/threonin proteinová kináza. Je jednou z několika proteinkináz, které fosforylují glykogensyntházu (Embi a kol., *Eur. J. Biochem.* 107, str. 519 až 527, 1980; Hemmings a kol., *Eur. J. Biochem.* 119, str. 443 až 451, 1982). GSK-3 existuje ve dvou isoformách, α a β , v obratlovcích a je o něm známo, že má monomerní strukturu 49kD a 47kD. Obě isoformy fosforylují svalovou glykogensyntházu (Cross a kol., *Biochemical Journal* 303, str. 21 až 26, 1994). Ukázalo se, že aminokyselínová identita mezi homology druhů GSK-3 je v nadbytku 98% uvnitř katalytické domény (Plyte a kol., *Biochim. Biophys. Acta* 1114, str. 147 až 162, 1992). Vzhledem k pozoruhodně vysokému stupni konzervace napříč fylogenetickým spektrem se poukazuje na základní úlohu GSK-3 v buněčných procesech.

GSK-3 byl se podílí na četných různých chorobných stavech a podmínkách. Například Chen a kol. (*Diabetes* 43, str. 1234 až 1241, 1994) se domnívá, že nárůst aktivity GSK-3 může být významný u diabetu typu 2. Zvýšená exprese GSK-3 v diabetických svalech se také považuje za přispívající ke škodlivé aktivitě glykogensyntházy a k inzulinové resistenci v kosterních svalech u diabetu typu 2 (Nikoulina a kol., *Diabetes* 49, str. 263 až 271, 2000). Také se zvýšená aktivita proteínofosfatázy typu 1, měřená v nepohyblivém spermu přičítala vyšší aktivitě GSK-3 a považovala se za zodpovědnou za pohyblivost sperma při kontrole (Vijayaraghavan a kol., *Biology of Reproduction* 54, str. 709 až 717, 1996). Vijayaraghavan a kol. naznačuje, že takové vý-

sledky tvoří biochemickou bázi pro vývoj a regulaci pohyblivosti spermat a možnou fyziologickou úlohu pro systém fosfatáza 1/inhibitor 2/GSK-3. Aktivita GSK-3 se také spojuje s Alzheimerovou nemocí a poruchami nálady jako bipolární porucha (světový patentový spis číslo WO 97/41854). Vedle ostatních stavů se GSK-3 také podílí na vypadávání vlasů, schizofrenii a neurodegeneraci, včetně chronické neurodegenerativní poruchy (jako je Alzheimerova nemoc) a neurotrauma, například mrtvice, traumatické poranění mozku a míchy.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je derivát imidazolu obecného vzorce I



kde znamená

R^1 skupinu alkylovou s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkenylovou s 2 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkinylovou s 2 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, cykloalkylovou s 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkenylovou s 4 až 8 atomy uhlíku, tří až osmičlennou heterocykloalkylovou, bicykloalkylovou s 5 až 11 atomy uhlíku, bicykloalkenylovou se 7 až 11 atomy uhlíku, pěti až jedenáctičlennou heterobicykloalkylovou, arylovou s 6 až 14 atomy uhlíku nebo pěti až čtrnáctičlennou heteroarylovou, přičemž je skupina R^1 popřípadě substituována jedním až šesti substituenty R^5 na sobě nezávisle volenými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu trifluormethylovou, $-NR^7R^8$, $-NR^7C(=O)R^8$, $-NR^7C(=O)OR^8$, $-NR^7C(=O)NR^8R^9$,



-NR⁷S(=O)₂R⁸, -NR⁷S(=O)₂NR⁸R⁹, -OR⁷, -OC(=O)R⁷,
 -OC(=O)OR⁷, -C(=O)OR⁷, -C(=O)R⁷, -C(=O)NR⁷R⁸,
 -OC(=O)NR⁷R⁸, -OC(=O)SR⁷, -SR⁷, -S(=O)R⁷, -S(=O)₂R⁷,
 -S(=O)₂NR⁷R⁸, -O-S(=O)₂R⁷, -N₃ a R⁷,

R² atom vodíku, fluoru, skupinu methylovou, kyanoskupinu, nebo skupinu -C(=O)OR⁷-,

R³ skupinu -C(=O)NR⁹, -C(=O)O-, -C(=O)(CR¹⁰R¹¹)_n- nebo -(CR¹⁰R¹¹)_n-

R⁴ skupinu alkylovou s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkenylovou s 2 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkinylovou s 2 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, cykloalkylovou s 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkenylovou s 4 až 8 atomy uhlíku, tři až osmičlennou heterocykloalkylovou, bicykloalkylovou s 5 až 11 atomy uhlíku, bicykloalkenylovou se 7 až 11 atomy uhlíku, pěti až jedenáctičlennou heterobicykloalkylovou, arylovou s 6 až 14 atomy uhlíku nebo pěti až čtrnáctičlennou heteroarylovou, přičemž je skupina R⁴ popřípadě substituována jedním až šesti substituenty R⁶ na sobě nezávisle volenými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu trifluormethylovou, -NR⁷R⁸, -NR⁷C(=O)R⁸, -NR⁷C(=O)OR⁸, -NR⁷C(=O)NR⁸R⁹, -NR⁷S(=O)₂R⁸, -NR⁷S(=O)₂NR⁸R⁹, -OR⁷, -OC(=O)R⁷, -OC(=O)OR⁷, -C(=O)OR⁷, -C(=O)R⁷, -C(=O)NR⁷R⁸, -OC(=O)NR⁷R⁸, -OC(=O)SR⁷, -SR⁷, -S(=O)R⁷, -S(=O)₂R⁷, -S(=O)₂NR⁷R⁸ a R⁷,

R⁷, R⁸ a R⁹ na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkenylovou s 2 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkinylovou s 2 až 8 atomy uhlí-

ku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, cykloalkylovou s 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkenylovou s 4 až 8 atomy uhlíku, tří až osmičlennou heterocykloalkylovou, bicykloalkylovou s 5 až 11 atomy uhlíku, bicykloalkenylovou se 7 až 11 atomy uhlíku, pěti až jedenáctičlennou heterobicykloalkylovou, arylovou s 6 až 14 atomy uhlíku nebo pěti až čtrnáctičlennou heteroarylovou, přičemž je skupina R^7 , R^8 a R^9 popřípadě substituována na sobě nezávisle jedním až šesti substituenty ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu trifluormethylovou, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{11}$, $-NR^{10}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(=O)_2R^{11}$, $-NR^{10}S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, $-OR^{10}$, $-OC(=O)R^{10}$, $-OC(=O)OR^{10}$, $-OC(=O)NR^{10}R^{11}$, $-OC(=O)SR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{10}$, $-S(=O)_2R^{10}$, $-S(=O)_2NR^{10}R^{11}$, $-C(=O)R^{10}$, $-C(=O)OR^{10}$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ a R^{10} ,

nebo jestliže R^7 a R^8 znamená skupinu NR^7R^8 , může být tato skupina popřípadě spojena s atomem dusíku skupiny NR^7R^8 , ke které je vázána za vytvoření tříčlenného až sedmičlenného heterocykloalkylového podílu, který popřípadě obsahuje jeden nebo dva další heteroatomy ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry,

R^{10} , R^{11} a R^{12} na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkenylovou s 2 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkinylovou s 2 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, cykloalkylovou s 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkenylovou s 4 až 8 atomy uhlíku, tří až osmičlennou heterocykloalkylovou, bicykloalkylovou s 5 až 11 atomy uhlíku, bicykloalkenylovou se 7 až 11 atomy uhlíku, pěti až jedenáctičlennou heterobicykloalkylovou, arylovou s 6 až 14 atomy uhlíku nebo pěti až čtrnáctičlennou heteroarylovou, přičemž je skupina R^{10} , R^{11} , a R^{12} popřípadě na sobě nezávisle sub-

stituoována jedním až šesti substituenty ze souboru zahrnujícího atom fluóru, chloru, bromu a jodu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu trifluormethylovou, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)R^{14}$, $-NR^{13}C(=O)OR^{14}$, $-NR^{13}C(=O)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$, $-NR^{13}S(=O)_2NR^{14}R^{15}$, $-OR^{13}$, $-OC(=O)R^{13}$, $-OC(=O)OR^{13}$, $-OC(=O)NR^{13}R^{14}$, $-OC(=O)SR^{13}$, $-SR^{13}$, $-S(=O)R^{13}$, $-S(=O)_2R^{13}$, $-S(=O)_2NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)R^{13}$, $-C(=O)OR^{13}$, $-C(=O)NR^{13}R^{14}$ a R^{13} ,

R^{13} , R^{14} a R^{15} na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkenylovou s 2 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkinylovou s 2 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, cykloalkylovou s 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkenylovou s 4 až 8 atomy uhlíku, tří až osmičlennou heterocykloalkylovou, bicykloalkylovou s 5 až 11 atomy uhlíku, bicykloalkenylovou se 7 až 11 atomy uhlíku, pěti až jedenáctičlennou heterobicykloalkylovou, arylovou s 6 až 14 atomy uhlíku nebo pěti až čtrnáctičlennou heteroarylovou, přičemž je skupina R^{13} , R^{14} a R^{15} popřípadě substituována na sobě nezávisle jedním až šesti substituenty ze souboru zahrnujícího atom fluóru, chloru, bromu a jodu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu trifluormethylovou, $-NR^{16}R^{17}$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-NR^{16}C(=O)OR^{17}$, $-NR^{16}C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(=O)_2R^{17}$, $-NR^{16}S(=O)_2NR^{17}R^{18}$, $-OR^{16}$, $-OC(=O)R^{16}$, $-OC(=O)OR^{16}$, $-OC(=O)NR^{16}R^{17}$, $-OC(=O)SR^{16}$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{16}$, $-S(=O)_2R^{16}$, $-S(=O)_2NR^{16}R^{17}$, $-C(=O)R^{16}$, $-C(=O)OR^{16}$, $-C(=O)NR^{16}R^{17}$ a R^{16} ,

R^{16} , R^{17} a R^{18} na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkenylovou s 2 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkinylovou s 2 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, cykloalky-

lovou s 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkenylovou s 4 až 8 atomy uhlíku, tří až osmičlennou heterocykloalkylovou, bicykloalkylovou s 5 až 11 atomy uhlíku, bicykloalkenylovou se 7 až 11 atomy uhlíku, pěti až jedenáctičlennou heterobicykloalkylovou, arylovou s 6 až 14 atomy uhlíku nebo pěti až čtrnáctičlennou heteroarylovou,

n 0, 1, 2 nebo 3,

přičemž R^{10} a R^{11} ve skupině $-C(=O)(CR^{10}R^{11})_n-$ a $-(CR^{10}R^{11})_n-$ jsou pro každé opakování n definovány na sobě nezávisle, jak shora uvedeno,

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu jsou inhibitory serin/threonin kináz zvláště kináz závislých na cyklinu, jako jsou cdk5 a cdk2 a jsou užitečné pro ošetřování neurodegenerativních poruch a jiných poruch centrálního nervového systému a abnormálního buněčného růstu, včetně rakoviny. Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu jsou zvláště užitečné pro inhibici cdk5. Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu jsou užitečné také jako inhibitory GSK-3.

Výrazem "alkyl" se zvláště míní, pokud není vysloveně uvedeno jinak, nasycené jednovazné uhlovodíkové skupiny s přímým nebo s rozvětveným řetězcem. Jakožto příklady alkylových skupin se bez záměru na jakémkoliv omezení uvádějí skupina methylová, ethylová, propylová, isopropylová a terc-butylová.

Výrazem "alkenyl" se míní, pokud není vysloveně uvedeno jinak, alkylové skupiny, které mají alespoň jednu dvojnou vazbu, přičemž alkyl má shora uvedený význam. Jakožto příklady alkenylových skupin se bez záměru na jakémkoliv omezení uvádějí skupina ethenylová a propenylová.

Výrazem "alkinyl" se míní, pokud není vysloveně uvedeno jinak, alkylové skupiny, které mají alespoň jednu trojnou vazbu, přičemž alkyl má shora uvedený význam. Jakožto příklady alkinylových skupin se bez záměru na jakémkoliv omezení uvádějí skupina ethinylová a 2-propinylová.

Výrazem "cykloalkyl" se míní, pokud není vysloveně uvedeno jinak, nearomatické nasycené cyklické alkylové skupiny, přičemž alkyl má shora uvedený význam. Jakožto příklady cykloalkylových skupin se bez záměru na jakémkoliv omezení uvádějí skupina cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová a cykloheptylová. Výrazem "bicykloalkyl" se míní, pokud není vysloveně uvedeno jinak, nearomatické nasycené karbo-cyklické skupiny se dvěma kruhy, přičemž takové kruhy mají jeden nebo dva společné atomy uhlíku. Podle vynálezu, pokud není uvedeno jinak, zahrnují bicykloalkylové skupiny spiro skupiny a kondenzované cyklické skupiny. Jakožto příklady bicykloalkylových skupin se bez záměru na jakémkoliv omezení uvádějí skupina bicyklo[3.1.0]hexylová, norbornylová, spiro[4.5]decylová, spiro[4.4]nonylová, spiro[4.3]oktylová a spiro[4.2]heptylová skupina. Výrazem "cykloalkenyl" a "bicykloalkenyl" se míní, pokud není vysloveně uvedeno jinak, nearomatické karbo-cyklické cykloalkylové a bicykloalkylové skupiny shora definované, přičemž však obsahují jednu nebo několik dvojných vazeb mezi dvěma atomy uhlíku, spojující atomy uhlíku v kruhu ("endocyklická" dvojná vazba) a/nebo jednu nebo několik dvojných vazeb mezi dvěma atomy uhlíku spojující atom uhlíku v kruhu a přilehlý nekruhový atom uhlíku ("exocyklická" dvojná vazba). Jakožto příklady cykloalkenylových skupin se bez záměru na jakémkoliv omezení, uvádějí skupina cyklopentenylová a cyklobutenylová a jakožto příklady, tedy nikoliv jako jakékoliv omezení bicykloalkenylových skupin norbornenylová skupina. Skupiny cykloalkylová, cykloalkenylová, bicykloalkylová, a bicykloalkenylová zahrnují také skupiny s jedním nebo s několika substituenty. Jakožto příklady skupin s oxoskupinami se uvádějí

skupina oxocyklopentylová, oxocyklobutylová oxocyklopentenyl-
ová a norkafrová.

Výrazem "aryl " se míní, pokud není vysloveně uvedeno
jinak, organická skupina odvozená od aromatických uhlovodíků
odstraněním jednoho atomu vodíku, jako je skupina fenylová,
naftylová, indenylovoá a fluorenylová.

Výrazem například "heterocyklická" a "heterocykloalkyl"
se míní, nearomatické cyklické skupiny obsahující jeden nebo
několik heteroatomů ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, síry
a dusíku. Výrazem "heterobicykloalkyl" se míní, nearomatické
bicyklické skupiny, jejichž kruhy mají jeden nebo dva společné
atomy a jejichž alespoň jeden kruh osahuje heteroatom (kyslí-
ku, síru nebo dusík). Podle vynálezu, pokud není uvedeno ji-
nak, zahrnují heterobicykloalkylové skupiny spiro skupiny a
kondenzované cyklické skupiny. Podle jednoho provedení každý
kruh v heterobicykloalkylové skupině obsahuje až čtyři hetero-
atomy (to znamená od nuly do čtyř heteroatomů za podmínky, že
alespoň jeden kruh obsahuje alespoň jeden heteroatom). Hetero-
cyklické skupiny podle vynálezu zahrnují také cyklické systémy
substituované jednou nebo několika oxoskupinami. Jakožto pří-
klady nearomatických heterocyklických skupin se uvádějí skupi-
na aziridinylová, azetidinylová, pyrrolidinylová, piperidiny-
lová, azepinylová, piperazinylová, 1,2,3,6-tetrahydropyridiny-
lová, oxiranylová, oxetanylová, tetrahydrofuranylová, tetra-
hydrothienylová, tetrahydropyranylová, tetrahydrothiopyranylo-
vá, morfolinoskupina, thiomorfolinoskupina, skupina thioxany-
lová, pyrrolinylová, indolinylová, 2H-pyranylová, 4H-pyranylo-
vá, dioxanylová, 1,3-dioxolanylová, pyrazolinylová, dihydropy-
ranylová, dihydrothienylová, dihydrofuranylová, pyrazolidiny-
lová, imidazolinylová, imidazolidinylová, 3-azabicyklo[3.1.0]-
hexanylová, 3-azabicyklo[4.1.0]heptanylová, chinolizinylová,
chinuklidinylová, 1,4-dioxaspiro[4.5]decylová, 1,4-dioxaspiro-
[4.4]nonylová, 1,4-dioxaspiro[4.3]oktylová a 1,4-dioxaspiro-

[4.2]heptylová skupina.

Výrazem "heteroaryl" se míní aromatické cyklické skupiny obsahující jeden nebo několik heteroatomů ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, síry a dusíku, s výhodou jeden až čtyři heteroatomy. Několikacyklická skupina, obsahující jeden nebo několik heteroatomů, přičemž alespoň jeden takový kruh je aromatický, se zde označuje jako "heteroaryl". Heteroarylové skupiny podle vynálezu mohou zahrnovat také kruhové systémy substituované jednou nebo několika oxoskupinami. Jakožto příklady heteroarylových skupin se uvádějí skupina pyridinylová, pyridazinylová, imidazolylová, pyrimidinylová, pyrazolylová, triazolylová, pyrazinylová, chinolylová, isochinolylová, tetrazolylová, furylová, thienylová, isoxazolylová, thiazolylová, oxazolylová, isothiazolylová, pyrrolylová, indolylová, benzimidazolylová, benzofuranylová, cinnolinylová, indazolylová, indolizinylová, ftalazinylová, triazinylová, isoindolylová, purinylová, oxadiazolylová, thiadiazolylová, furazanylová, benzofurazanylová, benzothiofenylová, benzotriazolylová, benzothiazolylová, benzoixazolylová, chinazolinylová, chinoxalinylová, naftyridinylová, dihydrochinolylová, tetrahydrochinolylová, dihydroisochinolylová, tetradroisochinolylová, benzofurylová, furopyridinylová, pyrolopyrimidinylová a azaindolylová skupina.

Shora uvedené skupiny, odvozené od shora uvedených sloučenin, mohou být vázány podle možností na atom uhlíku nebo dusíku. Například skupina, odvozená od pyrrolu, může být pyrrol-1-yl(N-vázaná) nebo pyrrol-3-yl(C-vázaná). Vynález zahrnuje také všechny možné tautomery.

Podle jednoho provedení se vynález týká sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R^3 skupinu $-C(=O)NR^9-$ nebo $-C(=O)(CR^{10}R^{11})_n-$. Podle jiného provedení R^{10} a R^{11} skupiny $-C(=O)(CR^{10}R^{11})_n-$ jsou při každém opakování n vždy atom vodíku.

Podle jiného provedení znamená R^9 ve skupině $-C(=O)NR^9-$ atom vodíku. Podle jiného provedení znamená R^3 skupinu $-C(=O)NR^9-$ nebo skupinu $-C(=O)(CR^{10}R^{11})_n-$ a R^2 atom vodíku.

Podle jiného provedení se vynález týká sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R^1 popřípadě substituovanou cykloalkylovou skupinu s 3 až 8 atomy uhlíku nebo popřípadě substituovanou bicykloalkylovou skupinu s 5 až 11 atomy uhlíku. Podle výhodného provedení znamená R^1 skupinu cyklopropylovou, cyklobutylovou, cyklopentylovou, cyklohexylovou nebo norbornylovou, přičemž je každá tato skupina popřípadě substituována, jak shora uvedeno (to znamená popřípadě jedním až šesti substituenty R^5 na sobě nezávisle volenými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu trifluormethylovou, skupinu $-NR^7R^8$, $-NR^7C(=O)R^8$, $-NR^7C(=O)OR^8$, $-NR^7C(=O)NR^8R^9$, $-NR^7S(=O)_2R^8$, $-NR^7S(=O)_2NR^8R^9$, $-OR^7$, $-OC(=O)R^7$, $-OC(=O)OR^7$, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)NR^7R^8$, $-OC(=O)NR^7R^8$, $-OC(=O)SR^7$, $-SR^7$, $-S(=O)R^7$, $-S(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2NR^7R^8$ a R^7). Podle výhodnějšího provedení znamená R^1 skupina cykloalkylovou s 3 až 8 atomy uhlíku nebo popřípadě substituovanou bicykloalkylovou skupinu s 5 až 11 atomy uhlíku například skupinu cyklopropylovou, cyklobutylovou, cyklopentylovou, cyklohexylovou nebo norbornylovou, přičemž je každá tato skupina popřípadě substituována jedním až třemi substituenty na sobě nezávisle volenými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu trifluormethylovou, skupinu $-NR^7R^8$, $-NR^7C(=O)R^8$, $-OR^7$, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)R^7$ a R^7 . Podle ještě výhodnějšího provedení znamená R^1 skupina cykloalkylovou s 3 až 8 atomy uhlíku nebo popřípadě substituovanou bicykloalkylovou skupinu s 5 až 11 atomy uhlíku například skupinu cyklopropylovou, cyklobutylovou, cyklopentylovou, cyklohexylovou nebo norbornylovou, přičemž je skupina R^1 substituována skupinou $-NR^7C(=O)R^8$, skupinou aralylovou s 6 až 14 atomy uhlíku, tříčlennou až osmičlennou skupinu heterocykloalkylovou nebo pětičlennou až čtrnáctičlennou sku-

pinu heteroarylovou a skupina arylová, heterocykloalkylová a heteroarylová je popřípadě substituována jedním až šesti substituenty na sobě nezávisle volenými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu trifluormethylovou, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{11}$, $-NR^{10}C(=O)NR^{11}R^{12}$, $-NR^{10}S(=O)_2R^{11}$, $-NR^{10}S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, $-OR^{10}$, $-OC(=O)R^{10}$, $-OC(=O)OR^{10}$, $-OC(=O)NR^{10}R^{11}$, $-OC(=O)SR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{10}$, $-S(=O)_2R^{10}$, $-S(=O)_2NR^{10}R^{11}$, $-C(=O)R^{10}$, $-C(=O)OR^{10}$, $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ a R^{10} . Podle jiného provedení vynálezu znamená R^1 skupinu bicyklo-[3.1.0]hexylovou, který je popřípadě substituována shora uvedenými substituenty (to znamená popřípadě substituována jedním až šesti substituenty R^5 na sobě nezávisle volenými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu trifluormethylovou, skupinu $-NR^7R^8$, $-NR^7C(=O)R^8$, $-NR^7C(=O)OR^8$, $-NR^7C(=O)NR^8R^9$, $-NR^7S(=O)_2R^8$, $-NR^7S(=O)_2NR^8R^9$, $-OR^7$, $-OC(=O)R^7$, $-OC(=O)OR^7$, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)NR^7R^8$, $-OC(=O)NR^7R^8$, $-OC(=O)SR^7$, $-SR^7$, $-S(=O)R^7$, $-S(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2NR^7R^8$ a R^7).

Podle ještě dalšího provedení se vynález týká sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R^1 popřípadě substituovanou skupinu alkylovou s přímým nebo s rozvětveným řetězcem s 1 až 8 atomy uhlíku nebo popřípadě substituovanou skupinu alkenylovou s přímým nebo s rozvětveným řetězcem s 2 až 8 atomy uhlíku.

Podle ještě dalšího provedení se vynález týká sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R^2 atom vodíku. Podle ještě dalšího provedení se vynález týká sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R^2 atom vodíku a R^1 má shora uvedený význam.

Podle ještě dalšího provedení se vynález týká sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R^4 skupinu arylovou s 6 až 14 atomy uhlíku nebo pětičlennou až čtrnáctičlennou skupinu hete-

roarylovou, přičemž je každá tato skupina popřípadě substituovaná. Podle výhodného provedení se vynález týká sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R^4 popřípadě substituovanou skupinu fenylovou nebo popřípadě substituovanou skupinu pyridylovou. Podle jiného výhodného provedení se vynález týká sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R^4 skupinu naftylovou, chinolylovou nebo isochinolylovou, přičemž je každá tato skupina popřípadě substituovaná. Podle jiného výhodného provedení se vynález týká sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R^4 nestituovanou skupinu naftylovou, chinolylovou nebo isochinolylovou.

Podle jiného výhodného provedení se vynález týká sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R^2 atom vodíku a R^4 má shora uvedený význam.

Jakožto příklady výhodných sloučenin obecného vzorce I se uvádějí následující sloučeniny:

N-(1-cyklobutyl-1H-imidazol-4-yl)-2-chinolin-6-ylacetamid,
 N-(1-cyklopentyl-1H-imidazol-4-yl)-2-(4-methoxyfenyl)acetamid,
 N-[1-(cis-3-fenylcyklobutyl-1H-imidazol-4-yl)]-2-chinolin-6-yl-
 acetamid,
 fenylester kyseliny (1-cyklobutyl-1H-imidazol-4-yl)karbamové,
 1-(1-cyklobutyl-1H-imidazol-4-yl)-3-isochinolin-5-ylmočovina,
 N-[1-(cis-3-aminocyklobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-2-naftalen-1-
 -ylacetamid,
 (cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklo-
 butyl)amid kyseliny 6-methylpyridin-2-karboxylové,
 (cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklo-
 butyl)amid kyseliny 1H-imidazol-4-karboxylové,
 (cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklo-
 butyl)amid kyseliny 6-hydroxypyridin-2-karboxylové,
 (cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklobu-
 tyl)amid kyseliny 3-methylpyridin-2-karboxylové,

(cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklo-
butyl)amid kyseliny 2-pyridin-3-yltriazol-4-karboxylové,
methylester 6-(cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-
1-yl]cyklobutylkarbamoyl)nikotinové kyseliny,
(cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklo-
butyl)amid kyseliny pyrazin-2-karboxylové,
N-(cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklo-
tyltyl)benzamid,
(cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklo-
butyl)amid kyseliny 5-methylpyrazin-2-karboxylové,
(cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklo-
butyl)amid kyseliny 5-methylpyrazin-2-karboxylové,
(cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklo-
butyl)isobutyramid,
(cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklo-
butyl)amid kyseliny 6-chlorpyridin-2-karboxylové
(cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklo-
butyl)amid kyseliny chinolin-2-karboxylové,
(cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklo-
butyl)amid kyseliny 1H-pyrrol-2-karboxylové,
N-(cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklo-
butyl)-2-m-tolylacetamid,
(cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklo-
butyl)amid kyseliny pyridin-2-karboxylové,
2-(3-hydroxyfenyl)-N-(cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)-
imidazol-1-yl]cyklobutyl)acetamid,
(cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklo-
butyl)amidhydrochlorid kyseliny piperidin-4-karboxylové,
N-[1-(cis-3-acetylaminocyklobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-2-
naftalen-2-ylacetamid,
N-(cis-3-[4-(2-isochinolin-5-ylacetylamino)imidazol-1-yl]-
cyklobutyl)benzamid a
(cis-3-[4-(2-isochinolin-5-ylacetylamino)imidazol-1-yl]-
cyklobutyl)amid kyseliny pyridin-2-karboxylové
a farmaceuticky přijatelné soli uvedených sloučenin.

Příklady jiných specifických sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu jsou:

cis-N-(1-bicyklo[3.1.0]hex-3-yl-1H-imidazol-4-yl)-2-chinolin-6-ylacetamid,

cis-N-(1-trans-6-(pyridin-2-karbonyl)bicyklo[3.1.0]hex-3-yl-1H-imidazol-4-yl)-2-chinolin-6-ylacetamid,

N-(1-[cis-3-(2-methoxyfenyl)cyklobutyl]-1H-imidazol-4-yl)-2-chinolin-6-ylacetamid,

N-(1-[cis-3-(2-fluorfenyl)cyklobutyl]-1H-imidazol-4-yl)-2-chinolin-6-ylacetamid,

N-(1-[cis-3-(4-methoxyfenyl)cyklobutyl]-1H-imidazol-4-yl)-2-chinolin-6-ylacetamid,

2-chinolin-6-yl-N-(1-[cis-3-p-tolylcyklobutyl]-1H-imidazol-4-yl)acetamid,

N-(1-[cis-3-(2-ethoxyfenyl)cyklobutyl]-1H-imidazol-4-yl)-2-chinolin-6-ylacetamid,

N-(1-[cis-3-(3-methoxyfenyl)cyklobutyl]-1H-imidazol-4-yl)-2-chinolin-6-ylacetamid

a farmaceuticky přijatelné soli uvedených sloučenin.

Příklady jiných specifických sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu jsou:

N-(1-[3-(2-hydroxyfenyl)cyklobutyl]-1H-imidazol-4-yl)-2-(4-methoxyfenyl)acetamid,

N-(1-[3-(3-hydroxyfenyl)cyklobutyl]-1H-imidazol-4-yl)-2-(4-methoxyfenyl)acetamid,

N-(1-[3-(2-aminofenyl)cyklobutyl]-1H-imidazol-4-yl)-2-(4-methoxyfenyl)acetamid,

N-(1-[3-(3-aminofenyl)cyklobutyl]-1H-imidazol-4-yl)-2-(4-methoxyfenyl)acetamid,

N-(1-[3-(3-aminomethylfenyl)cyklobutyl]-1H-imidazol-4-yl)-2-(4-methoxyfenyl)acetamid,

N-(1-[3-(3-dimethylaminomethylfenyl)cyklobutyl]-1H-imidazol-4-yl)-2-(4-methoxyfenyl)acetamid,

2-(4-methoxyfenyl-N-(1-[3-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)cyklo-butyl]-1H-imidazol-4-yl)-acetamid

a farmaceuticky přijatelné soli uvedených sloučenin

Soli sloučenin obecného vzorce I se mohou připravovat za využití kterýchkoliv kyselých nebo zásaditých skupin sloučenin obecného vzorce I. Jakožto příklady farmaceuticky přijatelných solí se uvádějí soli sloučenin obecného vzorce I s kyselinou chlorovodíkovou, p-toluensulfonovou, fumarovou, citronovou, jantarovou, salicylovou, šťavelovou, bromovodíkovou, fosforečnou, methansulfonovou, vinnou, maleinovou, di-p-toluoylvinnou, octovou, sírovou, jodovodíkovou, mandlovou, se sodíkem, draslíkem, hořčíkem, vápníkem a s lithiem.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou mít optická centra, a proto mohou být v různých enantiomerních a jiných stereoisomerních konfiguracích. Vynález zahrnuje všechny tyto enantiomery, diastereomery a jiné stereoisomery sloučenin obecného vzorce I, jakož také jejich racemické a jiné směsi.

Vynález zahrnuje také isotopy značené sloučeniny, které jsou identické se sloučeninami obecného vzorce I, avšak jejich jeden nebo několik atomů je nahrazeno atomem s atomovou hmotou nebo s hmotovým číslem odlišným od atomové hmoty nebo hmotového čísla obvykle nalézáných v přírodě. Jakožto příklady isotopů, které se mohou začlenit do sloučenin podle vynálezu, se uvádějí isotopy vodíku, uhlíku, dusíku, kyslíku, fosforu, fluoru, jodu a chloru, jako jsou například ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I a ^{125}I . Vynález zahrnuje sloučeniny podle vynálezu a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin, které obsahují shora uvedené isotopy a/nebo jiné isotopy jiných atomů. Isotopy značené sloučeniny podle vynálezu, například sloučeniny, do kterých byly začleněny isotopy ^3H a ^{14}C , jsou užitečné pro testy drog a/nebo pro distribuci v substrátové tkáni. Tritiované

isotopy, to je ^3H a upravené uhlíkem 14, to je ^{14}C , isotopy jsou zvláště vhodné pro svoji snadnou připravenost a zjistitelnost. Isotopy ^{11}C a ^{18}F jsou zvláště vhodné pro pozitronovou emisní tomografii (PET) a isotopy ^{125}I jsou zvláště vhodné pro jednofotonovou emisní komputerizovanou tomografii (SPECT), vždy pro případ zobrazování mozku. Kromě toho substituce těžšími isotopy, jako je deuterium, to je ^2H , může poskytovat určité terapeutické přednosti v důsledku své větší metabolické stability například zvýšeného in vivo poločasu nebo možnosti sníženého dávkování, a proto může být za určitých okolností výhodná. Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu, značené isotopy, se mohou připravovat způsoby objasněnými ve schématech a/nebo v příkladech praktického provedení, náhradou reagenčního činidla neznačeného isotopy snadno dostupným činidlem isotopy značeným.

Vynález se také týká farmaceutických prostředků pro ošetřování nemoci nebo stavu zahrnujících abnormální růst buněk savců, které obsahují sloučeninu obecného vzorce I ve množství účinném pro inhibici abnormálního růstu buněk spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem.

Vynález se také týká farmaceutických prostředků pro ošetřování nemoci nebo stavu zahrnujících abnormální růst buněk savců, které obsahují sloučeninu obecného vzorce I ve množství účinném pro inhibici cdk2 aktivity spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem.

Vynález se také týká způsobu ošetřování nemoci nebo stavu zahrnujících abnormální růst buněk savců, při kterém se podává sloučenina obecného vzorce I v množství účinném pro inhibici abnormálního růstu buněk.

Vynález se také týká způsobu ošetřování nemoci nebo stavu zahrnujících abnormální růst buněk savců, při kterém se

podává sloučenina obecného vzorce I v množství účinném pro inhibici cdk2 aktivity.

Ve farmaceutickém prostředku nebo způsobu léčení nemocí nebo stavů podle vynálezu zahrnujících nenormální růst buněk je nemocí nebo stavem vykazujícím abnormální růst buněk je v jednom provedení rakovina. Rakovinou může být karcinom, například karcinom močového měchýře, prsu, tlustého střeva, ledvin, jater, plic, například rakovina malých plicních buněk esofágu, žlučníku, vaječníků, slinivky, žaludku, cervixu, štítné žlázy, prostaty nebo pokožky, například karcinom plochých buněk; hematopoietický nádor mízního systému, například leukemie, akutní mízní leukemie, lymphom B-buněk, lymphom T-buněk, Hodgkinův lymphom, neHodgkinův lymphom, lymphom vlásečnic, nebo lymphom Burkettův; hematopoietický nádor myeloidního systému, například akutní a chronické myeloidní leukemie, myelodysplastický syndrom nebo promyelocytická leukemie; nádor mesenchymálního původu, například fibrosarkom, nebo rhabdomyosarkom; nádor v centrálním nebo periferním nervovém systému, například astrocytom, neuroblastom, gliom nebo schwannom; melanom; seminom; teratocarcinom; osteosarcom; pigmentový xeroderom; keratocanthom; thyroideální folikulární rakovina nebo Kaposiův sarkom.

V jiném provedení je nemoc nebo stav zahrnující nenormální růst buněk benigní. K takovým nemocem a stavům patří benigní hyperplazie prostaty, familiální adenomatosis polyposis, neuro-fibromatosis, atherosklerosis, plicní fibrosis, arthritida, lupenka, glomerulonefritis, restenosis, hypertrofická tvorba žizev, zánětlivá nemoc střev, odhojování transplantátů, fungální infekce a endotoxický šok.

Vynález se také také farmaceutických prostředků k léčení neurodegenerativních chorob nebo stavů u savců, přičemž prostředek obsahuje sloučeninu obecného vzorce I v účinném množ-

ství k léčení takové nemoci nbo stavu a farmaceuticky přijatelný nosič.

Vynález se také také farmaceutických prostředků k léčení neurodegenerativních chorob nebo stavů u savců, přičemž prostředek obsahuje sloučeninu obecného vzorce I v účinném množství k inhibici aktivity cdk5 a farmaceuticky přijatelný nosič.

Vynález se týká také způsobu léčení neurodegenerativní nemoci nebo stavu savců, při kterém se podává savcům sloučenina obecného vzorce I v množství účinném k inhibici aktivity cdk5.

Vynález se týká také způsobu léčení neurodegenerativní nemoci nebo stavu savců, při kterém se podává savcům sloučenina obecného vzorce I v množství účinném k léčení této nemoci nebo stavu.

V jednom provedení vynálezu je neurodegenerativní nemocí nebo stavem, který se má léčit Huntingtonova nemoc, mrtvice, míšní trauma, traumatické poranění mozku, multiinfarktní demence, epilepsie, amyotropická laterální skleróza, bolest, vi-ry způsobená demence nebo demence vyvolaná AIDS, neurodegenerace spojená s bakteriální infekcí, migréna, hypoglykemie, močová inkontinence, mozková ischemie, roztroušená skleróza, Alzheimerova nemoc, senilní demence Alzheimerova typu, mírné narušení vědomí, s věkem související pokles vědomí, emeze, kortikobazální degenerace, dementia pugilistica, Downův syndrom, myotonická dystrofie, Niemann-Pickova nemoc, Pickova nemoc, prionová nemoc se závratěmi, progresivní supranukleární ochrnutí, nižší laterální skleróza a subakutní sklerotická panencefalitida.

Vynález se také týká farmaceutického prostředku k léčení nemoci nebo stavu, jehož léčbu lze ovlivnit nebo usnadnit změ-

nou neurotransmise zprostředkované dopaminem u savců, přičemž prostředek obsahuje inhibitor cdk5 v množství účinném k léčení takové nemoci nebo stavu a farmaceuticky přijatelný nosič.

Vynález se také týká farmaceutického prostředku k léčení nemoci nebo stavu, jehož léčbu lze ovlivnit nebo usnadnit změnou neurotransmise zprostředkované dopaminem u savců, přičemž prostředek obsahuje inhibitor cdk5 v množství účinném k inhibici cdk5 a farmaceuticky přijatelný nosič.

Vynález se dále také týká způsobu léčení nemoci nebo stavu, jehož léčbu lze ovlivnit nebo usnadnit změnou dopaminem zprostředkované neurotransmise savců podáváním inhibitoru cdk5 ve množství účinném k inhibici aktivity cdk5.

Vynález se také týká způsobu léčení nemoci nebo stavu, jehož léčbu lze ovlivnit nebo usnadnit změnou dopaminem zprostředkované neurotransmise savců podáváním inhibitoru cdk5 ve množství účinném k léčení takové nemoci nebo stavu.

V jednom provedení je nemocí nebo stavem jehož léčbu lze ovlivnit nebo usnadnit změnou dopaminem zprostředkované neurotransmise savců Parkinsonova nemoc, schizofrenie, schizofreniformová porucha, schizoafektivní porucha, například přeludového typu, nebo depresivního typu, látkou vyvolaná psychozová porucha, například psychóza vyvolaná alkoholem, amfetaminem, konopím, kokainem, halucieny, inhalátory, opiáty nebo fenicyklidinem; porucha osobnosti paranoidního typu, porucha osobnosti schizoidního typu; drogová závislost, zahrnující závislost na narkotikách (například na heroin, opium a morfin) na kokain a na alkoholu; drogová abstinence včetně narkotické, kokainové a alkoholové abstinence; obsesivní kompulsivní porucha, Tourettův syndrom; deprese; hlavní depresivní příhoda manická nebo smíšená náladová příhoda, hypomanická náladová příhoda, depresivní příhoda s atypickými význaky nebo melanco-

lické význaky nebo katatonické význaky, náladová příhoda s opožděným nástupem, deprese po mrtvici, hlavní depresivní porucha, dysthimická porucha, mírná depresivní porucha, předmenstruační dysforická porucha, post-psychotická depresivní porucha schizofrenie, hlavní depresivní porucha navýšená na psychotickou poruchu, jako je delusionální porucha nebo schizofrenie, bipolární porucha, například bipolární porucha I, bipolární porucha II, cytothimická porucha, úzkostlivost, nedostatek pozornosti a hyperaktivita a porucha nedostatečné pozornosti.

V jiném provedení je inhibítorem cdk5 ve způsobu léčení nemoci nebo stavu, jehož léčbu lze ovlivnit nebo usnadnit změnou dopaminem zprostředkované neurotransmise sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Vynález se také týká farmaceutického prostředku k léčení nemoci nebo stavu usnadněného aktivitou cdk5 u savců, přičemž prostředek obsahuje sloučeninu obecného vzorce I v množství účinném v inhibici aktivity cdk5 a farmaceuticky přijatelný nosič.

Vynález se také týká způsobu léčení nemoci nebo stavu usnadněného aktivitou cdk5 u savců, přičemž se podává savcům sloučenina obecného vzorce I v množství účinném k inhibici aktivity cdk5.

Také se zjistilo, že sloučeniny obecného vzorce I působí inhibičně na GSK-3. Očekává se, že sloučeniny obecného vzorce I mohou být účinné k léčení nemocí a stavů, které mohou být ovlivňovány nebo zmírňovány inhibicí GSK-3. Jakožto nemoci a stavy, jejichž léčení může být prováděno nebo které mohou být zmírňovány inhibicí GSK-3 se uvádějí neurodegenerativní nemoci a stavy. Neurodegenerativní nemoci a stavy jsou popsány shora a patří k nim bez záměru na jakémkoliv omezení například Alz-

heimerova nemoc, Parkinsonova nemoc, Huntingtonova nemoc, amyotropická laterální skleróza, rozptýlená skleróza, mrtvice, mozková ischemie, demence odvozená od AIDS, neurodegenerace spojená s bakteriální infekcí, multiinfarktová demence, traumatické poranění mozku a míšní trauma. Proto mohou být sloučeniny obecného vzorce I účinné při léčení neurodegenerativních nemocí a stavů založených na aktivitě jak cdk5, tak GSK-3.

Jakožto další nemoce a stavy, jejichž léčba může být ovlivňována nebo které mohou být zmírňovány inhibicí GSK-3, se uvádějí psychotické poruchy a stavy, například schizofrenie, schizofreniformová porucha, schizoafektivní porucha, například přeludového typu, nebo depresivního typu, látkou vyvolaná psychozová porucha, například psychóza vyvolaná alkoholem, amfetaminem, konopím, kokainem, haluciogeny, inhalátory, opiáty nebo fencyklidinem; porucha osobnosti paranoidního typu, porucha osobnosti schizoidního typu. Léčení takových nemocí a stavů se může provádět nebo usnadňovat měněním dopaminem zprostředkované neurotransmise. Proto sloučeniny obecného vzorce I jsou účinné při léčení takových nemocí a stavů založených na aktivitě jak cdk5 tak GSK-3.

Jako jiné nemoce nebo stavy, jejichž léčení se může provádět nebo které se mohou zmírňovat inhibicí GSK-3, se uvádějí poruchy nálady a náladové příhody, například hlavní depresivní příhoda, manická nebo smíšená náladová příhoda, hypomanická náladová příhoda, depresivní příhoda s atypickými význaky nebo s melancholickým význakem, náladová příhoda s opožděným nástupem, deprese po mrtvici, hlavní depresivní příhoda, dysthimická příhoda, hlavní depresivní porucha, premenstruační dysfhorická porucha, post-psychotická depresivní porucha schizofrenie, hlavní depresivní porucha překrytá psychotickou poruchou, jako je delusionální porucha nebo schizofrenie, například bipolární porucha I, bipolární porucha II a cyklothymická porucha. Léčení takových náladových poruch a příhod, například de-

prese, může se také provádět nebo usnadňovat měněním dopaminem zprostředkované neurotransmise. Proto jsou sloučeniny obecného vzorce I účinné při léčení některých náladových poruch a náladových příhod založených na aktivitě jak cdk5 tak GSK-3.

Dalšími poruchami a stavy jejich léčba se může provádět nebo usnadňovat inhibicí GSK-3, jsou plodnost mužů a spermová pohyblivost, diabetes mellitus, narušená snášenlivost cukrů, metabolický syndrom nebo syndrom X; polycystický ovariální syndrom; adipogenese a obesita, myogenese a křehký, například s věkem související pokles fyzické výkonnosti; akutní sarkopenie, například svalová atrofie a/nebo kachexie spojená s popáleninami, upoutání na lůžko, imobilizace končetin nebo velká chirurgie hrudníku, břicha a/nebo ortopedická chirurgie; sepse; ztráta vlasů, zeslabení vlasů a plešatost; imunitní nedostatečnost; a rakovina.

Vynález se také týká farmaceutických prostředků pro léčení savců, včetně lidí, přičemž jde o nemoce nebo stavy ze souboru plodnost mužů a spermová pohyblivost, diabetes mellitus, narušená snášenlivost cukrů, metabolický syndrom nebo syndrom X; polycystický ovariální syndrom; adipogenese a obesita, myogenese a křehký, například s věkem související pokles fyzické výkonnosti; akutní sarkopenie, například svalová atrofie a/nebo kachexie spojená s popáleninami, upoutání na lůžko, imobilizace končetin nebo velká chirurgie hrudníku, břicha a/nebo ortopedická chirurgie; sepse; ztráta vlasů, zeslabení vlasů a plešatost; imunitní nedostatečnost, přičemž prostředek obsahuje farmaceuticky přijatelný nosič a množství sloučeniny obecného vzorce I účinné při léčení takových nemocí nebo stavů.

Vynález se také týká farmaceutických prostředků pro léčení savců, včetně lidí, přičemž jde o nemoce nebo stavy ze souboru plodnost mužů a spermová pohyblivost, diabetes mellitus, narušená snášenlivost cukrů, metabolický syndrom nebo syndrom

X; polycystický ovariální syndrom; adipogenese a obesita, myogenese a křehký, například s věkem související pokles fyzické výkonnosti; akutní sarkopenie, například svalová atrofie a/nebo kachexie spojená s popáleninami, upoutání na lůžko, imobilizace končetin nebo velká chirurgie hrudníku, břicha a/nebo ortopedická chirurgie; sepse; ztráta vlasů, zeslabení vlasů a plešatost; imunitní nedostatečnost, přičemž prostředek obsahuje farmaceuticky přijatelný nosič a množství sloučeniny obecného vzorce I účinné pro inhibici GSK-3.

Vynález se také způsobu ošetřování savců včetně lidí přičemž jde o nemoce nebo stavy ze souboru plodnost mužů a spermová pohyblivost, diabetes mellitus, narušená snášenlivost cukrů, metabolický syndrom nebo syndrom X; polycystický ovariální syndrom; adipogenese a obesita, myogenese a křehký, například s věkem související pokles fyzické výkonnosti; akutní sarkopenie, například svalová atrofie a/nebo kachexie spojená s popáleninami, upoutání na lůžko, imobilizace končetin nebo velká chirurgie hrudníku, břicha a/nebo ortopedická chirurgie; sepse; ztráta vlasů, zeslabení vlasů a plešatost; imunitní nedostatečnost, přičemž se savcům podává sloučenina obecného vzorce I v množství účinném pro léčení takových nemocí nebo stavů.

Vynález se také způsobu ošetřování savců včetně lidí přičemž jde o nemoce nebo stavy ze souboru plodnost mužů a spermová pohyblivost, diabetes mellitus, narušená snášenlivost cukrů, metabolický syndrom nebo syndrom X; polycystický ovariální syndrom; adipogenese a obesita, myogenese a křehký, například s věkem související pokles fyzické výkonnosti; akutní sarkopenie, například svalová atrofie a/nebo kachexie spojená s popáleninami, upoutání na lůžko, imobilizace končetin nebo velká chirurgie hrudníku, břicha a/nebo ortopedická chirurgie; sepse; ztráta vlasů, zeslabení vlasů a plešatost; imunitní nedostatečnost, přičemž se savcům podává sloučenina obecného

vzorce I v množství účinném pro inhibici GSK-3.

Vynález se dále týká způsobu inhibice GSK-3 u savců včetně lidí, přičemž způsob spočívá v podávání uvedeným savcům množství sloučeniny obecného vzorce I účinné k inhibici GSK-3.

Vynález se dále týká farmaceutického prostředku pro léčení poruch savců, přičemž jsou tyto poruchy ze souboru zahrnujícího Alzheimerovu nemoc, mírné zhoršení vědomí a s věkem související pokles vědomí, a tyto prostředky obsahují inhibitor cdk5 a inhibitor COX-II ve množství účinném k léčení takových nemocí a farmaceuticky přijatelný nosič. Podle jednoho provedení je inhibitorem cdk5 sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Vynález se dále týká léčení poruch savců, přičemž jsou tyto poruchy ze souboru zahrnujícího Alzheimerovu nemoc, mírné zhoršení vědomí a s věkem související pokles vědomí, přičemž se podává savcům inhibitor cdk5 a inhibitor COX-II ve množství účinném při léčení takových nemocí. V jednom provedení je inhibitorem cdk5 sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl. Inhibitor cdk5 a inhibitor COX-II se mohou podávat savcům současně a/nebo v oddělených časových intervalech. Kromě toho mohou být podávány společně v jediném farmaceutickém prostředku nebo v oddělených farmaceutických prostředcích.

Kromě toho inhibitor cdk5, například sloučenina obecného vzorce I podle vynálezu, nebo farmaceuticky přijatelná sůl sloučebiny obecného vzorce I, se může podávat nebo začleňovat do farmaceutického prostředku s jedním nebo několika anti-depresivními nebo anxiolytickými sloučeninami k léčení nebo prevenci depresí a/nebo úzkostlivosti.

Vynález se týká také farmaceutického prostředku k léčení

depresí a úzkostlivosti u savců, přičemž prostředek obsahuje inhibitor cdk5 a antagonist receptoru NK-1 v množství účinném k léčení deprese nebo úzkostlivosti a farmaceuticky přijatelný nosič. V jednom provedení je inhibitorem cdk5 sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Vynález se týká také způsobu léčení depresí a úzkostlivosti savců, přičemž se savcům podává inhibitor cdk5 a antagonist receptoru NK-1 ve množství inhibitoru cdk5 a antagonistu receptoru NK-1 účinném pro léčení depresí a úzkostlivosti. V jednom provedení je inhibitorem cdk5 sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl. Inhibitor cdk5 a antagonist receptoru NK-1 se mohou podávat savcům současně a/nebo v oddělených časových intervalech. Kromě toho se mohou podávat společně v jediném farmaceutickém prostředku nebo v oddělených farmaceutických prostředcích.

Vynález se týká také farmaceutického prostředku k léčení depresí a úzkostlivosti savců, obsahujícího inhibitor cdk5 a antagonist receptoru 5HT_{1D} ve množství účinném pro léčení deprese nebo úzkostlivosti a farmaceuticky přijatelný nosič. V jednom provedení je inhibitorem cdk5 sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Vynález se dále týká také způsobu léčení depresí a úzkostlivosti savců, přičemž se podává uvedeným savcům inhibitor cdk5 a antagonist receptoru 5HT_{1D} ve množství inhibitoru cdk5 a antagonistu receptoru 5HT_{1D} účinném pro léčení depresí a úzkostlivosti. V jednom provedení je inhibitorem cdk5 sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl. Inhibitor cdk5 a antagonist receptoru 5HT_{1D} se mohou podávat savcům současně a/nebo v oddělených časových intervalech. Kromě toho se mohou podávat společně v jediném farmaceutickém prostředku nebo v oddělených farmaceutických prostředcích.

Vynález se týká také farmaceutického prostředku k léčení depresí a úzkostlivosti savců, obsahujícího inhibitor cdk5 a SSRI ve množství účinném pro léčení depresí nebo úzkostlivosti a farmaceuticky přijatelný nosič. V jednom provedení je inhibitorem cdk5 sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Vynález se dále týká také způsobu léčení depresí a úzkostlivosti savců, přičemž se podává uvedeným savcům inhibitor cdk5 a SSRI ve množství inhibitoru cdk5 a SSRI účinném pro léčení depresí a úzkostlivosti. V jednom provedení je inhibitorem cdk5 sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl. Inhibitor cdk5 a SSRI se mohou podávat savcům současně a/nebo v oddělených časových intervalech. Kromě toho se mohou podávat společně v jediném farmaceutickém prostředku nebo v oddělených farmaceutických prostředcích.

Vynález se také týká farmaceutického prostředku k léčení schizofrenie savců, obsahujícího inhibitor cdk5 a antipsychotika volená ze souboru zhrnujícího ziprasidon, olanzapin, risperidon, L-745870, sonepiprazol, RP 62203, NGD 941, balaperidon, flesinoxan a gepiron ve množství účinném pro léčení schizofrenie a farmaceuticky přijatelný nosič. V jednom provedení je inhibitorem cdk5 sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Vynález se dále týká také způsobu léčení schizofrenie savců, přičemž se podává uvedeným savcům inhibitor cdk5 a antipsychotika volená ze souboru zhrnujícího ziprasidon, olanzapin, risperidon, L-745870, sonepiprazol, RP 62203, NGD 941, balaperidon, flesinoxan a gepiron ve množství inhibitoru cdk5 a antipsychotik účinném pro léčení schizofrenie. V jednom provedení je inhibitorem cdk5 sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl. Inhibitor cdk5 a antipsychotika se mohou podávat savcům současně a/nebo v oddělených

časových intervalech. Kromě toho se mohou podávat společně v jediném farmaceutickém prostředku nebo v oddělených farmaceutických prostředcích.

Vynález se také týká farmaceutického prostředku k léčení poruch ze souboru Alzheimerova nemoc, mírné zhoršení vědomí a s věkem související pokles vědomí, obsahujícího inhibitor cdk5 a inhibitor acetylcholinestrázy spolu ve množství účinném pro léčení takových nemocí a farmaceuticky přijatelný nosič. V jednom provedení je inhibitorem cdk5 sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Vynález se dále týká také způsobu léčení poruch savců ze souboru Alzheimerova nemoc, mírné zhoršení vědomí a s věkem související pokles vědomí, přičemž se podává uvedeným savcům inhibitor cdk5 a inhibitor acetylcholinestrázy ve množství inhibitoru cdk5 a inhibitoru acetylcholinestrázy účinném pro léčení schizofrenie. V jednom provedení je inhibitorem cdk5 sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl. Inhibitor cdk5 a inhibitor acetylcholinestrázy se mohou podávat savcům současně a/nebo v oddělených časových intervalech. Kromě toho se mohou podávat společně v jediném farmaceutickém prostředku nebo v oddělených farmaceutických prostředcích.

Vynález se také týká farmaceutického prostředku k léčení poruch vybraných ze souboru mrtvice, trauma míchy, traumatické poškození mozku, multiinfarktová demence, epilepsie, bolesti, Alzheimerova nemoc a senilní demence obsahujícího inhibitor cdk5 a aktivátor plasminogenové tkáně (TPA například ANTIVASE) ve množství účinném k léčení takových nemocí a farmaceuticky přijatelný nosič. V jednom provedení je inhibitorem cdk5 sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Vynález se dále týká také způsobu léčení poruch savců ze

souboru mrtvice, trauma míchy, traumatické poškození mozku, multiinfarktová demence, epilepsie, bolesti, Alzheimerova nemoc a senilní demence, přičemž se podává uvedeným savcům inhibitor cdk5 a aktivátor plasminogenové tkáně ve množství inhibitoru cdk5 a aktivátoru plasminogenové tkáně účinném pro léčbu uvedených nemocí a poruch. V jednom provedení je inhibitorem cdk5 sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl. Inhibitor cdk5 a aktivátor plasminogenové tkáně se mohou podávat savcům současně a/nebo v oddělených časových intervalech. Kromě toho se mohou podávat společně v jediném farmaceutickém prostředku nebo v oddělených farmaceutických prostředcích.

Vynález se také týká farmaceutického prostředku k léčení poruch vybraných ze souboru mrtvice, trauma míchy, traumatické poškození mozku, multiinfarktová demence, epilepsie, bolesti, Alzheimerova nemoc a senilní demence obsahujícího inhibitor cdk5 a neurofilní inhibiční faktor (NIF) ve množství účinném k léčení takových nemocí a farmaceuticky přijatelný nosič. V jednom provedení je inhibitorem cdk5 sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Vynález se dále týká také způsobu léčení poruch savců ze souboru mrtvice, trauma míchy, traumatické poškození mozku, multiinfarktová demence, epilepsie, bolesti, Alzheimerova nemoc a senilní demence, přičemž se podává uvedeným savcům inhibitor cdk5 a neurofilní inhibiční faktor ve množství inhibitoru cdk5 a neurofilního inhibičního faktor účinném pro léčení takových nemocí. V jednom provedení je inhibitorem cdk5 sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl. Inhibitor cdk5 a neurofilní inhibiční faktor se mohou podávat savcům současně a/nebo v oddělených časových intervalech. Kromě toho se mohou podávat společně v jediném farmaceutickém prostředku nebo v oddělených farmaceutických prostředcích.

Vynález se také týká farmaceutického prostředku k léčení poruch nebo stavů vybraných ze souboru Huntingtonova nemoc, mrtvice, traumatu míchy, traumatické poškození mozku, multiinfarktové demence, epilepsie, amyotropické laterální skleróza, bolesti, virem vyvolané demence, například AIDS vyvolané demence, migrény, hypoglykemie, močová inkontinence, mozková ischemie, roztoušená sklerózy, Alzheimerova nemoc a senilní demence Alzheimerova typu, mírné zhoršení vědomí, věkem podmíněný pokles vědomí, emeze, kortikobazální degenerace, dementia ougilistica, Downovův syndrom, myotické dystrofie, Nieman-Pickovy poruchy, Pickovy nemoci, prionové nemoci se závratěmi, progresivní supranukleární ochrnutí, nižší laterální skleróza a subakutní sklerotické panencefalitida u savců, obsahujícího inhibitor cdk5 a antagonist receptoru NMDA ve množství účinném k léčení takových nemocí a farmaceuticky přijatelný nosič. V jednom provedení je inhibitorem cdk5 sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky snášitelná sůl.

Vynález se dále týká také způsobu léčení poruch savců ze souboru Huntingtonova nemoc, mrtvice, traumatu míchy, traumatické poškození mozku, multiinfarktové demence, epilepsie, amyotropické laterální skleróza, bolesti, virem vyvolané demence, například AIDS vyvolané demence, migrény, hypoglykemie, močová inkontinence, mozková ischemie, roztoušená sklerózy, Alzheimerova nemoc a senilní demence Alzheimerova typu, mírné zhoršení vědomí, věkem podmíněný pokles vědomí, emeze, kortikobazální degenerace, dementia ougilistica, Downovův syndrom, myotické dystrofie, Nieman-Pickovy poruchy, Pickovy nemoci, prionové nemoci se závratěmi, progresivní supranukleární ochrnutí, nižší laterální skleróza a subakutní sklerotické panencefalitida u savců, přičemž se podává savcům inhibitor cdk5 a antagonist receptoru NMDA ve množství účinném pro léčení takových nemocí nebo stavů. V jednom provedení je inhibitorem cdk5 sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl. Inhibitor cdk5 a antagonist receptoru NMDA se mohou

podávat savcům současně a/nebo v oddělených časových intervalech. Kromě toho mohou být podávány společně v jediném farmaceutickém prostředku nebo v oddělených farmaceutických prostředcích.

Vynález se také týká farmaceutického prostředku k léčení poruch nebo stavů vybraných ze souboru mrtvice, trauma míchy, traumatické poškození mozku, multiinfarktové demence, epilepsie, bolesti, Alzheimerova nemoc a senilní demence u savců obsahujícího inhibitor cdk5 a modulátor draslíkových kanálků ve množství účinném k léčení takových nemocí a farmaceuticky přijatelný nosič. V jednom provedení je inhibitorem cdk5 sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Vynález se dále týká také způsobu léčení poruch savců ze souboru mrtvice, trauma míchy, traumatické poškození mozku, multiinfarktové demence, epilepsie, bolesti, Alzheimerova nemoc a senilní demence u savců, přičemž se podává savcům inhibitor cdk5 a modulátor draslíkových kanálků ve množství účinném pro léčení takových nemocí nebo stavů. V jednom provedení je inhibitorem cdk5 sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl. Inhibitor cdk5 a modulátor draslíkových kanálků se mohou podávat savcům současně a/nebo v oddělených časových intervalech. Kromě toho mohou být podávány společně v jediném farmaceutickém prostředku nebo v oddělených farmaceutických prostředcích.

Výraz například "léčení" a "ošetřování" znamená odvrácení, ulevení nebo zabránění postupu nemoci nebo stavu, ke kterým se výraz léčení a ošetřování vztahuje, nebo jednoho nebo několika symptomů takové nemoci nebo stavu. Tento výraz také zahrnuje v závislosti na stavu pacienta, prevenci nástupu onemocnění nebo stavu, nebo symptomů souvisejících s nemocí nebo stavem, včetně snížení závažnosti nemoci nebo stavu nebo symptomů s nimi souvisejících před postižením uvedenou nemocí nebo sta-

vem. Taková prevence nebo snížení před postižením spočívá v podávání sloučeniny obecného vzorce I subjektu, který není v době podání postižen nemocí nebo stavem. Označení "prevence" také znamená zabránění recidivy nemoci nebo stavu nebo symptomů s nimi spojených.

Zde použité označení "savec", pokud není uvedeno jinak, znamená obecně jakéhokoli savce. Výraz "savec" zahrnuje například, tedy bez záměru na jakémkoliv omezení, psy, kočky a lidi.

Výraz "abnormální růst buněk" se vztahuje k růstu buněk buď malignímu (jako například u rakoviny) nebo benignímu, který je nezávislý na normálních regulačních mechanismech (například ztrátě kontaktní inhibice). Příklady benigní proliferativní nemoci je lupénka, benigní prostatická hypertrofie, lidský papillom (nezhoubný) virus (HPV) a restinóza.

Zde používané označení "neurodegenerativní nemoci a stavy" se týkají nemocí a stavů, s nimiž je spojena degenerace neuronů. Stavy a choroby, jejichž povaha je neurodegenerativní, jsou pracovníkům v oboru obecně známy.

Zde uváděné odkazy na "léčení, kterým může být ovlivněna nebo usnadněna proměnlivá dopaminem zprostředkovaná neurotransmise" znamená nemoc nebo stav, jehož výsledkem je abnormální dopaminová neurotransmise přispívající k syndromům nebo projevům nemoci nebo stavu.

Zde uváděné odkazy na nemoci nebo stavy "jejichž léčení může být prováděno i nebo usnadňováno snížením aktivity cdk5" znamená nemoc nebo stav, který vede k abnormální aktivitě cdk5, která přispívá k symptomům nebo projevům nemoci nebo stavu.

"Množstvím účinným k inhibici aktivity cdk2" se míní množ-

ství sloučeniny postačující k vázání enzymu cdk2 za snížení aktivity cdk2.

Vynález blíže objasňuje následující podrobný popis.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli se mohou připravovat podle následujících schémat a pojednání. Pokud není uvedeno jinak, mají symboly R^1 , R^2 , R^3 a R^4 shora uvedený význam. Izolace a vyčištění produktů se provádí způsoby známými chemikům pracujícím v oboru.

Zde používaný výraz "rozpouštědlo inertní k reakčním složkám" znamená systém rozpouštědel, ve kterém složky nereagují s výchozími látkami, s reakčními činidly nebo s meziprodukty způsobem, který nepříznivě ovlivňuje výtěžek žádaného produktu.

Během kterékoli následující syntetické sekvence může být nutno a/nebo žádoucí chránit citlivé nebo reaktivní skupiny na kterýchkoli molekulách, kterých s to týká. Toho se může dosahovat použitím obvyklých chránicích skupin například popsaných v publikaci T.W. Greene Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons 1981 a T.W. Green a P.G.M. Wuts Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons 1991.

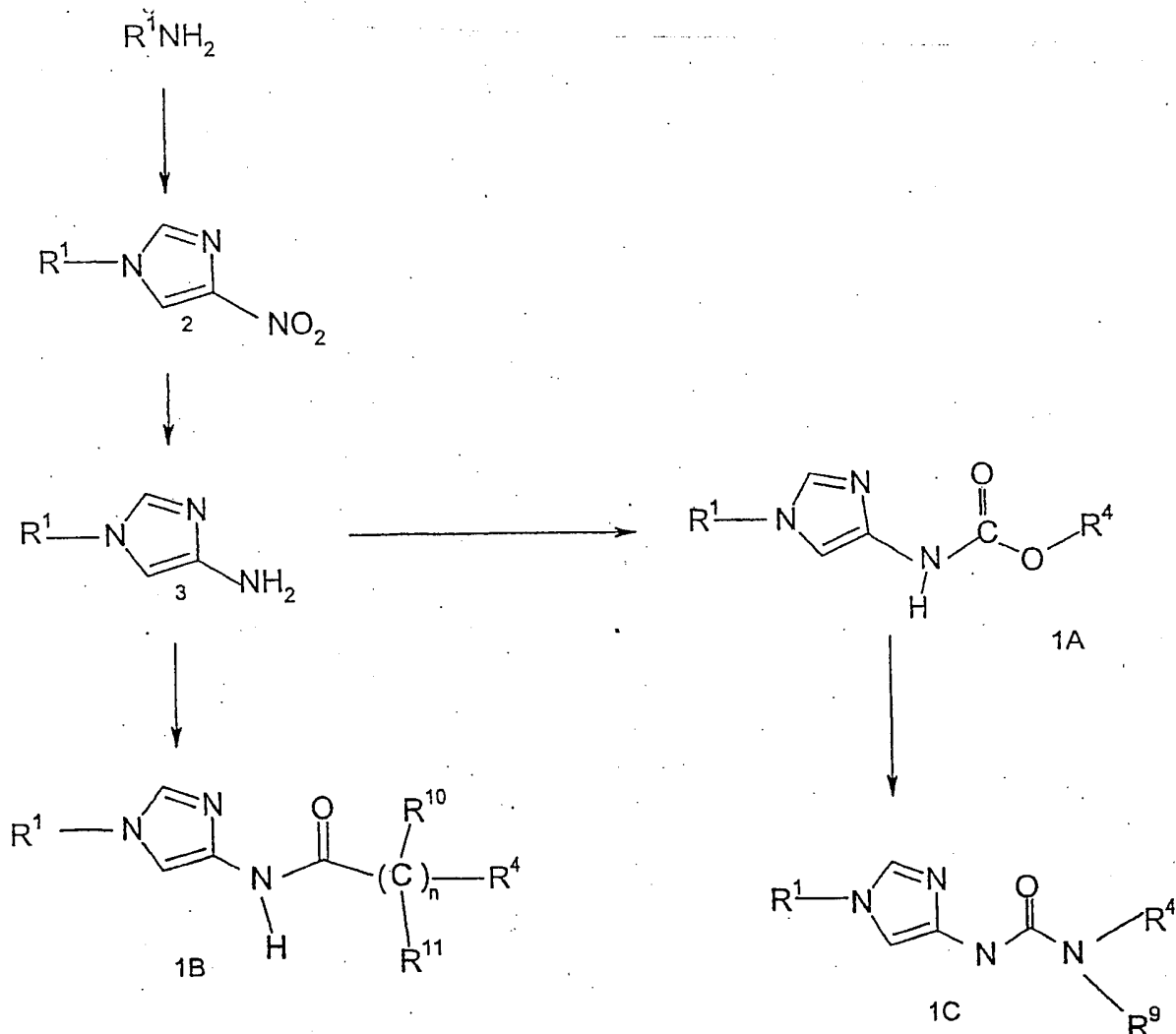
Schéma I objasňuje způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R^3 skupinu $-C(=O)NH$, $-C(=O)O-$ nebo $-C(=O)(CR^{10}R^{11})_n-$. Podle schéma I se zpravovává roztok 1,4-dinitroimidazolu (J. Phys. Chem. 99, str. 1009 až 1015, 1995) v dimethylsulfoxidu (DMSO), v systému pyridin-voda, ve vodě v rozpouštědlovém systému acetonitril-voda, alkohol nebo alkohol-voda, s výhodou však v nižším alkoholu, jako je methanol, při teplotě v rozmezí přibližně -20 až přibližně 50 °C, s výhodou při teplotě v rozmezí přibližně -5 až přibližně 35 °C, primárním alkylaminem nebo arylaminem, čímž se získají 1-N-substituované 4-nitroimidazoly obecného vzorce 2. 1,4-Dinit-

roimidazol je vysoce energetická, polostabilní sloučenina, která se musí uchovávat v mrazáku vždy, pokud není právě používána. Termodynamická měření doložila, že potenciálně generuje dostatek energie při teplotě 35 °C za adiabatických podmínek k bouřlivé explozi. Při používání této sloučeniny musí být dodržována mimořádná opatrnost. Redukce nitrosloučeniny obecného vzorce 2 na amin obecného vzorce 3 je možná redukcí sloučeniny obecného vzorce 2 v přítomnosti ušlechtilého kovu jakožto katalyzátoru, v rozpouštědle, jako je například ethylacetát, tetrahydrofuran, dioxan nebo jejich směs, plynným vodíkem za tlaku 0,1 až 10 MPa, přičemž výhodným je tlak přibližně 1 MPa. Výhodným ušlechtilým kovem je palladium. Kov má být suspendován na inertním pevném nosiči, jako je například uhlí. Po spotřebování sloučeniny obecného vzorce 2 se směs zfiltruje a získaný amin obecného vzorce 3 se bezprostředně nechává reagovat s chloridem kyseliny obecného vzorce $\text{ClC(=O)(CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{R}^4-$, s anhydridem obecného vzorce $(\text{R}^4(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{C(=O)})_2\text{O}$ nebo aktivovaným derivátem karboxylové kyseliny obecného vzorce $\text{XC(=O)(CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{R}^4$ v přítomnosti zásady, jako je například triethylamin, diisopropylethylamin, pyridin nebo 2,6-lutidin, při teplotě v rozmezí přibližně -78 až přibližně 40 °C. Cyklický anhydrid 1-propanfosfonové kyseliny a triethylamin jsou výhodnou kombinací. Aktivovaný derivát karboxylové kyseliny se připravuje z karboxylové kyseliny $\text{HOC(=O)(CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{R}^4$ a ze známého aktivačního činidla, jako je například dicyklohexylkarbodiimid, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid, karbonyldiimidazol, cyklický anhydrid 1-propanfosfonové kyseliny, alkylchlorformát, arylchlorformát, chlorid bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)fosfinové kyseliny, benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)fosfoniumhexafluorofosfát nebo jakékoliv jiné činidlo známé ze standardní literatury. Tímto způsobem se získá sloučenin obecného vzorce IB, kde znamená R^3 skupinu $-\text{C(=O)(CR}^{10}\text{R}^{11})_n-$.

Nebo se může amin obecného vzorce 3 po filtraci zpraco-

vávat zásadou, jako je triethylamin, diisopropylethylamin, pyridin a 2,6-lutidin, a alkylchlorformátem nebo arylchlorformátem při teplotě v rozmezí přibližně -78 až přibližně 40°C , přičemž je výhodnou teplota -78 až -40°C za získání sloučeniny obecného vzorce IA, kde znamená R^3 skupinu $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ a R^4 skupinu fenylovou. Diisopropylethylamin a fenylochloformát jsou výhodnou kombinací. Následující zpracování fenyلكarbamátu obecného vzorce IA primárním nebo sekundárním aminem v rozpouštědle, jako je dioxan, dimethylformamid nebo acetonitril, při teplotě v rozmezí přibližně 40 až přibližně 90°C poskytuje odpovídající derivát močoviny obecného vzorce IC, kde znamená R^3 skupinu $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9-$ a R^4 fenylovou nebo heteroarylovou skupinu. Pro tuto reakci je výhodný systém 1:1 dioxan-dimethylformamid a teplota 70°C .

Schéma 1



Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, kde je skupina R^1 substituována skupinou R^5 a R^5 znamená skupinu $NHC(=O)R^8$, je objasněn ve schéma 2. Výhodné je zpracování sloučeniny obecného vzorce 4, kde znamená R^5 hydroxylovou skupinu, alkylsulfonylchloridem nebo arylsulfonylchloridem, přičemž je výhodným p-toluensulfonylchlorid (TosCl) v rozpouštědle inertním pro reakci, jako je tetrahydrofuran, methylenchlorid nebo chloroform, přičemž methylenchlorid je výhodný, při teplotě v rozmezí přibližně -10 až přibližně 30 °C, v přítomnosti aminové zásady, jako je triethylamin, diisopropylethylamin, pyridin nebo 2,6-lutidin, přičemž triethylamin je výhodný, a katalytického množství 4-N,N-dimethylaminopyridinu, čímž se získá sloučenina obecného vzorce 5, kde znamená R^5 skupinu $CH_3(C_6H_4)SO_3(TosO)$. Zpracováním takto získaného tosylátu solí azidu s alkalickým kovem, přičemž je výhodným natriumazid, v polárním rozpouštědle, jako jsou dimethylformamid, dimethylsulfoxid, nižší alkohol, voda a směsi těchto rozpouštědel, přičemž je výhodným systémem ethanol-voda, při teplotě v rozmezí přibližně 20 až přibližně 130 °C, s výhodou při teplotě 90 až 110 °C se získá sloučenina obecného vzorce 6, kde R^5 znamená N_3 .

Zpracováním azidu za selektivních redukčních podmínek, jako je použití systému trialkylfosfin nebo triarylfosfin a voda, přičemž je výhodným triafenylfosfin, v rozpouštědle, jako jsou tetrahydrofuran, dioxan, acetonitril nebo jejich směs, přičemž je výhodným tetrahydrofuran, se získá sloučenina obecného vzorce 7, kde znamená R^5 skupinu NH_2 . Primární aminoskupina sloučeniny obecného vzorce 7 takto získané ($R^5=NH_2$) se může derivatizovat reakcí s chlorformátem, s isokyanátem, s karbamoylchloridem, s chloridem kyseliny, s anhydridem kyseliny nebo s aktivovaným derivátem karboxylové kyseliny. Aktivovaný derivát karboxylové kyseliny se připravuje z karboxylové kyseliny reakcí se známými aktivačními činidly, jako jsou dicyklohexylkarbodiimid, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkar-

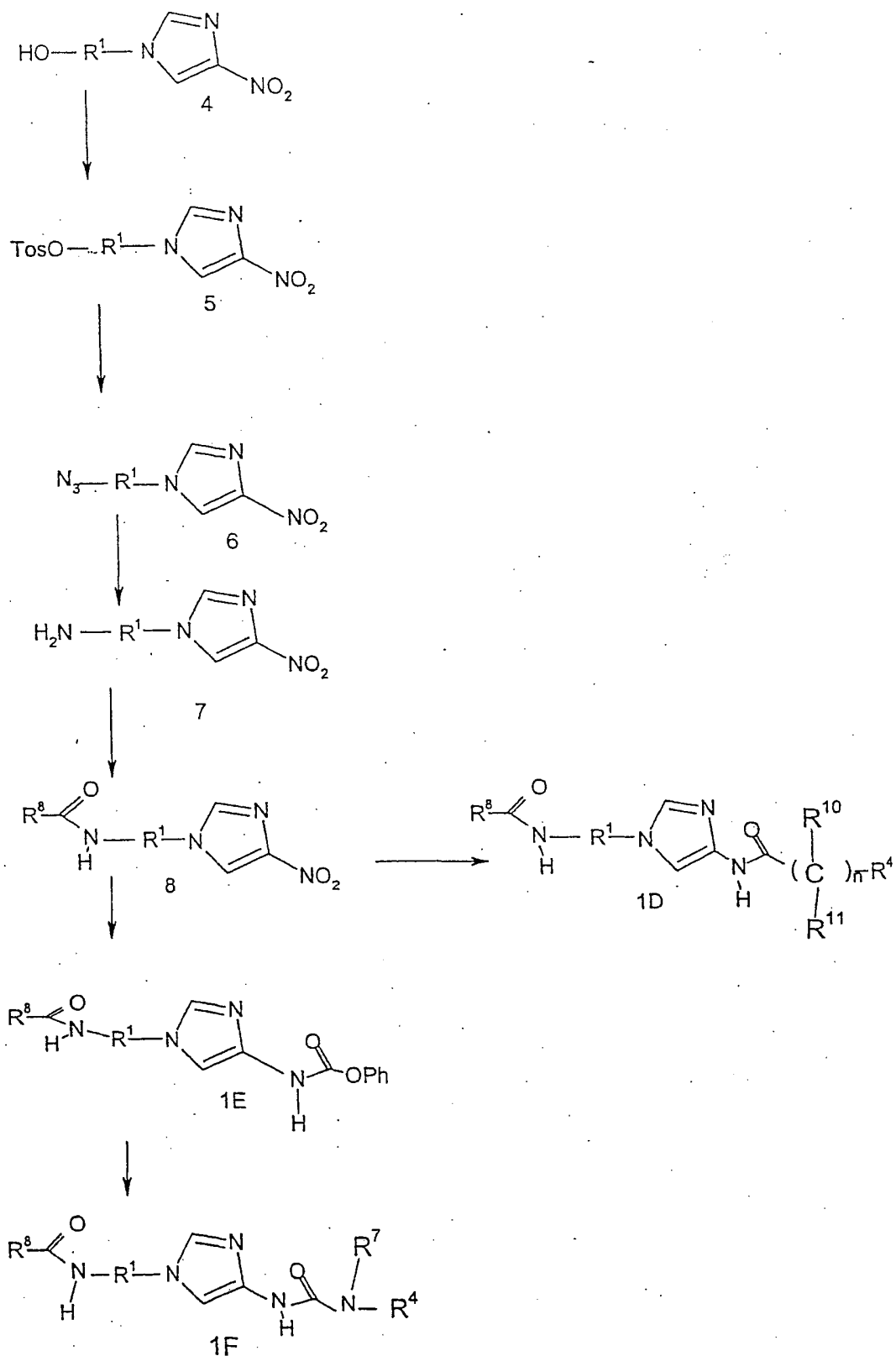
bodiimidhydrochlorid, karbonyldiimidazol, cyklický anhydrid 1-propanfosfinové kyseliny, alkylchlorformát, chlorid bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)fosfinové kyseliny, benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)fosfoniumhexafluorfosfát nebo jakékoliv jiné činidlo známé ze standardní literatury, popřípadě v přítomnosti zásady, jako je triethylamin, diisopropylethylamin, pyridin a 2,6-lutidin, přičemž je výhodným 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid při teplotě přibližně -78 až přibližně 80 °C, s výhodou 0 až 40 °C. Výhodnými rozpouštědly jsou tetrahydrofuran a methylenchlorid.

Konverze sloučeniny obecného vzorce 8, takto získané, kde znamená R^5 skupinu $-NHC(=O)R^8$ na sloučeninu obecného vzorce 1D (kde znamená R^5 skupinu $-NHC(=O)R^8$ a R^3 skupinu $C(=O)(CR^{10}R^{11})_nR^4$), se může provádět redukcí sloučeniny obecného vzorce 8 v přítomnosti ušlechtilého kovu jakožto katalyzátoru, přičemž výhodným ušlechtilým kovem je palladium, a ušlechtilý kov může být, jak je obvyklé, suspendován na inertním pevném nosiči, jako je uhlí, v rozpouštědle jako je například ethylacetát, tetrahydrofuran, dioxan nebo jejich směs, plynným vodíkem za tlaku 0,1 až 10 MPa, přičemž výhodným je tlak přibližně 0,1 až přibližně 1 MPa. Po spotřebování sloučeniny obecného vzorce 8 se směs zfiltruje a získaný amin se bezprostředně acyluje reakcí s chloridem kyseliny, s anhydridem kyseliny nebo s aktivovaným derivátem karboxylové kyseliny popřípadě v přítomnosti aminové zásady, jako je například triethylamin, diisopropylethylamin, pyridin nebo 2,6-lutidin, přičemž jsou výhodnou kombinací cyklický anhydrid 1-propanfosfonové kyseliny a triethylamin, při teplotě v rozmezí přibližně -78 až přibližně 40 °C za získání N-acylovaného produktu obecného vzorce 1D. Aktivovaný derivát karboxylové kyseliny se připravuje z karboxylové kyseliny a ze známého aktivačního činidla, jako je například dicyklohexylkarbodiimid, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid, karbonyldiimidazol, cyklický anhydrid 1-propanfosfonové kyseliny, alkyl-

chlorformát, chlorid bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)fosfinové kyseliny, benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)fosfoniumhexafluorofosfát nebo jakékoliv jiné činidlo známé ze standardní literatury.

Pokud se používá arylchlorformát nebo heteroarylchlorformát při shora uvedené acylační reakci místo chloridu kyseliny, anhydridu kyseliny nebo aktivovaného derivátu karboxylové kyseliny, získá se arylkarbamát obecného vzorce IE. Získaný arylkarbamát obecného vzorce IE ($R^3 = C(=O)O-$ a R^4 znamená arylovou nebo heteroarylovou skupinu) se může zpracovávat aminem v rozpouštědle, jako je dioxan, dimethylformamid nebo acetonitril, přičemž výhodným je systém 1:1 dioxan-dimethylformamid, při teplotě přibližně 40 až přibližně 90 °C, s výhodou při teplotě 70 °C, čímž se získá odpovídající derivát močoviny obecného vzorce IF ($R^3 = C(=O)NR^9$ a R^4 znamená arylovou nebo heteroarylovou skupinu).

Schéma 2



Alternativní způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R^5 skupinu $NHC(=O)R^8$, je objasněn ve schéma 3. Zpracováním sloučeniny obecného vzorce 4, kde znamená R^5 hydroxylovou skupinu, alkylsulfonylchloridem nebo arylsulfonylchloridem, přičemž je výhodným p-toluensulfonylchlorid (TosCl) v rozpouštědle inertním pro reakci, jako je tetrahydrofuran, methylenchlorid nebo chloroform, přičemž methylenchlorid je výhodný, při teplotě v rozmezí přibližně -10 až přibližně 30 °C, v přítomnosti aminové zásady, jako je triethylamin, diisopropylethylamin, pyridin nebo 2,6-lutidin, a v přítomnosti 4-N,N-dimethylaminopyridinu, se získá sloučenina obecného vzorce 5, kde znamená R^5 skupinu $CH_3(C_6H_4)SO_3(TosO)$. Výhodnou aminovou zásadou je triethylamin. Konverze sloučeniny obecného vzorce 5 (R^5 znamená skupinu TosO) na sloučeninu obecného vzorce IG (R^5 znamená skupinu TosO, R^3 skupinu $-C(=O)(CR^{10}OR^{11})_nR^4$) se může provádět redukcí sloučeniny obecného vzorce 5 (R^5 znamená skupinu TosO) v přítomnosti ušlechtilého kovu jakožto katalyzátoru, v rozpouštědle jako je například ethylacetát, tetrahydrofuran, dioxan nebo jejich směs, plynným vodíkem za tlaku 0,1 až 10 MPa, přičemž výhodným je tlak přibližně 0,1 až přibližně 1 MPa. Výhodným ušlechtilým kovem je palladium. Ušlechtilý kov může být, jak je obvyklé, suspendován na inertním pevném nosiči, jako je uhlí. Po spotřebování sloučeniny obecného vzorce 5 se směs zfiltruje a získaný amin se bezprostředně acyluje reakcí s chloridem kyseliny, s anhydridem kyseliny nebo aktivovaným derivátem karboxylové kyseliny popřípadě v přítomnosti aminové zásady, jako je například triethylamin, diisopropylethylamin, pyridin nebo 2,6-lutidin, přičemž jsou výhodnou kombinací cyklický anhydrid 1-propanfosfonové kyseliny a triethylamin, při teplotě v rozmezí přibližně -78 až přibližně 40 °C za získání N-acylovaného produktu obecného vzorce IG. Aktivovaný derivát karboxylové kyseliny se připravuje z karboxylové kyseliny a ze známého aktivčního činidla, jako je například dicyklohexylkarbodiimid, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid, kar-

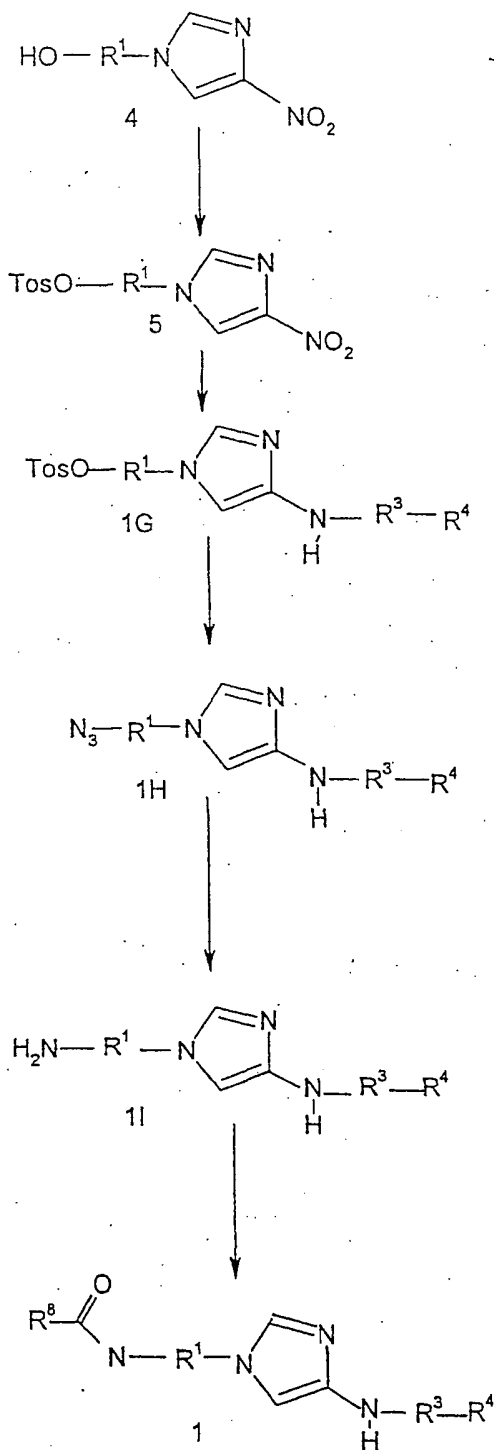
bonyldiimidazol, cyklický anhydrid 1-propanfosfonové kyseliny, alkylchlorformát, chlorid bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)fosfinové kyseliny, benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)fosfoniumhexafluorofosfát nebo jakékoliv jiné činidlo známé ze standardní literatury.

Zpracováním tako získané sloučeniny obecného vzorce IG (R^5 znamená $TosO$, R^3 znamená $-C(=O)(CR^{10}R^{11})_n-$) azidem alkalickeho kovu, přičemž je výhodným natriumazid, v polárním rozpouštědle, jako jsou dimethylformamid, dimethylsulfoxid, nižší alkohol, voda a směsi těchto rozpouštědel, přičemž je výhodným systémem ethanol-voda, při teplotě v rozmezí přibližně 20 až přibližně 130 °C, s výhodou při teplotě 90 až 110 °C se získá sloučenina obecného vzorce IH, kde R^5 znamená N_3 . Následná redukce azidu obecného vzorce IH ($R^5 = N_3$) se může provádět redukcí azidu obecného vzorce IH ($R^5 = N_3$) v přítomnosti ušlechtilého kovu jakožto katalyzátoru, přičemž výhodným ušlechtilým kovem je palladium, a ušlechtilý kov může být, jak je obvyklé, suspendován na inertním pevném nosiči, jako je uhlí, v rozpouštědle jako je například ethylacetát, tetrahydrofuran, dioxan nebo jejich směs, plynným vodíkem za tlaku 0,1 až 10 MPa, přičemž výhodným je tlak přibližně 0,1 až přibližně 1 MPa.

Nebo se redukce azidu obecného vzorce IH ($R^5 = N_3$) může provádět zpracováním systémem trialkylfosfin nebo triarylfosfin a voda, přičemž je výhodným triarylfosfin, v rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, dioxan nebo acetonitril, přičemž je výhodným tetrahydrofuran. Primární aminoskupina sloučeniny obecného vzorce Ii takto získané ($R^5 = NH_2$) se může derivatizovat reakcí s chlorformátem, s isokyanátem, s karbamoylchloridem, s chloridem kyseliny, s anhydridem kyseliny nebo s aktivovaným derivátem karboxylové kyseliny. Aktivovaný derivát karboxylové kyseliny se připravuje z karboxylové kyseliny reakcí se známými aktivačními činidly, jako jsou dicyklohexylkarbodiimid, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhyd-

rochlorid, karbonyldiimidazol, cyklický anhydrid 1-propanfosfonové kyseliny, alkylchlorformát, chlorid bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)fosfinové kyseliny, benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)fosfoniumhexafluorofosfát nebo jakékoliv jiné činidlo známé ze standardní literatury, popřípadě v přítomnosti zásady, jako je triethylamin, diisopropylethylamin, pyridin a 2,6-lutidin, přičemž je výhodným 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid, při teplotě přibližně -78 až přibližně 80 °C, s výhodou 0 až 40 °C. Výhodnými rozpouštědly jsou tetrahydrofuran a methylenchlorid.

Schéma 3



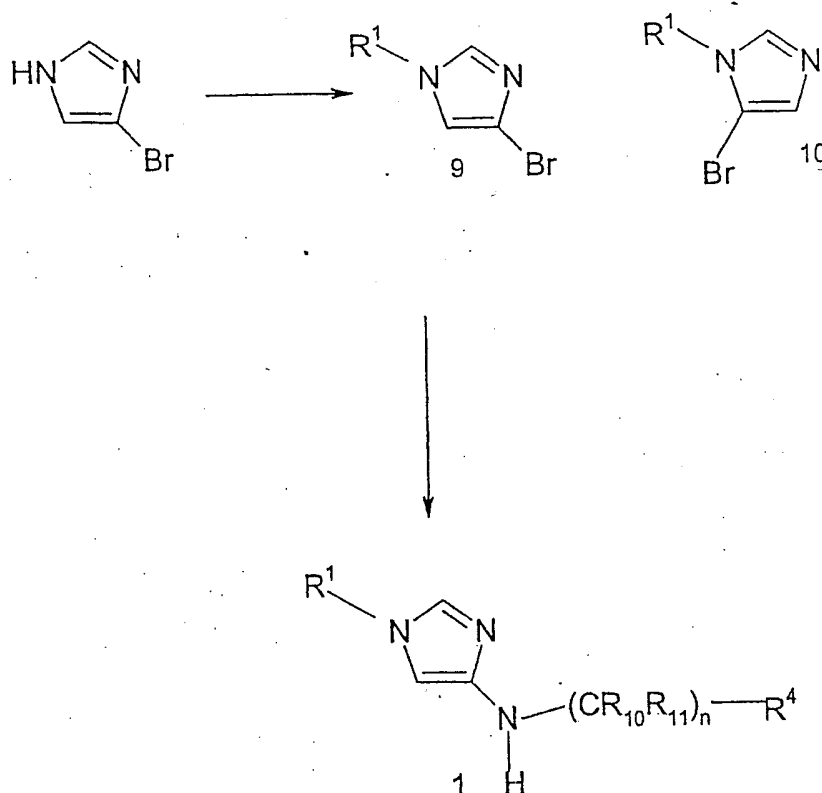
Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená $R^3 - (CR^{10}R^{11})_n$ se mohou připravovat způsobem objasněným ve schéma 4. Při tomto způsobu se roztok 4-bromimidazolu zpracovává zásadou, jako je hydrid sodný, hydrid draselný, hydrid lithný, uhličitán cesný, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid cesný, lithiumdiisopropylamid, natriumamidkaliumhexamethylsilazid, natriumhexamethylsilazid, natrium-terc-butoxid, nebo kalium-terc-butoxid, v rozpouštědle inertním při reakci, jako je tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, N,N-dimethylformamid, dimethylsulfoxid nebo toluen, při teplotě přibližně -20 až přibližně 150 °C, s výhodou při teplotě 20 až 100 °C, v nepřítomnosti nebo v přítomnosti katalyzátoru přenosu fáze, jako je tetra-n-butylamoniumchlorid, tetra-n-butylamoniumbromid, tetra-n-butylamoniumjodid, benzyltrimethylamoniumchlorid, benzyltrimethylamoniumbromid nebo benzyltrimethylamoniumfluorid, načež se přidává alkylchlorid, allylchlorid nebo benzylchlorid, alkylbromid, allylbromid nebo benzylbromid, alkyljodid, allyljodid nebo benzyljodid, alkylsulfonát, arylsulfonát nebo triflát, čímž se získá směs 1-substituovaného 4-bromimidazolu (obecného vzorce 9) a 1-substituovaného 5-bromimidazolu (obecného vzorce 10) a obě tyto sloučeniny se oddělí způsoby známými pracovníkům v oboru.

Nebo se 4-bromimidazol zpracovává allylfluoridem, allylchloridem, allylbromidem, allyljodidem, allylacetátem nebo allylkarbonátem, přičemž allylkarbonát je výhodný, v rozpouštědle inertním při reakci, jako je tetrahydrofuran, 1,2-dichlorethan, 1,4-dioxan, dimethylsulfoxid nebo N,N-dimethylformamid, přičemž je výhodným rozpouštědlem tetrahydrofuran, v přítomnosti palladiového katalyzátoru, jako je palladium(0)-tetrakis(trifenylfosfin), palladium(II)acetát, allylpalladiumchloridový dimer, tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0), tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0)chloroformový adukt, palladium(II)chlorid, přičemž výhodnými jsou palladium(0)tetrakis(trifenylfosfin), palladium(II)acetát, v nepřítomnosti nebo

v přítomosti fosfinového ligandu, jako je trifenylfosfin, tri-*o*-tolylfosfin, tri-*tert*-butylfosfin, 1,2-bis(difenylfosfin)ethan nebo 1,3-bis(difenylfosfin)propan, při teplotě přibližně 0 až přibližně 100 °C, s výhodou 50 až 80 °C, přičemž se získá směs 1-substituovaného 4-bromimidazolu (obecného vzorce 9) a 1-substituovaného 5-bromimidazolu (obecného vzorce 10).

Zpracováním 1-substituovaného 4-bromimidazolu (obecného vzorce 9) meziproduktem obecného vzorce $\text{NH}_2(\text{CR}^1\text{OR}^1)_n\text{R}^4$ v přítomnosti palladiového katalyzátoru, jako je palladium(II)acetát, allylpalladiumchloridový dimer, tris(dibenzylidenaceton)-dipalladium(0), tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0)chloroformový adukt nebo palladium(II)chlorid, přičemž výhodnými jsou palladium(II)acetát, tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0), tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0)chloroformový adukt a fosfinového ligandu, jako je BINAP, 2-bifenyldicyklohexylfosfin, 2-bifenyldi-*tert*-butylfosfin nebo 2-*N,N*-dimethylamino-2'-difenylfosfinobifenyl, přičemž je výhodný 2-*N,N*-dimethylamino-2'-difenylfosfinobifenyl, a zásady, jako je natrium-*tert*-butoxid, cesiumkarbonát nebo kaliumfosfát (K_3PO_4), přičemž je výhodný kaliumfosfát, v rozpouštědle inertním při reakci, jako je toluen, 1,4-dioxan nebo tetrahydrofuran, při teplotě přibližně 0 až přibližně 150 °C s výhodou 20 až 110 °C, se získá kopulovaný produkt 1.

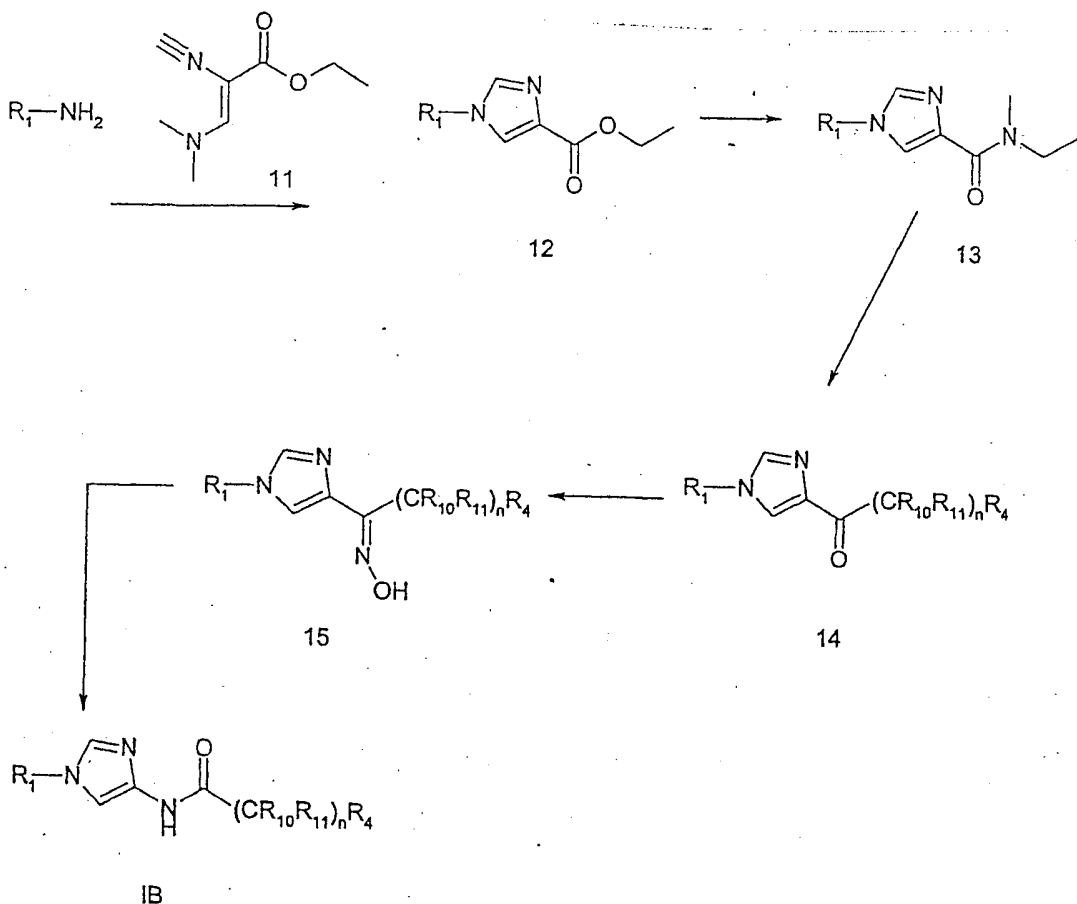
Schéma 4



Alternativní způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R³ skupinu -C(=O)(CR¹⁰R¹¹)_n- je objasněn ve schéma 5. Zpracováním ethyl-2-isokyano-N,N-dimethylaminoakrylátu (obecného vzorce 11) primárním aminem, R¹-NH₂, v rozpouštědle, jako je n-butanol, n-propanol, isopropanol nebo ethanol, nebo v nepřítomnosti rozpouštědla, přičemž je výhodný n-propanol nebo reakce bez rozpouštědla, při teplotě v rozmezí přibližně 23 až přibližně 200 °C, s výhodou přibližně 60 až přibližně 150 °C, se získají imidazoly obecného vzorce 12. Zpracováním N,O-dimethylhydroxylaminhydrochloridu trimethylalumiem ve 1,2-dichlorethanu s následným přidáním sloučeniny obecného vzorce 12 a při teplotě v rozmezí přibližně 30 až přibližně 80 °C, s výhodou přibližně 50 se získá imidazol obecného vzorce 13. Přidáním organokovového činidla M-(CR¹⁰R¹¹)_n-R⁴, kde znamená M lithiumhalogenid nebo magnesiumhalogenid, přičemž je magnesiumhalogenid výhodný, do roztoku sloučeniny obecného vzorce 13 v rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, methylenchlorid nebo diethylether, při teplotě v rozmezí přibližně -50

až přibližně 30 °C, s výhodou přibližně -20 až přibližně 0 °C, se získá sloučeniny obecného vzorce 14. Přidáním sloučeniny obecného vzorce 14 do směsi hydroxylaminhydrochloridu a octanu draselného v nižším alkoholu jakožto rozpouštědlem, přičemž výhodným rozpouštědlem je ethanol, při teplotě v rozmezí přibližně 23 °C, se získá oxim obecného vzorce 15 jakožto směs isomerů. Zpracování acetonového roztoku oximu obecného vzorce 15 při teplotě přibližně 0 °C vodným roztokem hydroxidu sodného a následně paratoluensulfonylchloridem poskytuje směs O-sulfonylsloučenin po extrakčním zpracování. Rozpuštěním surového produktu v nepolárním rozpouštědlem, jako jsou benzen, hexany nebo toluen, přičemž je benzen výhodným rozpouštědlem, a vnesením na sloupec oxidu hlinitého za eluování systémem chloroform-methanol (přibližně 10:1) se přibližně po pěti minutách získá sloučenina obecného vzorce IB a Beckmannovým přesmykem regioisomer.

Schéma 5



Sloučeniny obecného vzorce IJ se také mohou připravit způsobem objasněným ve schéma 6. Klíčovou výchozí látkou pro tuto přípravu je dvojnou vazbu obsahující sloučenina (sloučenina obecného vzorce 10) substituovaná skupinou ER^5 a jednou až třemi skupinami R^5 (obecného vzorce 10), kde znamená ER^5 elektron odvádějící skupinu ze souboru zahrnujícího $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^7$, $-C(=O)NR^7R^8$, $-S(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2NR^7R^8$, $-S(=O)_2OR^7$, kyanoskupinu a heteroarylovou skupinu. Přídavně může být sloučeninou obecného vzorce 10 sloučenina, jejíž skupina ER^5 je vázána na jednu ze skupin R^5 nebo přímo na dvojnou vazbu uhlík-uhlík za vzniku cyklu, přičemž jsou zahrnuty sloučeniny jako 2-cyklopenten-1-on a 2-cyklohexen-1-on. Nebo se mohou použít sloučeniny obecného vzorce 10, kde znamená L atom chloru, bromu nebo jodu, skupinu $-OC(=O)R^7$ nebo $-OS(=O)_2R^7$, jakožto výchozí látky. Jakožto příklady takových výchozích látek se uvádějí 3-chlor-1-cyklopentanon a 3-acetoxy-1-cyklobutanon. Při způsobu podle schéma 6 se zpracovává sůl 4 (5)-nitroimidazolu, přičemž jde o sůl sodnou, draselnou nebo cesnou, 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enovou, (DBU) nebo tetraalkylamoniovou, přičem je výhodná sůl tetra-n-butylamoniová nebo DBU, meziprodukty obecného vzorce 16 nebo 17 v rozpouštědle, jako je acetonitril, methylenchlorid, 1,2-dichlorethan nebo chloroform, přičemž výhodným rozpouštědlem je acetonitril, při teplotě v rozmezí přibližně -60 až přibližně 50 °C, s výhodou přibližně -20 až přibližně 23 °C, za získání adičního produktu obecného vzorce IIA. Redukce nitrosloučeniny obecného vzorce IIA se může provádět v přítomnosti ušlechtilého kovu jakožto katalyzátoru, přičemž výhodným ušlechtilým kovem je palladium, a ušlechtilý kov může být, jak je obvyklé, suspendován na inertním pevném nosiči, jako je uhlí, v rozpouštědle, jako je například ethylacetát, tetrahydrofuran, dioxan nebo jejich směs, plynným vodíkem za tlaku 0,1 až 10 MPa, přičemž výhodným je tlak přibližně 0,1 až přibližně 1 MPa. Po spotřebování sloučeniny obecného vzorce IIA se směs zfiltruje a získaný amin se bezprostředně acyluje reakcí s chloridem kyseliny obecného

vzorce $\text{ClC}(=\text{O})(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{R}^4$, s anhydridem kyseliny obecného vzorce $\text{R}^4(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{C}(=\text{O})_2\text{O}$, nebo s aktivovaným derivátem karboxylové kyseliny obecného vzorce $\text{XC}(=\text{O})(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{R}^4$ popřípadě v přítomnosti aminové zásady, jako je například triethylamin, diisopropylethylamin, pyridin nebo 2,6-lutidin, přičemž jsou výhodnou kombinací cyklický anhydrid 1-propanfosfonové kyseliny a triethylamin, při teplotě v rozmezí přibližně -78 až přibližně 40 °C za získání sloučenin obecného vzorce 1J. Aktivovaný derivát karboxylové kyseliny se připravuje z karboxylové kyseliny obecného vzorce $\text{HOC}(=\text{O})(\text{CR}^{10}\text{R}^{11})_n\text{R}^4$ a ze známého aktivčního činidla, jako je například dicyklohexylkarbodiimid, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid, karbonyldiimidazol, cyklický anhydrid 1-propanfosfonové kyseliny, alkylchlorformát, arylchlorformát, chlorid bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)fosfonové kyseliny, benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)fosfoniumhexafluorofosfát nebo jakékoliv jiné činidlo známé ze standardní literatury.

Alternativně se po filtraci amin jakožto meziproduct může zpracovávat zásadou, jako je triethylamin, diisopropylethylamin, pyridin nebo 2,6-lutidin a alkylchlorformátem nebo arylchlorformátem, přičemž výhodnou kombinací jsou diisopropylamin a fenylchlorformát, při teplotě v rozmezí přibližně -78 až přibližně 40 °C, s výhodou přibližně -78 až přibližně -40 °C, za získání sloučeniny obecného vzorce 1K.

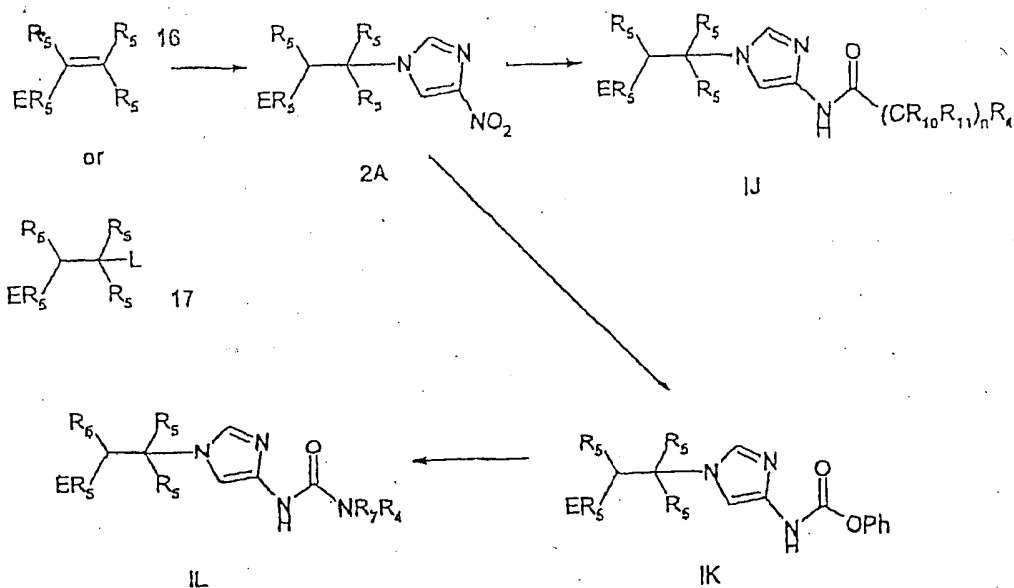
Následujícím zpracováním sloučeniny obecného vzorce 1K primárním nebo sekundárním aminem v rozpouštědle, jako je dioxan, dimethylformamid nebo acetonitril, přičemž systém dioxan-dimethylformamid 1:1 je výhodným rozpouštědlem, při teplotě v rozmezí přibližně 40 až přibližně 90 °C, s výhodou přibližně 70 °C se získá odpovídající derivát močoviny obecného vzorce 1L.

Následující transformace sloučenin obecného vzorce 1IA, 1IJ, 1IK a 1IL za použití způsobů známých pracovníkům v oboru se

mohou provádět k získání dalších sloučenin obecného vzorce I, které jsou zde popsány.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu, kde znamená symbol R^2 jinou skupinu než atom vodíku, se mohou připravovat popsány transformacemi sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R^2 atom vodíku, o sobě známými způsoby. Například sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R^2 atom fluoru, se mohou připravovat zpracováním sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R^2 atom vodíku například sloučenin obecného vzorce IA, IB a IC podle schéma 1 n-fluorbenzensulfonamidem v rozpouštědle, jako jsou toluen, xyleny nebo dioxan, při teplotě v rozmezí přibližně teplota místnosti až přibližně 150°C , s výhodou přibližně při 100 až přibližně 120°C .

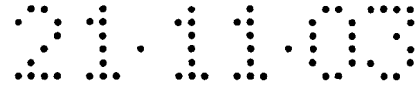
Schéma 6



Farmaceuticky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I se mohou připravovat o sobě známými způsoby zpracováním roztoku nebo suspenze volné zásady nebo kyseliny chemickým ekvivalentem farmaceuticky přijatelné kyseliny nebo zásady. Mohou se

používat obvyklé koncentrační nebo krystalizační způsoby k izolaci soli. Jakožto příklady vhodných kyselin se uvádějí kyselina octová, mléčná, jantarová, maleinová, vinná, citronová, glukonová, askorbová, benzoová, skořicová, fumarová, sírová, fosforečná, chlorovodíková, bromovodíková, jodovodíková, sulfaminová, sulfonové, jako methansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová a podobné kyseliny. Jakožto příkladné zásady se uvádějí zásady sodné, draselné a vápenaté.

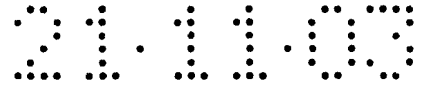
Sloučeniny podle vynálezu se mohou podávat samotné nebo v kombinaci s farmaceuticky přijatelnými nosiči, buď jako jednotlivá dávka nebo jako opakované dávky. Jakožto farmaceuticky vhodné nosiče se příkladně uvádějí ředidla a plnidla, sterilní vodné roztoky a různá organická rozpouštědla. Farmaceutické prostředky, vyrobené ze směsi sloučeniny obecného vzorce I nebo z její farmaceuticky přijatelné soli se mohou snadno podávat v různých dávkovacích formách, jako jsou například tablety, prášky, pilulky, sirupy, a vstřikovatelné roztoky. Farmaceutické prostředky mohou popřípadě obsahovat přídatné složky, jako například jsou ochucovací činidla, pojidla a excipienty. Tak například pro orální podání obsahují tablety různé excipienty, jako jsou například natriumcitrát, kalciumkarbonát a kalciumfosfát spolu s různými desintegranty, jako jsou škrob, methylcelulóza, alginová kyselina a určité komplexní silikáty, spolu s pojidly, jako jsou polyvinylpyrrolidon, sacharóza, želatina a akacia. Přídatně jsou mazadla, jako stearát hořečnatý, natriumlaurylsulfát a mastek často užitečné pro účely tabletování. Pevné prostředky podobného typu se mohou také používat jako náplň měkkých a tvrdých želatinových kapslí. Pro tento účel jsou výhodné laktóza nebo mléčný cukr a vysokomolekulární polyethylenglykoly. Pokud jsou pro orální podání žádoucí vodné suspenze nebo elixíry, může se účinná látka podle vynálezu kombinovat s různými sladidly nebo ochucovacími činidly, s barvivy a popřípadě s emulgačními nebo se suspenzačními činidly, spolu s ředidly, jako jsou voda, ethanol, propylengly-



kol, glycein nebo jejich směsi.

Pro parenterální podání obsahují roztoky sloučeninu obecného vzorce I podle vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl v sezamovém nebo v podzemnicovém oleji, ve vodném propylenglykolu nebo ve sterilních vodných roztocích. Takové vodné roztoky mají být popřípadě vhodně pufrovány a nejdříve se upravuje isotonicita kapalných ředidel dostatečným množstvím solanky nebo glukózy. Takové vodné roztoky jsou zvláště vhodné pro intravenozní, intramuskulární, subkutanní a intraperitoneální podání. Sterilní vodná používaná prostředí jsou snadno dostupná použitím o sobě známých způsobů pro pracovníky v oboru.

Sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli se mohou podávat orálně, transdermálně (například za použití náplastí), parenterálně (například intravenozně), rektálně nebo topicky. Obecně denní dávka pro ošetřování neurodegenerativní nemoci nebo stavu nebo pro ošetřování nemoci nebo stavu, ovlivnitelných nebo usnadnitelných změnou dopaminem zprostředkované neurotransmise, je v rozmezí přibližně 0,001 až přibližně 10,0 mg/kg tělesné hmotnosti ošetřovaného pacienta. Denní dávka pro ošetřování rakoviny nebo nemoci nebo stavu zahrnujícího abnormální růst buněk benigní povahy je rovněž v rozmezí přibližně 0,001 až přibližně 10,0 mg/kg tělesné hmotnosti ošetřovaného pacienta. Například sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli se mohou podávat pro ošetřování neurodegenerativní poruchy dospělého jedince o průměrné hmotnosti (přibližně 70 kg) v množství v rozmezí přibližně 0,01 až přibližně 1000 mg za den, s výhodou v rozmezí přibližně 0,1 až přibližně 500 mg za den najednou nebo v rozdělených dávkách. Denní dávka pro ošetřování diabetu, spermové mobility, ztráty vlasů nebo jiných nemocí nebo stavů, které se mohou ošetřovat inhibicí GSK-3, je obecně v rozmezí přibližně 0,0001 až přibližně 10,0 mg/kg tělesné



hmotnosti ošetřovaného pacienta. Možné jsou obměny těchto dávek podle rozhodnutí lékaře nebo ošetřujícího odborníka podle hmotnosti, věku a stavu ošetřovaného jedince, závažnosti onemocnění a zvláště podle zvolené cesty podání.

Sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli se mohou také podávat nebo formulovat jako farmaceutické prostředky s množstvím jedné nebo několika látek volených ze souboru zahrnujícího antiangiogenní činidla, inhibitory signální transdukce a antiproliferativní činidla ve množství účinném pro inhibici abnormálního růstu buněk.

Antiangiogenní činidla, jako jsou inhibitory matricové metaloproteinázy 2 (MMP-2), inhibitory matricové metaloproteinázy 9 (MMP-9), inhibitory cyklooxygenázy II (COX-II) se mohou používat spolu se sloučeninami obecného vzorce I při způsobech ošetřování a ve farmaceutických prostředcích podle vynálezu pro ošetřování abnormálního růstu buněk včetně rakoviny. Jakožto příklady užitečných inhibitorů COX-II se uvádějí CELEBREXTM (celecoxib), valdecoxib a rofecoxib. Příklady užitečných inhibitorů matricové metaloproteinázy jsou popsány ve světovém patentovém spise číslo WO 96/33172 (zveřejněném 24. října 1996), ve světovém patentovém spise číslo WO 96/27583 (zveřejněném 7. března 1996), v evropské přihlášce vynálezu číslo 97304971.1 (podané 8. července 1997), v evropské přihlášce vynálezu číslo 99308617.2 (podané 29. října 1999), ve světovém patentovém spise číslo WO 98/07697 (zveřejněném 26. února 1998), ve světovém patentovém spise číslo WO 98/03516 (zveřejněném 29. ledna 1998), ve světovém patentovém spise číslo WO 98/34918 (zveřejněném 13. srpna 1998), ve světovém patentovém spise číslo WO 98/34915 (zveřejněném 13. srpna 1998), ve světovém patentovém spise číslo WO 98/33768 (zveřejněném 6. srpna 1998), ve světovém patentovém spise číslo WO 98/30566 (zveřejněném 16. července 1998), v evropském patentovém spise číslo EP 606046 (zveřejněném 13. července 1994), v evropském paten-

tovém spise číslo EP 931788 (zveřejněném 28. července 1999),
 ve světovém patentovém spise číslo WO 90/05719 (zveřejněném
 31. května 1990), ve světovém patentovém spise číslo WO 99/
 52910 (zveřejněném 21. října 1999), ve světovém patentovém
 spise číslo WO 99/52889 (zveřejněném 21. října 1999), ve
 světovém patentovém spise číslo WO 99/29667 (zveřejněném 17.
 června 1999), v mezinárodní přihlášce vynálezu číslo PCT/IB98/
 01113 (podané 21. července 1998), v evropské přihlášce vynále-
 zu číslo 99302232.1 (podané 25. března 1999), v britské při-
 hlášce vynálezu číslo 9912961.1 (podané 3. června 1999), v a-
 merické přihlášce vynálezu číslo 60/148,464 (podané 12. srpna
 1999), v americkém patentovém spise číslo US 5 863949 (uděle-
 ném 26. ledna 1999), v americkém patentovém spise číslo US
 5 861510 (uděleném 19. ledna 1999) a v evropském patentovém
 spise číslo EP 780386 (zveřejněném 25. června 1997). Výhodnými
 inhibitory MMP-2 a MMP-9 jsou inhibitory, které mají malou ak-
 tivitu nebo jsou prosty aktivity MMP-1. Výhodnější jsou inhi-
 bitory, které selektivně inhibují MMP-2 a/nebo MMP-9 ve srov-
 nání s jinými matricovými metaloproteinázami (to je MMP-1,
 MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11,
 MMP-12 a MMP-13.

Jakožto specifické příklady inhibitorů MMP, užitečných
 podle vynálezu, se uvádějí AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830 a
 následující sloučeniny:

3-[[4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonyl]-(1-hydroxykarbamoylcyklo-
 pentyl)aminol]propionová kyselina,
 hydroxyamid 3-exo-3-[4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonylamino]-8-
 -oxabicyklo[3.2.1]oktan-3-karboxylové kyseliny,
 hydroxyamid (2R,3R)-1-[4-(2-chlor-4-fluor-benzyloxy)benzensul-
 fonyl]-3-hydroxy-3-methylpiperidin-2-karboxylové kyseliny,
 hydroxyamid 4-[4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonylamino]tetrahyd-
 ropyran-4-karboxylové kyseliny,
 3-[[4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonyl]-(1-hydroxykarbamoylcyklo-

butyl)aminolpropionová kyselina,
hydroxyamid 4-[4-(4-chlorfenoxy)benzensulfonylamino]tetrahydropyran-4-karboxylové kyseliny,
hydroxyamid (R)-3-[4-(4-chlorfenoxy)benzensulfonylamino]tetrahydropyran-3-karboxylové kyseliny,
hydroxyamid (2R,3R)-1-[4-(4-fluor-2-methylbenzyloxy)benzensulfonyl]-3-hydroxy-3-methylpiperidin-2-karboxylové kyseliny,
3-[[4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonyl]-(1-hydroxykarbamoyl-1-methylethyl)aminolpropionová kyselina,
3-[[4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonyl]-(4-hydroxykarbamoyltetrahydropyran-4-yl)aminolpropionová kyselina,
hydroxyamid 3-exo-3-[4-(4-chlorfenoxy)benzensulfonylamino]-8-oxabicyklo[3.2.1]oktan-3-karboxylové kyseliny,
hydroxyamid 3-endo-3-[4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonylamino]-8-oxabicyklo[3.2.1]oktan-3-karboxylové kyseliny,
hydroxyamid (R)-3-[4-(4-fluorfenoxy)benzensulfonylamino]tetrahydrofuran-3-karboxylové kyseliny,

a farmaceuticky přijatelné soli a solváty těchto sloučenin.

Jiná antiangiogenezní činidla, včetně jiných inhibitorů COX-II a jiných inhibitorů MMP se také mohou podle vynálezu používat.

Účinné množství inhibitoru COX-II v kombinaci s inhibitorem cdk5, například se sloučeninou sloučeniny obecného vzorce I, může stanovit pracovník v oboru. Doporučovaná denní dávka pro inhibitor COX-II v kombinaci s inhibitorem cdk5 je v rozmezí přibližně 0,1 až přibližně 25 mg/kg tělesné hmotnosti. Účinné denní množství inhibitoru cdk5 je obecně v rozmezí přibližně 0,0001 až přibližně 10 mg/kg tělesné hmotnosti. V některých případech množství inhibitoru COX-II a/nebo inhibitoru cdk5 ve vzájemné kombinaci může být menší než by se potřebovalo připoužítí těchto sloučenin jednotlivě k dosažení stejného žádaného účinku při inhibici abnormálního růstu buněk.

Sloučeniny obecného vzorce I se také mohou používat s inhibitory signální transdukce, jako jsou činidla, která inhibují odezvu receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR), jako jsou EGFR protilátky, EGF protilátky a molekuly, které jsou inhibitory EGFR; inhibitory vaskulárního endotheliálního růstového faktoru (VEGF); a inhibitory erb2 receptoru, jako jsou organické molekuly nebo protilátky, které se vážou na erbB2 receptor, například HERCEPTINTM (Genentech, Inc., South San Francisco, Kalifornie, USA). Takové kombinace jsou užitečné pro ošetřování a prevenci abnormálního buněčného růstu, včetně rakoviny.

EGFR inhibitory jsou popsány například ve světovém patentovém spise číslo WO 95/19970 (zveřejněném 27. července 1995), ve světovém patentovém spise číslo WO 98/14451 (zveřejněném 9. dubna 1998), ve světovém patentovém spise číslo WO 98/02434 (zveřejněném 22. ledna 1998) a v americkém patentovém spise číslo US 5 747498 (uděleném 5. května 1998), přičemž se tyto sloučeniny mohou používat pro účely vynálezu. EGFR inhibiční činidla zahrnují příkladně, tedy bez záměru na jakémkoliv omezení, monoklonální protilátky C225 a anti-EGFR 22 Mab (ImClone Systems Incorporated New York, New York, USA), sloučeniny ZD-1839 (Astra Zeneca), BIBX-1382 (Bohringer Ingelheim), MDX-447 (Medarex Inc., Annandale, New Jersey, USA), OLN-103 (Merck & Co., Whitehouse Station, New Jersey, USA), VRCTC-310 (Ventech Research) a EGF fuzní toxin (Seragen Inc., Hopkinton, Massachusetts). Tyto a další inhibitory EGFR se mohou používat pro účely vynálezu.

VEGF inhibitory například SU-5416 a SU-6668 (Sugen Inc., South San Francisco, Kalifornie, USA) se mohou kombinovat se sloučeninami obecného vzorce I. VEGF inhibitory jsou popsány například ve světovém patentovém spise číslo WO 99/24440 (zveřejněném 20. května, 1999), v mezinárodní přihlášce vynálezu číslo PCT/IB99/00797 (podané 3. května 1999), ve světovém pa-

tentovém spise číslo WO 95/21613 (zveřejněném 17. srpna 1995), ve světovém patentovém spise číslo WO 99/61422 (zveřejněném 2. prosince 1999), v americkém patentovém spise číslo US 5 834504 (uděleném 10. listopadu 1998), ve světovém patentovém spise číslo WO 98/50356 (zveřejněném 12. listopadu 1998), v americkém patentovém spise číslo US 5 883113 (uděleném 16. března 1999), v americkém patentovém spise číslo US 5 886020 (uděleném 23. března 1999), v americkém patentovém spise číslo US 5 792783 (uděleném 11. srpna 1998), ve světovém patentovém spise číslo WO 99/10349 (zveřejněném 4. března 1999), ve světovém patentovém spise číslo WO 97/32856 (zveřejněném 12. září 1997), ve světovém patentovém spise číslo WO 97/22596 (zveřejněném 26. června 1997), ve světovém patentovém spise číslo WO 98/54093 (zveřejněném 3. prosince 1998), ve světovém patentovém spise číslo WO 98/02438 (zveřejněném 22. ledna 1998), ve světovém patentovém spise číslo WO 99/16755 (zveřejněném 8. dubna 1999) a ve světovém patentovém spise číslo WO 98/02437 (zveřejněném 22. ledna 1998). Jiné příklady některých specifických inhibitorů VEGF, užitečných pro účely vynálezu, jsou IM862 (Cytran Inc., Kirland, Washington, USA); anti-VEGF monoklonální protilátka (Genentech, Inc., South San Francisco, Kalifornie, USA); a angiozym, syntetický ribozym (Ribozyme, Boulder, Colorado, USA) a Chiron (Emeryville, Kalifornie, USA). Tyto a jiné inhibitory VEGF se mohou používat pro účely vynálezu.

Inhibitory ErbB2 receptoru, jako GW-282974 (Glaxo Wellcome plc) a monoklonální protilátky AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc., The Woodlands, Texas, USA) a 2B-1 (Chiron) se rovněž mohou kombinovat se sloučeninami obecného vzorce I. Tak se mohou používat například sloučeniny popsané ve světovém patentovém spise číslo WO 98/02434 (zveřejněném 22. ledna 1998), ve světovém patentovém spise číslo WO 99/35146 (zveřejněném 15. července 1999), ve světovém patentovém spise číslo WO 99/35132 (zveřejněném 15. července 1999), ve světovém pa-

tentovém spise číslo WO 98/02437 (zveřejněném 22. ledna 1998), ve světovém patentovém spise číslo WO 97/13760 (zveřejněném 17. dubna 1997), ve světovém patentovém spise číslo WO 95/19970 (zveřejněném 27. července 1995), v americkém patentovém spise číslo US 5 587458 (uděleném 24. prosince 1996) a v americkém patentovém spise číslo US 5 877305 (uděleném 2. března 1999). Inhibitory receptoru ErbB2, užitečné pro účely vynálezu, jsou popsány také v americké přihlášce vynálezu číslo 60/117,346 (podané 27. ledna 1999). Sloučeniny a substance inhibitoru ErbB2 receptoru, popsané ve shora uvedených přihláškách vynálezu PCT, v amerických patentových spisech a v amerických přihláškách vynálezu jakož i jiné sloučeniny a substance, které inhibují erbB2 receptor, se mohou používat se sloučeninami obecného vzorce I podle vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou také používat s jinými činidly účinnými při ošetřování abnormálního růstu buněk nebo rakoviny, včetně avšak bez záměru na jakémkoliv omezení, činidel schopných podpory pritinádorové imunitní odezvy, jako jsou cytotoxický lymfocytový antigen 4 (CTLA4) a jiná činidla schopná blokovat CTLA4; a antiproliferativní činidla, jako jsou inhibitory farnesyproteinové transferázy. Specifické CTLA4 protilátky, které jsou vhodné pro účely vynálezu, jsou popsány v americké přihlášce vynálezu číslo 60/113,647 (podané 22. prosince 1998), pro účely vynálezu se však mohou používat také jiné CTLA4 protilátky.

Sloučeniny obecného vzorce I se také mohou podávat při způsobu inhibicie abnormálního růstu buněk savců v kombinaci s radiační terapií. Způsoby radiační terapie jsou pracovníkům v oboru známy a může se jich používat při kombinaci se způsoby podle vynálezu. Podávání sloučenin podle vynálezu v kombinaci s radiační terapií je zde popsáno.

Inhibitory cdk5, jako jsou například sloučeniny obecného

vzorce I, se také mohou podávat v kombinaci s inhibítorem COX-II pro ošetřování Alzheimerovy nemoci, mírného zhoršení vnímání a poklesu vnímání spojeného se stárnutím. Specifické příklady COX-II pro tento účel jsou shora popsány, přičemž použití inhibítoru COX-II v kombinaci se sloučeninami obecného vzorce I pro ošetřování nadměrného růstu buněk je zde popsáno. Účinné množství inhibítoru COX-II v kombinaci s inhibítorem cdk5, například se sloučeninou obecného vzorce I, může obecně stanovit pracovník v oboru nebo pověřená osoba. Doporučená denní dávka inhibítoru COX-II v kombinaci s inhibítorem cdk5 je v rozmezí přibližně 0,1 až přibližně 25 mg/kg tělesné hmotnosti. Denní účinné množství inhibítoru cdk5 je obecně v rozmezí přibližně 0,0001 až přibližně 10 mg/kg tělesné hmotnosti. V některých případech množství inhibítoru COX-II a/nebo inhibítoru cdk5 ve vzájemné kombinaci může být menší, než by bylo nutné při použití těchto sloučenin jednotlivě k dosažení stejného žádaného účinku při ošetřování Alzheimerovy nemoci, mírného zhoršení vnímání a poklesu vnímání spojeného se stárnutím.

Inhibitory cdk5, jako jsou například sloučeniny obecného vzorce I, se také mohou podávat v kombinaci s NK-1 receptorovým antagonistem pro ošetřování deprese a stavu úzkosti. NK-1 receptorový antagonist je sloučenina, která je schopna antagonizovat receptory NK-1 a tím inhibovat odezvu zprostředkovanou tachykininem, jako je například odezva zprostředkovaná substancí P. Různé NK-1 receptorové antagonisty jsou v oboru známy a každý takový NK-1 receptorový antagonist se může používat pro účely vynálezu, jak shora popsáno, v kombinaci s cdk5 inhibítorem, například se sloučeninou obecného vzorce I. NK-1 receptorové antagonisty jsou popsány například v americkém patentovém spise číslo US 5 716965 (uděleném 10. února 1998), v americkém patentovém spise číslo US 5 852038 (uděleném 22. prosince 1998), ve světovém patentovém spise číslo WO 90/05729 (mezinárodní zveřejnění 31. května 1990), v americkém patentovém spise číslo US 5 807867 (uděleném 15. září 1998),

v americkém patentovém spise číslo US 5 886009 (uděleném 23. března 1999), v americkém patentovém spise číslo US 5 939433 (uděleném 17. srpna 1999), v americkém patentovém spise číslo US 5 773450 (uděleném 30. června 1998), v americkém patentovém spise číslo US 5 744480 (uděleném 28. dubna 1998), v americkém patentovém spise číslo US 5 232929 (uděleném 3. srpna 1993), v americkém patentovém spise číslo US 5 332817 (uděleném 26. července 1994), v americkém patentovém spise číslo US 5 122525 (uděleném 16. června 1992), v americkém patentovém spise číslo US 5 843966 (uděleném 1. prosince 1998), v americkém patentovém spise číslo US 5 703240 (uděleném 30. prosince 1997), v americkém patentovém spise číslo US 5 719147 (uděleném 17. února 1998) a v americkém patentovém spise číslo US 5 637699 (uděleném 10. června 1997). Sloučeniny, popsané ve shora uvedených publikacích mající NK-1 receptorovou antagonistickou aktivitu se mohou používat pro účely vynálezu. Avšak i jiné NK-1 receptorové antagonisty se pro účely vynálezu mohou používat.

Účinné množství NK-1 receptorového antagonistu v kombinaci s inhibítozem cdk5, například se sloučeninou obecného vzorce I, může obecně stanovit lékař v oboru nebo pověřená osoba. Doporučená denní dávka NK-1 receptorového antagonistu v kombinaci s inhibítozem cdk5 je v rozmezí přibližně 0,07 až přibližně 21 mg/kg tělesné hmotnosti. Denní účinné množství inhibitoru cdk5 je obecně v rozmezí přibližně 0,0001 až přibližně 10 mg/kg tělesné hmotnosti. V některých případech množství NK-1 receptorového antagonistu a/nebo inhibitoru cdk5 ve vzájemné kombinaci může být menší, než by bylo nutné při použití těchto sloučenin jednotlivě k dosažení stejného žádaného účinku při ošetřování deprese a stavu úzkosti.

Vynález se také týká kombinace inhibitoru cdk5, jako jsou například sloučeniny obecného vzorce I, s 5HT_{1D} receptorovým antagonistem pro ošetřování deprese a stavu úzkosti. 5HT_{1D} receptorový antagonist je sloučenina, která je schopna antagoni-

zovat 5HT_{1D} subtyp serotoninového receptoru. Jakákoliv substance, shora popsaná, se může používat v kombinaci s inhibi-
torem cdk5, například se sloučeninou obecného vzorce I. Pra-
covníci v oboru jsou schopni stanovit substance mající 5HT_{1D}
receptor antagonistizující aktivitu. Například 5HT_{1D} receptorové
antagonisty jsou popsány ve světovém patentovém spise číslo WO
98/14433 (mezinárodní zveřejnění 9. dubna 1998), ve světovém
patentovém spise číslo WO 97/36867 (mezinárodní zveřejnění 9.
října 1997), ve světovém patentovém spise číslo WO 94/21619
(mezinárodní zveřejnění 29. září 1994), v americkém patentovém
spise číslo US 5 510350 (uděleném 23. dubna 1996), v americkém
patentovém spise číslo US 5 358948 (uděleném 25. října 1994) a
v britském patentovém spise číslo 2 276162 A (zveřejněném 21.
září, 1994). Uvedené 5HT_{1D} receptorové antagonisty podobně
jako jiné takové antagonisty se mohou používat pro účely vyná-
lezu.

Účinné množství 5HT_{1D} receptorového antagonistu v kombina-
ci s inhibi-
torem cdk5, například se sloučeninou obecného vzor-
ce I, může obecně stanovit pracovník v oboru nebo pověřená oso-
ba. Doporučená denní dávka 5HT_{1D} receptorového antagonistu
v kombinaci s inhibi-
torem cdk5 je v rozmezí přibližně 0,01 až
přibližně 40 mg/kg tělesné hmotnosti. Denní účinné množství
inhibitoru cdk5 je obecně v rozmezí přibližně 0,0001 až při-
bližně 10 mg/kg tělesné hmotnosti. V některých případech množ-
ství 5HT_{1D} receptorového antagonistu a/nebo inhibitoru cdk5 ve
vzájemné kombinaci může být menší, než by bylo nutné při pou-
žití těchto sloučenin jednotlivě k dosažení stejného žádaného
účinku při ošetřování deprese a stavu úzkosti.

Vynález se také týká farmaceutického prostředku a způsobu
pro ošetřování deprese a stavu úzkosti savců, přičemž se podá-
vá savcům inhibitor cdk5, například sloučenina obecného vzorce
I, a SSRI. Jakožto příklady SSRI, které se mohou kombinovat
při způsobu nebo ve farmaceutickém prostředku s inhibi-
torem

cdk5, například se sloučeninou obecného vzorce I a s její farmaceuticky přijatelnou solí, se bez záměru na jakémkoliv omezení uvádějí fluoxetin, paroxetin, sertralin a fluvoxamin. Také jiné SSRI se mohou kombinovat nebo podávat v kombinaci s inhibítorem cdk5, například se sloučeninou obecného vzorce I a s její farmaceuticky přijatelnou solí. Jakožto jiné anti-depresanty a/nebo anxiolytická činidla s inhibítorem cdk5, například se sloučeninou obecného vzorce I, se může kombinovat nebo podávat WELLBUTRIN, SERZONE a EFFEXOR.

Účinné množství SSRI v kombinaci s inhibítorem cdk5, například se sloučeninou obecného vzorce I, může obecně stanovit lékař v oboru nebo pověřená osoba. Doporučená denní dávka SSRI v kombinaci s inhibítorem cdk5 je v rozmezí přibližně 0,01 až přibližně 500 mg/kg tělesné hmotnosti. Denní účinné množství inhibítoru cdk5 je obecně v rozmezí přibližně 0,0001 až přibližně 10 mg/kg tělesné hmotnosti. V některých případech množství SSRI a/nebo inhibítoru cdk5 ve vzájemné kombinaci může být menší, než by bylo nutné při použití těchto sloučenin jednotlivě k dosažení stejného žádaného účinku při ošetřování deprese a stavu úzkosti.

Inhibitor cdk5, například sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, se také může kombinovat s jedním nebo s několika antipsychotickými činidly, například s dopaminergickým činidlem, pro ošetřování nemocí nebo stavů, přičemž takové ošetření může ovlivňovat nebo usnadňovat změnu dopaminové neurotransmise, jako je schizofrenie. Jakožto příklady antipsychotických sloučenin se uvádějí ziprasidon (5-(2-(4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl)ethyl)-6-chlor-1,3-dihydro-2H-indol-2-on, americký patentový spis číslo US 4 831031 a americký patentový spis číslo US 5 312925); olanzapin (2-methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl-10H-thieno(2,3b)(1,5)-benzodiazepin, americký patentový spis číslo US 4 115574 a americký patentový spis číslo US 5 229382); risperidon (3-[2-

-[4-(6-fluor-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinylethyl]-6,7 - 8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on, americký patentový spis číslo US 5 4804663); L-745870 (3-(4-(4-chlorfenylpiperazin-1-yl)methyl-1H-pyrrolo(2,3-b)pyridin, americký patentový spis číslo US 5 432177); sonepiprazol (S-(4-(4-(2-isochroman-1-yl)ethyl)piperazin-1-yl)benzensulfonamid, americký patentový spis číslo US 5 877317); RP 62203 (fananserin, 2-(3-(4-(4-fluorfenyl)-1-piperazinyl)propyl)nafto(1,8-cd)isothiazol-1,1-dioxid, americký patentový spis číslo US 5 021420); NGD 941, americký patentový spis číslo US 5 633376 a americký patentový spis číslo US 5 428165); balaperidon (1 α ,5 α ,6 α)-3-(2-(6-(4-fluorfenyl)-3-azabicyklo(3.2.0)hept-3-yl)-ethyl-2,4(1H,3H)chinazolindion americký patentový spis číslo US 4 475105); flesinoxan ((+)-4-fluor-N-[2-[4,5-(2-hydroxymethyl-1,4-benzodioxanyl)-1-piperazinylethyl]benzamid, americký patentový spis číslo US 4 833142); a gepiron (4,4-dimethyl-1-(4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl)butyl)-2,6-piperidindion, americký patentový spis číslo US 4 423049). Účinná denní dávka inhibitoru cdk5 je obecně v rozmezí přibližně 0,0001 až přibližně 10 mg/kg tělesné hmotnosti. Množství kteréhokoliv shora uvedeného antipsychotického činidla, uvažovaného pro použití v kombinaci s inhibitorem cdk5, například se sloučeninou obecného vzorce I je obecně známé jako množství pro ošetřování psychotických stavů. V některých případech množství antipsychotického činidla a/nebo inhibitoru cdk5 ve vzájemné kombinaci může být menší, než by bylo nutné při použití těchto sloučenin jednotlivě k dosažení stejného žádaného účinku při ošetřování deprese a stavu úzkosti. Vynález také zahrnuje kombinace cdk5 inhibitoru, například sloučeniny obecného vzorce I, s jiným antipsychotickým nebo dopaminergickým činidlem, než jaká jsou shora uvedená.

Doporučená denní dávka sonepiprazolu ve shora popsané kombinaci s cdk5 inhibitorem, například se sloučeninou obecného vzorce I, je v rozmezí přibližně 0,005 až přibližně 50 mg/kg

tělesné hmotnosti. Doporučená denní dávka RP 62203 v takové kombinaci je v rozmezí přibližně 0,20 až přibližně 6 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená denní dávka NGD 941, v takové kombinaci je v rozmezí přibližně 0,10 až přibližně 140 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená denní dávka balaperidonu v takové kombinaci je v rozmezí přibližně 1 až přibližně 100 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená denní dávka flesinoxanu v takové kombinaci je v rozmezí přibližně 0,02 až přibližně 1,6 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená denní dávka gepironu v takové kombinaci je v rozmezí přibližně 0,01 až přibližně 2 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená denní dávka L-745870 v takové kombinaci je v rozmezí přibližně 0,01 až přibližně 250 mg/kg tělesné hmotnosti, s výhodou v rozmezí přibližně 0,05 až přibližně 100 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená denní dávka risperidonu v takové kombinaci je v rozmezí přibližně 0,05 až přibližně 50 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená denní dávka olanzapinu v takové kombinaci je v rozmezí přibližně 0,0005 až přibližně 0,6 mg/kg tělesné hmotnosti. Doporučená denní dávka ziprasidonu v takové kombinaci je v rozmezí přibližně 0,05 až přibližně 10 mg/kg tělesné hmotnosti. V některých případech takových shora uvedených kombinací však množství každého specifického činidla ve vzájemné kombinaci může být menší, než by bylo nutné při použití těchto sloučenin jednotlivě k dosažení stejného žádaného účinku při ošetřování psychotického stavu.

Vynález se také týká farmaceutického prostředku a způsobu pro ošetřování poruch ze souboru Alzheimerova nemoc, mírné zhoršení vědomí a s věkem související pokles vědomí, přičemž se podává savcům inhibitor cdk5, například sloučenina obecného vzorce I, a inhibitor acetylcholinesterázy. Inhibitory acetylcholinesterázy jsou v oboru známy a takové inhibitory acetylcholinesterázy se mohou používat ve shora popsaných prostředcích a při shora uvedených způsobech léčení. Jakožto příklady inhibitorů acetylcholinesterázy, které se mohou používat pro účely vynálezu, se bez záměru na jakémkoliv omezení uvádějí

ARICEPT (donepezil, americký patentový spis číslo US 4 895841); EXELON (rivastigmin, (S)-[N-ethyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-fenyl]karbamát, americký patentový spis číslo US 5 603176 a americký patentový spis číslo US 4 948807); metrifonat (dimethyl ester 2,2,2-trichlor-1-hydroxyethyl)fosfonové kyseliny, americký patentový spis číslo US 2 701225 a americký patentový spis číslo US 4 950658); galantamin, americký patentový spis číslo US 4 663318); physostigmin (Forest, USA); tacrin (1,2,3-4-tetrahydro-9-akridinamin, americký patentový spis číslo US 4 816456); huperzin A (5R-(5 α ,9 β ,11E))-5-amino-11-ethyliden-5,6,9,10-tetrahydro-7-methyl-5,9-methanocyklookta(b)pyridin-2-(H)on); a icopezil (5,7-dihydro-3-(2-(1-(fenylmethyl)-4-piperidinyl)ethyl)-6H-pyrrolo-(3,2-f)-1,2-benzisoxazol-6-on, americký patentový spis číslo US 5 750542 a světový patentový spis číslo WO 92/17475).

Účinné množství inhibitoru acetylcholinesterázy v kombinaci s inhibitorem cdk5, například se sloučeninou obecného vzorce I, může obecně stanovit pracovník v oboru nebo pověřená osoba. Doporučená denní dávka inhibitoru acetylcholinesterázy v kombinaci s inhibitorem cdk5 je v rozmezí přibližně 0,01 až přibližně 10 mg/kg tělesné hmotnosti. Denní účinné množství inhibitoru cdk5 je obecně v rozmezí přibližně 0,0001 až přibližně 10 mg/kg tělesné hmotnosti. V některých případech množství inhibitoru acetylcholinesterázy a/nebo inhibitoru cdk5 ve vzájemné kombinaci může být menší, než by bylo nutné při použití těchto sloučenin jednotlivě k dosažení stejného žádaného účinku při ošetřování Alzheimerovy nemoci, mírného zhoršení vědomí a s věkem souvisejícího pokles vědomí.

Vynález se také týká kombinování inhibitoru cdk5 s neuroprotektivními činidly, například s antagonisty NHDA receptoru pro ošetřování nemocí a stavů jako je Huntingtonova nemoc, mrtvice, míšní trauma, traumatické poranění mozku, multiinfarktní demence, epilepsie, amyotropická laterální skleróza,

bolest, viry způsobená demence nebo demence vyvolaná AIDS, migréna, hypoglykemie, močová inkontinence, mozková ischemie, roztroušená skleróza, Alzheimerova nemoc, senilní demence Alzheimerova typu, mírné narušení vědomí, s věkem související pokles vědomí, emeze, kortikobazální degenerace, dementia pugilistica, Downův syndrom, myotonická dystrofie, Niemann-Pickova nemoc, Pickova nemoc, prionová nemoc se závratěmi, progresivní supranukleární ochrnutí, nižší laterální skleróza a subakutní sklerotická panencefalitida. Jakožto příklady NMDA receptorových antagonistů, kterých se může použít podle vynálezu se uvádějí (1S,2S)-1-(4-hydroxyfenyl)-2-(4-hydroxy-4-fenylpiperidin-1-yl)-1-propanol (americký patentový spis číslo US 5 272160); eliprodil (americký patentový spis číslo 4 690931); a gavestinel (americký patentový spis číslo US 5 373018). Jiné NMDA receptorové antagonisty, které se rovněž mohou používat pro účely vynálezu, jsou popsány v následující patentové literatuře: americký patentový spis číslo US 5 373018; americký patentový spis číslo US 4 690931; americký patentový spis číslo US 5 272160; americký patentový spis číslo US 5 185343; americký patentový spis číslo US 5 356905; americký patentový spis číslo US 5 744483; světový patentový spis číslo WO 97/23216; světový patentový spis číslo WO 97/23215; světový patentový spis číslo WO 97/23214; světový patentový spis číslo WO 96/37222; světový patentový spis číslo WO 96/06081; světový patentový spis číslo WO 97/23458; světový patentový spis číslo WO 97/32581; světový patentový spis číslo WO 98/18793; světový patentový spis číslo WO 97/23202; americká přihláška vynálezu číslo 08/292651 (podaná 18. srpna 1994).

Účinné denní množství inhibitoru cdk5 v kombinaci s NMDA receptorovým antagonistem je v rozmezí přibližně 0,0001 až přibližně 10 mg/kg tělesné hmotnosti. Množství NMDA receptorového antagonistu, uvažované pro použití v kombinaci s inhibitorem cdk5, například se sloučeninou obecného vzorce I, pro ošetřování shora uvedených poruch, například Alzheimerovy nemo-

ci, je obecně v rozmezí přibližně 0,02 až přibližně 10 mg/kg/den. V některých případech množství NMDA receptorového antagonistu a/nebo inhibitoru cdk5 ve vzájemné kombinaci může být menší, než by bylo nutné při použití těchto sloučenin jednotlivě k dosažení stejného žádaného účinku při ošetřování shora uvedených poruch.

Vynález se také týká kombinování inhibitoru cdk5 s určitými substancemi vhodnými pro ošetřování mrtvice nebo traumatického poškození mozku, jako jsou TPA, NIF nebo modulátory draslíkového kanálku, například BMS-204352. Takové kombinace jsou užitečné pro ošetřování neurodegenerativních poruch, jako například jsou mrtvice, truma míchy, traumatické poškození mozku, multiinfarktová demence, epilepsie, bolest, Alzheimerova nemoc a senilní demence.

Pro shora uvedené kombinované terapie a farmaceutické prostředky stanovují účinné množství sloučeniny podle vynálezu a jiných činidel obecně pracovníci v oboru na základě účinných množství shora uvedených sloučenin a dalších známých nebo popsáných činidel popsáných ve shora uvedené patentové literatuře. Prostředky a cesty podání pro takové terapie a prostředky jsou založeny na zde popsáných informacích pro prostředky a terapie pro sloučeninu podle vynálezu jako jedinou účinnou látku a pro použití v kombinaci s jinou účinnou látkou.

Specifické sloučeniny obecného vzorce I se mohou posuzovat se zřetelem na inhibici cdk2, cdk5 nebo GSK-3 biologickými testy, které jsou pracovníkům v oboru známy a například testy níže popsány.

Specifická aktivita sloučenin obecného vzorce I se zřetelem na inhibici cdk5 nebo cdk2 se může například posuzovat následujícími testy za použití dostupných materiálů pro pracovníky v oboru.

Enzymová aktivita se může posuzovat jako včlenění [^{33}P] z gama fosfátu [^{33}P]ATP (Amersham, kat. číslo AH-9968) do biotinylovaného peptidového substrátu PKTPKKAKKL. Při takovém testu se reakce provádějí v pufru obsahujícím 50mM Tris-HCl, hodnota pH 8,0; 10 mM chloridu hořečnatého, 0,1 mM Na_3VO_4 a 1 mM DTT. Konečná koncentrace ATP je přibližně 0,5 μM (konečná specifická radioaktivita 4 $\mu\text{Ci/nmol}$) a konečná koncentrace substrátu je 0,75 μM . Reakce, iniciovaná přidáním buď cdk5 a aktivátoru proteinu p25 nebo cdk2 a aktivátoru cyklinu E, se může provádět při teplotě místnosti po dobu 60 minut. Reakce se ukončí přidáním 0,6 objemů pufru obsahujícího (konečná koncentrace): 2,5 mM EDTA, 0,05 % tritonu-X 100, 100 μM ATP a 1,25 mg/ml streptavidinem povlečených SPA kuliček (Amersham, kat. číslo RPNQ0007). Radioaktivita, asociovaná s kuličkami, se kvantifikuje scintilačním počítáním.

Specifická aktivita sloučenin obecného vzorce I pro inhibici GSK-3 se může stanovit na základě testů v nepřítomnosti buněk a založených na buňkách. Testy v nepřítomnosti buněk se mohou provádět obecně inkubací GSK-3 s peptidovým substrátem, s radioaktivně značeným ATP (například gama ^{33}P - nebo gama ^{32}P -ATP, obchodní produkty společnosti (Amersham, Arlington Heights, Illinois), s hořečnatými ionty a s testovanou sloučeninou. Směs se inkubuje po dobu potřebnou k začlenění radioaktivně značeného fosfátu do peptidového substrátu aktivitou GSK-3. Reakční směs se promyje k odstranění nezreagovaného radioaktivně značeného ATP zpravidla po transferu veškeré nebo části enzymové reakční směsi do důlku obsahujícího uniformní množství ligandu, který je schopen vazby na peptidový substrát. Množství ^{33}P nebo ^{32}P , zbylé v důlku po promytí, se pak kvantifikuje ke stanovení množství radioaktivně značeného fosfátu do peptidového substrátu. Inhibice se pozoruje jako snížení, se zřetelem na kontrolu, začlenění radioaktivně značeného fosfátu do peptidového substrátu. Příkladem vhodného GSK-3 peptidového substrátu pro test je SGSG-vázaná CREB peptidová

sekvence, odvozená od Creb DNA vazného proteinu (Wang a kol., Anal. Biochem. 220, str. 397 až 402, 1994). Čištěný GSK-3 pro test se například může získat z buněk transfektovaných s lidským GSK-3 β expresním plasmidem (například Stambolic a kol., Current Biology 6, str. 1664 až 1668, 1996; světový patentový spis číslo WO 99/65897).

Jiný příklad testu GSK-3 je podobný jako shora popsáno. Enzymové aktivity se posuzují jako včlenění [³³P] z gama fosfátu [³³P]ATP (Amersham, kat. číslo AH-9968) do biotinylovaného peptidového substrátu PKTPKKAKKL. Při takovém testu se reakce provádějí v pufru obsahujícím 50mM Tris-HCl, hodnota pH 8,0; 10 mM chloridu hořečnatého, 0,1 mM Na₃VO₄ a 1 mM DTT. Konečná koncentrace ATP je přibližně 0,5 μ M (konečná specifická radioaktivita 4 μ Ci/nmol) a konečná koncentrace substrátu je 0,75 μ M. Reakce, iniciovaná přidáním enzymu, se může provádět při teplotě místnosti po dobu 60 minut. Reakce se ukončí přidáním 0,6 objemů pufru obsahujícího (konečná koncentrace): 2,5 mM EDTA, 0,05 % tritonu-X 100, 100 μ M ATP a 1,25 mg/ml streptavidinem povlečených SPA kuliček (Amersham, kat. číslo RPNQ0007). Radioaktivita, asociovaná s kuličkami, se kvantifikuje scintilačním počítáním.

Všechny sloučeniny podle následujících příkladů mají IC₅₀ inhibující fosforylaci peptidového substrátu menší než přibližně 50 μ M podle shora popsaných testů inhibice cdk5.

Některé sloučeniny podle následujících příkladů se zkoušely se zřetelem na inhibici GSK-3 za použití shora popsaného testu, přičemž všechny testované sloučeniny mají IC₅₀ pro inhibující GSK-3 β menší než 50 μ M.

Následující příklady praktického provedení vynález blíže objasňují, nijak jej však neomezují.

Příklady provedení vynálezu

Příprava 1

1-Cyklobutyl-4-nitro-1H-imidazol

1,4-Dinitroimidazol (237 mg, 1,5 mmol) (J. Phys. Chem. 99, str. 5009 až 5015, 1995) se přidá do roztoku cyklobutylaminu (107 mg, 1,5 mmol) v methanolu (10 ml) při teplotě 23 °C. Reakční směs se míchá 16 hodin, rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a získaný zbytek se čistí chromatografií na silikagelu (1:1 hexany-ethylacetát), čímž se získá 230 mg (výtěžek 92%) 1-cyklobutyl-4-nitro-1H-imidazolu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7,81 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,64 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 2,0 (m, 2H); MS (AP/CI): 168,2 (M+H)⁺.

Poznámka: 1,4-Dinitroimidazol je vysoce energetická, semistabilní látka a je třeba uchovávat ji v mrazáku, když se právě nepoužívá. Termodynamická měření ukázala, že může potenciálně vytvářet dostatek energie při teplotě 35 °C za adiabatických podmínek k prudkému výbuchu. Vždy při použití 1,4-Dinitroimidazolu je nutná mimořádná opatrnost.

Příprava 2

1-Cyklopentyl-4-nitro-1H-imidazol

Tato sloučenina se připravuje způsobem podle Přípravy 1 za použití cyklopentylaminu a 1,4-dinitroimidazolu za získání 205 mg (výtěžek 75%) 1-cyklopentyl-4-nitro-1H-imidazolu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,49 (m, 1H), 2,25 (m, 2H) 2,0 až 1,7 (m, 6H). MS (AP/CI): 182,2 (M+H)⁺.

Příprava 3

4-Nitro-1-(cis-3-fenylcyklobutyl)-1H-imidazol

Tato sloučenina se připravuje způsobem podle Přípravy 1 za použití cis-3-fenylcyklobutylaminu (J. Med. Pharm. Chem. 2, str. 687 až 691, 1960; ACIEE 20, str. 879 až 880, 1981) a 1,4-dinitroimidazolu za získání 46 mg (výtěžek 46%) 4-nitro-1-(cis-3-fenylcyklobutyl)-1H-imidazolu. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,9 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 7,4 až 7,2 (m, 5H), 4,73 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,54 (m, 2H). MS (AP/CI): 244 (M+H)⁺.

Příklad 1

N-(1-Cyklobutyl-1H-imidazol-4-yl)-2-chinolin-6-yl-acetamid

Do Parrovy hydrogenační baňky se vnese 1-cyklobutyl-4-nitro-1H-imidazol (Příprava 1, 150 mg, 0,9 mmol) a ethylacetát (10 ml) a následně 10% palladium na uhlí (250 mg). Reakční směs se vnese do Parrovy hydrogenační jednotky a nechá se reagovat šest hodin za tlaku vodíku 345 kPa při teplotě 23 °C. Obsah baňky se zfiltruje přes tenkou vrstvu celitu a spláchne se suchým methylenchloridem (25 ml) do plamenem vysušené baňky v prostředí dusíku. Přidá se triethylamin (626 µl, 4,5 mmol) a reakční roztok se ochladí na teplotu -10 °C. Přidá se 6-chinolyloctová kyselina (168 mg, 0,9 mmol) a tripropylfosfonanhydrid (530 µl, 1,7 M roztok v ethylacetátu) a směs se míchá dvě hodiny při teplotě -10 °C. Roztok se zředí methylenchloridem (50 ml) a promyje se vodou (2x). Vodná vrstva se extrahuje methylenchloridem (3x), organické vrstvy se spojí a promyjí se solankou (1x). Rozpuštědlo se odstraní ve vakuu, zbytek se adsorbuje na silikagelu a čistí se chromatografií za použití systému Biotage Flash 12 s připojením SIM (systém 40:1 methylenchlorid-methanol), čímž se získá 130 mg (výtěžek 47%) N-(1-cyklobutyl-1H-imidazol-4-yl)-2-chinolin-6-yl-acetamidu.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,48 (s, 1H), 8,87 (dd, J=1,6, 4,3 Hz, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,76 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, J=2,0, 8,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,25 (d, J=1,6 Hz, 1H), 4,5 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,5 (m, 2H), 1,85 (m, 2H);
MS (AP/CI): 307,1 (M+H)⁺.

Příklad 2

N-(1-Cyklopentyl-1H-imidazol-4-yl)-2-(4-methoxyfenyl)acetamid

Tato sloučenina se připravuje způsobem podle Příkladu 1 za použití kyseliny paramethoxyfenyloctovou a 1-cyklopentyl-4-nitro-1H-imidazolu (Příprava 2) za získání 26,5 mg N-(1-cyklopentyl-1H-imidazol-4-yl)-2-(4-methoxyfenyl)acetamidu (výtěžek 32%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,87 (d, J=1,7 Hz), 4,36 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,8 (m, 4H), 1,6 (m, 2H);
MS (AP/CI): 300,3 (M+H)⁺.

Příklad 3

N-[1-(cis-3-Fenylcyklobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-2-chinolin-6-ylacetamid

Tato sloučenina se připravuje způsobem podle Příkladu 1 za použití kyseliny 6-chinolyloctové a 4-nitro-1-(cis-3-fenylcyklobutyl)-1H-imidazolu (Příprava 3) za získání N-[1-(cis-3-fenylcyklobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-2-chinolin-6-ylacetamidu (výtěžek 3%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,93 (m, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,79 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,55 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J=4,3, 8,4 Hz, 1H), 7,37-7,22 (m, 5H), 4,57 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,33 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,49 (m, 2H);
MS (AP/CI): 383,0 (M+H)⁺.

Příklad 4

(1-Cyklobutyl-1H-imidazol-4-yl)fenylester kyseliny karbamové

Do Parrovy hydrogenační baňky se vnese 1-cyklobutyl-4-nitro-1H-imidazol (Příprava 1, 3 g, 18 mmol) a ethylacetát (70 ml) a následně 10% palladium na uhlí (1,2 g) v prostředí dusíku. Reakční směs se hydrogenuje šest hodin za tlaku vodíku 345 kPa při teplotě 23 °C. Směs se zfiltruje přes tenkou vrstvu celitu a spláchne se suchým methylenchloridem (140 ml) do plamenem vysušené baňky. Výsledný roztok se ochladí na teplotu -78 °C a přidá se diisopropylethylamin (2,3 g, 18 mmol) a po kapkách fenylchlorformát (2,5 g, 16,2 mmol). Po 30 minutách se přidá methanol (9 ml) obsahující kyselinu octovou (1,8 mmol). Reakční směs se přemístí do oddělené baňky, zředí se ethylacetátem (200 ml) a promyje se vodou (2x). Vodné vrstvy se extrahují ethylacetátem (2x10 ml). Organická vrstva se spojí, promyje se solankou (2x), vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zkoncentrují se ve vakuu. Surový produkt se adsorbuje na silikagelu a čistí se chromatografií na silikagelu (systém 1:1 hexany-ethylacetát), čímž se získají 3 g (výtěžek 65%) (1-cyklobutyl-1H-imidazol-4-yl)fenylesteru kyseliny karbamové. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 7,4-7,3 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 4H), 4,5 (m, 1H), 2,46-2,30 (m, 4H), 1,83 (m, 2H); MS (AP/CI): 258,2 (M+H)⁺.

Příklad 5

1-(1-Cyklobutyl-1H-imidazol-4-yl)-3-isochinolin-5-ylmočovina

Do 1 dramové lékovky se septa šroubovým uzávěrem se vnese fenylestr (1-cyklobutyl-1H-imidazol-4-yl)karbamové kyseliny (Příklad 4, 50 g, 0,19 mmol), 5-aminoisochinolin (30 mg, 0,21 mmol) a systém 1:1 dioxan-dimethylformamid (1 ml). Reakční

směs se udržuje dvě hodiny na teplotě 70 °C. Reakční směs se adsorbuje na silikagel a čistí se chromatografií na silikagelu (systém 40:1 chloroform-methanol), čímž se získá 30 mg (výtěžek 52%) 1-(1-cyklobutyl-1H-imidazol-4-yl)-3-isochinolin-5-yl-močoviny. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ 9,21 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,12 (brs, 1H), 4,66 (m, 1H), 2,5-2,3 (m, 4H), 1,9 (m, 2H); MS (AP/CI): 308,0 (M+H)⁺.

Příprava 4

N-[1-(cis-Azidocyklobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-2-naftalen-1-yl-acetamid

Stupeň 1

3-Benzylaoxycyklobutylamin (43,4 g, 245 mmol), Chem. Ber. 90, str. 1424 až 1432, 1957) se rozpustí v nasyceném methanolem roztoku chlorovodíku (450 ml), načež se přidá 10% palladium na uhlí (4 g). Směs se hydrogenuje šest hodin za tlaku vodíku 345 KPa. Směs se zfiltruje a zkoncentruje se ve vakuu, čímž se získá přibližně 35 g oleje. Olej se vyjme do methanolu (600 ml), ochladí se na teplotu 0 °C a zpracuje se hydroxidem draselným (13,7 g, 245 mmol). Když dosáhne hodnoty pH 10, přidá se roztok 1,4-dinitroimidazolu (42,7 g, 270 mmol) v methanolu (200 ml) (připravený rozpuštěním 1,4-dinitroimidazolu v methanolu při teplotě 0 °C).

Poznámka: 1,4-Dinitroimidazol je vysoce energetická, semistabilní látka a je třeba uchovávat ji v mrazáku, když se právě nepoužívá. Termodynamická měření ukázala, že může potenciálně vytvářet dostatek energie při teplotě 35 °C za adiabatických podmínek k prudkému výbuchu. Vždy při použití 1,4-Dinitroimidazolu je nutná mimořádná opatrnost.

Výsledná oranžová suspenze se nechá pomalu ohřát přes noc na teplotu 23 °C. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a výsledný zbytek se čistí průchodem velkou vrstvou silikagelu (systém 20:1 chloroform-methanol), čímž se získá 19 g (výtěžek 42%) 3-(4-nitroimidazol-1-yl)cyklobutanolu jako směs 1:1 cis-trans-isomerů. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ 8,29 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,3 (m, 2H); MS (AP/CI): 184,0 (M+H)⁺.

Stupeň 2

3-(4-Nitroimidazol-1-yl)cyklobutanol (Příprava 4, stupeň 1): 4 g (22 mmol) se zpracuje triethylaminem (7,7 ml, 55 mmol) v methylenchloridu (150 ml) a následně p-toluensulfonylchloridem (TsCl) (5 g, 26,4 mmol) a 4-N,N-dimethylaminopyridinem (DMAP) (268 mg, 2,2 mmol). Výsledná směs se míchá 24 hodin při teplotě místnosti. Analýza chromatografií v tenké vrstvě ukázala dvě nové skvrny. Reakční směs se zředí methylenchloridem a promyje se vodou (1x) a solankou (1x). Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje se a zkoncentruje se ve vakuu. Čištěním chromatografií na silikagelu (systém 1:1 až 2:1 hexany-ethylacetát) se umožní oddělení trans- a cis-diastereomerů. První skvrna k eluování (vysoké R_f) je trans-isomer, 3-(4-nitroimidazol-1-yl)cyklobutylester trans-toluen-4-sulfonové kyseliny (2,7 g, výtěžek 37%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ 7,79 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,44 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=0,5, 8,0 Hz, 2H) 5,034 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,7 (m, 2H); MS (AP/CI): 338,1 (M+H)⁺. Druhá eluovaná skvrna je cis-isomer, 3-(4-nitroimidazol-1-yl)cyklobutylester cis-toluen-4-sulfonové kyseliny (2,97 g, výtěžek 39%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ 7,8 (m, 3H), 7,43 (d, J=1,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=0,6, 8,5 Hz, 2H) 4,74 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,6-2,5 (m, 2H), 2,45 (s, 3H); MS (AP/CI): 338,1 (M+H)⁺.

Relativní konfigurace se stanoví měřením nukleárních Overhauserových efektů.

Stupeň 3

Smísí se 3-(4-nitroimidazol-1-yl)cyklobutylester trans-toluen-4-sulfonové kyseliny (Příprava 4, stupeň 2, 590 mg, 1,75 mmol) s 10% palladiem na uhlí (500 mg) v ethylacetátu (30 ml). Směs se nechá reagovat za tlaku vodíku 345 KPa po dobu šesti hodin při teplotě místnosti. Směs se zfiltruje přes celit do plamenem vysušené baňky udržované v prostředí dusíku. Přidá se triethylamin (1,22 ml, 8,75 mmol), následně kyselina 1-naftyloctovou (326 mg, 1,75 mmol) a anhydrid kyseliny tripropylfosfonové (1,1 ml, 1,7 M roztok v ethylacetátu, 1,75 mmol). Směs se míchá jednu hodinu při teplotě místnosti, zředí se ethylacetátem a promyje se vodou a solankou. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje se a zkoncentruje se ve vakuu. Získaný zbytek se čistí chromatografií na silikagelu (systém 50:1 chloroform-methanol), čímž se získá 600 mg (výťažek 72%) 3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklobutylester trans-toluen-4-sulfonové kyseliny. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,9 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 2,7 (m, 4H), 2,44 (s, 3H); MS (AP/CI): 476,2 (M+H)+.

Stupeň 4

3-[4-(2-Naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklobutylester trans-toluen-4-sulfonové kyseliny (Příprava 4, stupeň 3, 593 mg, 1,25 mmol) se smísí s azidem sodným (813 mg, 12,5 mmol) v ethanolu (15 ml), s vodou (5 ml) a s chloroformem (5 ml). Směs se udržuje za míchání 96 hodin na teplotě zpětného toku. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, zbytek se zředí vodou a extrahuje se methylenchloridem. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje se a zkoncentruje se ve vakuu. Získaný zbytek se čistí chromatografií na silikagelu (systém 50:1 chloroform-methanol), čímž se získá 340 mg (výťažek 79%)

N-[1-cis-3-azidocyklobutyl]-1H-imidazol-4-yl]-2-naftalen-1-yl-acetamidu. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,41

(s, 1H), 7,98 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,08 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 4,2 (m, 3H), 3,75 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,35 (m, 2H); MS (AP/CI): 347,2 (M+H)+.

Příklad 6

N-[1-cis-3-Aminocyklobutyl]-1H-imidazol-4-yl]-2-naftalen-1-yl-acetamid

N-[1-cis-3-Azidocyklobutyl]-1H-imidazol-4-yl]-2-naftalen-1-ylacetamid (Příprava 4, stupeň 4, 330 mg, 0,95 mmol) se zpracuje trifenylofosfinem (301 mg, 1,15 mmol) v systému tetrahydrofuran (10 ml) a voda (1 ml) při teplotě 23 °C. Roztok se míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a získaný zbytek se čistí chromatografií na silikagele (systém 20:1:0,5) chloroform-methanol-hydroxid amonný), čím se získá 289 mg (95% výtěžek) N-[1-cis-3-aminocyklobutyl]-1H-imidazol-4-yl]-2-naftalen-1-yl-acetamidu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,45 (m, 5H), 7,35 (s, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,1 (m, 2H); MS (AP/CI): 321,3 (M+H)+.

Příklad 7a

{cis-3-[4-(2-Naftalen-1-ylacetylamo)imidazol-1-yl]cyklobutyl}amid 6-methylpyridin-2-karboxylové kyseliny

Roztok kyseliny 6-methylpikolinové (9,4 mg, 0,07 mol) v methylenchloridu se zpracuje 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochloridem (84 mg) a DMAP (2 mg) při teplotě 23 °C. Po 10-minutovém míchání se přidá N-[1-cis-3-aminocyklo-

butyl)-1H-imidazol-4-yl]-2-naftalen-1-yl-acetamid (Příklad 6, 20 mg, 0,06 mmol). Výsledná směs se míchá tři hodiny. Přidá se voda a roztok se zneutralizuje vodným roztokem hydroxidu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje se a zkoncentruje se ve vakuu. Získaný zbytek se čistí chromatografií na silikagelu (systém 20:1 chloroform-methanol), čímž se získá 26 mg (výťažek 95%) (cis-3-[4-(2-naftalen-1-yl-acetylamino)imidazol-1-yl]cyklobutyl)amidu 6-methylpyridin-2-karboxylové kyseliny.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,15 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 2,4, 6,6 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,5 (m, 5H), 7,2 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,40 (m, 2H); MS (AP/CI): 440,3 (M+H)⁺.

Příklad 7b

(cis-3-[4-(2-Naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklobutyl)amid 1H-imidazol-4-karboxylové kyseliny

Připraví se obdobně jako v Příkladu 7a; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,80 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,5 (m, 6H), 4,44 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,9 (m, 2H), 2,45 (m, 2H); MS (AP/CI): 415,3 (M+H)⁺.

Příklad 7c

(cis-3-[4-(2-Naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklobutyl)amid 6-hydroxypyridin-2-karboxylové kyseliny

Připraví se obdobně jako v Příkladu 7a; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,45 (m, 6H), 7,14 (brs, 1H), 6,71 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,5 (m, 2H); MS (AP/CI): 442,3 (M+H)⁺.

Příklad 7d

(cis-3-[4-(2-Naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklobutyl)amid 3-methylpyridin-2-karboxylové kyseliny

Připraví se obdobně jako v Příkladu 7a: ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz) δ 8,39 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,5 (m, 7H), 4,5 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,46 (m, 2H); MS (AP/CI): 440,3 (M+H)+.

Příklad 7e

(cis-3-[4-(2-Naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklobutyl)amid 2-pyridin-3-ylthiazol-4-karboxylové kyseliny

Připraví se obdobně jako v Příkladu 7a: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 9,21 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 1,7, 7,9 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,5 (m, 7H), 4,44 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 2,9 (m, 2H), 2,6 (m, 2H); MS (AP/CI): 509,3 (M+H)+.

Příklad 7f

Methylester 6-(cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklobutylkarbamoyl)nikotinové kyseliny

Připraví se obdobně jako v Příkladu 7a: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 1,6, 2,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (m, 6H), 4,44 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,56 (m, 2H); MS (AP/CI): 427,3 (M+H)+.

Příklad 7g

(cis-3-[4-(2-Naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]-
cyklobutyl)amid pyrazin-2-karboxylové kyseliny

Připraví se obdobně jako v Příkladu 7a; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD / CDCl₃) δ 9,15 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,48 (m, 6H), 4,45 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 2,58 (m, 2H); MS (AP/CI): 484,3 (M+H)+.

Příklad 7h

N-(cis-3-[4-(2-Naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklo-
butyl)benzamid

Připraví se obdobně jako v Příkladu 7a; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,80 (J = 7,1 Hz, 2H), 7,45 (m, 8H), 4,47 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,47 (m, 2H); MS (AP/CI): 425,0 (M+H)+.

Příklad 7i

(cis-3-[4-(2-Naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]-cyklo-
butyl)amid 5-methylpyrazin-2-karboxylové kyseliny

Připraví se obdobně jako v Příkladu 7a; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9,07 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,5 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (m, 6H), 4,40 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,54 (m, 2H); MS (AP/CI): 441,3 (M+H)+.

Příklad 7j

N-(cis-3-[4-(2-Naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklobutyl)isobutyramid

Připraví se obdobně jako v Příkladu 7a: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,01 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,45 (m, 6H), 4,35 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,11 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 1,06 (d, J = 6,6 Hz, 6H); MS (AP/CI): 391,1 (M+H)+.

Příklad 7k

(cis-3-[4-(2-Naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklobutyl)amid 6-chlorpyridin-2-karboxylové kyseliny

Připraví se obdobně jako v Příkladu 7a: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,5 (m, 5H), 4,45 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,63 (m, 2H); MS (AP/CI): 460,2, 462,2 (M+H)+.

Příklad 8

N-[1-(cis-3-Aminocyklobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-2-naftalen-1-ylacetamid (Příklad 6) se acyluje různými karboxylovými kyselinami a produkty se čistí tímto způsobem:

Do karboxylové kyseliny (RCO₂H, 1 ekv, 0,075 mmol) ve 1 dramové lékovce se šroubovým uzávěrem se vnese roztok N-[1-(cis-3-aminocyklobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-2-naftalen-1-ylacetamidu

(0,33 ekv. 8 mg, 0,025 mmol) v methylenchloridu (1 ml). Přidá se PS-karbodiimid (Argonaut Technologies, 0,5 ekv, 39 mg, 0,038 mmol, 1 mmol/g). Směsi se protřepávají 24 hodin při teplotě 23 °C. Poznámka: Není-li kyselina rozpustná v methylenchloridu, přidá se N,N-dimethylformamid (0,5 ml). Každá reakční směs se přenesse s methylenchloridem (0,5 ml) do 3 ml SPE pouzdra (20 mikrometrová fritá) s tárovanou 2 dramovou lékovkou ke shromáždění rozpouštědla. Rozpouštědlo se protlačí fritou a polymer se promyje tetrahydrofuranem (0,5 ml), methylenchloridem (0,5 ml), tetrahydrofuranem (0,5 ml) a methylenchloridem (0,5 ml). Roztoky se zkoncentrují v proudu dusíku a surový produkt se analyzuje LCMS (sloupec: 3,9x150 mm Waters Symmetry C₁₈ 5 μM; průtočná rychlost 10 ml/min; rozpouštědlový systém: A = 0,1% vodná trifluoroctová kyselina; B = acetonitril; lineární gradient 10 až 100 % B v průběhu 10 minut). Jakmile se objeví mateřský iont (M+H), čistí se surová reakční směs preparativní chromatografií HPLC (sloupec: 30x150 mm Waters Symmetry C₁₈ 5 μM; průtočná rychlost 20 ml/min; rozpouštědlový systém: A = 0,1% vodná trifluoroctová kyselina; B = acetonitril; lineární gradient 0 až 100 % B v průběhu 15 minut) a příslušné frakce se stanoví in line hmotovým spektrometrem. Čistota chromatografované sloučeniny se stanoví analytickou chromatografií HPLC (sloupec: 2,1x150 mm Waters Symmetry C₁₈ 5 μM; průtočná rychlost 0,5 ml/min; rozpouštědlový systém: A = 0,1% vodná trifluoroctová kyselina; B = acetonitril; lineární gradient 0 až 100 % B v průběhu 10 minut) s použitím UV 254 nm a diodového paprsku pro detekci.

Popsaným způsobem se připraví následující sloučeniny a jejich data hmotové spektrometrie a chromatografické retenční doby jsou uvedeny v tabulce I:

Příklad 8a: (cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamo)imidazol-1-yl]cyklobutyl)amid chinolin-2-karboxylové kyseliny.

Příklad 8b: (cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklobutyl)amid 1H-pyrrol-2-karboxylové kyseliny.

Příklad 8c: N-(cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklobutyl)-2-m-tolylacetamid.

Příklad 8d: (cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklobutyl)amid pyridin-2-karboxylové kyseliny.

Příklad 8e: 2-(3-hydroxyfenyl)-N-(cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklobutyl)acetamid.

Tabulka I

Acylované produkty, asociované retenční doby a hodnoty hmotové spektrometrie

Příklad	Retenční doby		
	Analytická HPLC (min)	LCMS (min)	(M+H)
8a	7,68	8,79	476,2
8b	6,97	7,96	414,2
8c	7,45	8,56	453,2
8d	6,84	6,68	426,2
8e	6,75	7,77	455,2

Příprava 5

9H-Fluoren-9-ylmethylester 4-{3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklobutylkarbamoyl}piperidin-1-karboxylové kyseliny

Stupeň 1

4-Piperidinkarboxylová kyselina (129 mg, 1 mmol) se zpracuje hydroxidem sodným (80 mg, 2 mmol) v systému voda-dioxan

(1:1, 10 ml). Po 30-minutovém míchání při teplotě místnosti se přikape 9-fluorenylmethylchlorformát (259 mg, 1 mmol) v dioxanu (2 ml) a reakční roztok se míchá čtyři hodiny. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a reakční roztok se zředí vodou. Hodnota pH se nastaví na 1 kyselinou chlorovodíkovou (1N) a vodný roztok se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje se a zkoncentruje se ve vakuu. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu (systém 50:1:0,5 chloroform-methanol-kyselina octová), čímž se získá 340 mg (výťažek 97%) kyseliny N-(1-fluorenylmethoxykarbonyl)-4-piperidinylnkarboxylové.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 4,4 (brs, 2H), 4,23 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 3,9 (brd, 2H), 2,9 (brs, 2H), 2,52 (m, 1H), 1,90 (brs, 2H), 1,62 (brs, 2H); MS (AP/CI): 352,0 (M+H)+.

Stupeň 2

Roztok kyseliny N-(1-fluorenylmethoxykarbonyl)-4-piperidinylnkarboxylové (Příprava 5, stupeň 1, 77 mg) v methylenchloridu se zpracuje 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochloridem (84 mg) a DMAP (5 mg). Po 30-minutovém míchání se přidá N-[1-cis-3-aminocyklobutyl]-1H-imidazol-4-yl]-2-naftalen-1-ylacetamid (Příklad 6). Výsledná směs se míchá čtyři hodiny. Přidá se voda, směs se neutralizuje a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje se a zkoncentruje se ve vakuu. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu (systém 20:1 chloroform-methanol), čímž se získá 101 mg (výťažek 77%) 9H-fluoren-9-ylmethylesteru kyseliny 4-{3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklobutylkarbamoyl}piperidin-1-karboxylové.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,0 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,78 (dd, $J = 2,07, 7,5$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,44 (m, 5H), 7,35 (m, 3H), 7,27 (m, 2H), 4,4 (brs, 2H), 4,2 (m, 1H), 4,15 (m, 5H), 2,85 (m, 4H), 2,25 (m, 3H), 1,7 (brs, 2H), 1,5 (brs, 2H); MS (AP/CI): 654,8 (M+H)+.

Příklad 9

(cis-3-[4-(2-Naftalen-1-ylacetyl-amino)imidazol-1-yl]cyklobutyl)amidhydrochlorid kyseliny piperidin 4-karboxylové

9H-Fluoren-9-ylmethylester 4-(3-[4-(2-naftalen-1-ylacetyl-amino)imidazol-1-yl]cyklobutylkarbamoyl)piperidin-1-karboxylové kyseliny (Příprava 5, 100 mg, 0,15 mmol) v dimethylformamidu (5 ml) se zpracuje piperidinem (0,5 ml) a míchá se dvě hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a získaný zbytek se čistí chromatografií na silikagelu (systém 4:1:0,08 chloroform-methanol-hydroxid amonný) za získání volné zásady. Volná zásada se rozpustí v diethyleteru a zpracuje se kyselinou 1N chlorovodíkovou v methanolu, čímž se získá hydrochloridová sůl (64 mg, výtěžek 91%), (cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetyl-amino)imidazol-1-yl]cyklobutyl)amidhydrochlorid kyseliny piperidin-4-karboxylové.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,36 (s, 2H), 4,34 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,24 (m, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,55 (m, 2H); MS (AP/CI): 432 (M+H)+.

Příprava 6

Kyselina isochinolin-5-yloctová

Stupeň 1

5-Aminoisochinolin (5,0 g, 34,7 mmol) se mísí 15 minut se

48% vodným bromovodíkem (65 ml) při teplotě -78°C . Přikape se nitrit sodný (3,1 g, 45 mmol) ve vodě (6 ml). Po 15 minutovém míchání při teplotě -78°C se směs nechá ohřát na teplotu 0°C . Velmi pomalu se přidá měděný prášek (0,3 g), aby se zabránilo nadměrnému pění. Po ukončení přísady se reakční nádoba opatří zpěným chladičem a směs se udržuje čtyři hodiny na teplotě 100°C . Směs se vylíje na led (přibližně 200 g) a alkalizuje se (pH=10) hydroxidem draselným. Vodná směs se extrahuje ethylacetátem, spojené organické vrstvy se promyjí solankou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují se a zkoncentrují se ve vakuu. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu (systém 10:1 hexan-ethylacetát), čímž se získá 3,8 g (výtěžek 53%) 5-bromisochinolinu. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9,25 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 8,1 (m, 3H), 7,60 (m, 1H); MS (AP/CI): 208,0, 210,0 (M+H)⁺.

Stupeň 2

5-Bromisochinolin (Příprava 6, stupeň 1, 1,04 g, 5,0 mmol) se míchá s allyltributylcínem (1,7 ml, 5,5 mmol) a s dichlorpalladiumbis(trifenylfosfin)em (176 mg, 0,25 mmol) v toluenu (20 ml) v prostředí dusíku. Směs se udržuje 16 hodin na teplotě zpětného toku. Po vychladnutí na teplotu místnosti se za míchání přidá nasycený vodný roztok fluoridu draselného (20 ml) za vytvoření sraženiny. Po 15 minutách míchání se směs zfiltruje a organická vrstva se oddělí od vodné vrstvy, zkoncentruje se ve vakuu a zbytek se čistí chromatografií na silikagelu (systém 6:1 hexan-ethylacetát), čímž se získá 778 mg (výtěžek 92%) 5-allylisochinolinu. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

CDCl_3) δ 9,25 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,79 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 6,1 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 3,81 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H); MS (AP/CI): 170,1 (M+H)⁺.

Stupeň 3

5-Allylisochinolin (Příprava 6, stupeň 2, 169 mg, 1,0 mmol) v methylenchloridu (2 ml), kyselina octová (0,5 ml) a voda (0,5 ml) se zpracuje dimethylpolyethylenglykolem (Mn přibližně 500, 95 μ l, 100 mg, 0,2 mmol) v methylenchloridu (1 ml) při teplotě 23 °C. Směs se ochladí na teplotu 0 °C a po částech se přidá práškový manganistan draselný (521 mg, 3,3 mmol) za udržování teploty pod 30 °C. Po 18 hodinách intenzivního míchání se rozpouštědlo odstraní ve vakuu a přidá se methanolový chlorovodík (10 ml, 1N) a směs se udržuje čtyři hodiny na teplotě zpětného toku. Methanol se odstraní ve vakuu, zbytek se zředí vodou a směs se alkalizuje uhličitanem sodným (hodnoty pH=9). Směs se extrahuje ethylacetátem, výsledná organická vrstva se promyje solankou, suší se síranem hořečnatým, zfiltruje se a zkoncentruje se ve vakuu. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu (systém 2:1 hexany-ethylacetát), čímž se získá methylester isochinolin-5-yloctové kyseliny.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,28 (brs, 1H), 8,58 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,70 (s, 3H); MS (AP/CI): 202,1 (M+H)⁺.

Poznámka: Po chromatografii na silikagelu obsahuje produkt jako nečistotu přibližně 20 % 5-isochinolykarboxaldehydu.

Stupeň 4

Methylester isochinolin-5-yloctové kyseliny (Příprava 6, stupeň 3, 90 mg, 0,448 mmol) se zpracuje vodným roztokem hydroxidu sodného (4N, 3 ml) a roztok se udržuje čtyři hodiny na teplotě 50 °C. Roztok se ochladí na teplotu 0 °C a přikape se kyselina octová (2 ml) za vzniku sraženiny. Směs se udržuje na teplotě 0 °C přes noc (přibližně 15 hodin) a sraženina se odfiltruje a promyje se vodou, Pevná látka se vysuší na vzduchu,

čímž se získá 35 mg (výtěžek 47%) kyseliny isochinolin-5-yloc-
tové. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

CD_3OD) δ 9,24 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,66 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,11 (s, 2H); MS (AP/CI): 188,3 (M+H)⁺.

Příprava 7

N-[cis-3-(4-nitroimidazol-1H-yl)cyklobutyl]acetamid

Stupeň 1

3-(4-Nitroimidazol-1-yl)cyklobutylester trans-toluen-4-sulfonové kyseliny (Příprava 1, stupeň 2, 3,6 g, 10,7 mmol) se smísí s azidem sodným (7g, 107 mmol) v systému ethanol (100 ml), voda (35 ml) a chloroform (20 ml). Směs se udržuje 24 hodin na teplotě zpětného toku. Ethanol a chloroform se odstraní ve vakuu a výsledná směs se zředí vodou a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje solankou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se a zkoncentruje se ve vakuu. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu (1:1 až 3:1 ethylacetát-hexany), čímž se získá 2,2 g (výtěžek 99%) 1-(3-cis-azidocyklobutyl)-4-nitro-1H-imidazolu. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,43 (m, 1H); MS (AP/CI): 208,5 (M+H)⁺.

Stupeň 2

1-(3-cis-Azidocyklobutyl)-4-nitro-1H-imidazol (Příprava 7 stupeň 1, 2,2 g, 10,7 mmol) v tetrahydrofuran (100 ml) se zpracuje trifenyfosfinem (3,36 g, 12,8 mmol) a vodou (10 ml). Roztok se míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a získaný zbytek se čistí chromatografií na silikagelu (systém 20:1:0,4 chloroform-methanol-hydroxid a-

monný), čímž se získá 1,95 g (výťažek 100%) 1-(3-cis-aminocyklobutyl)-4-nitro-1H-imidazolu. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,17 (m, 2H); MS (AP/CI): 183,1 (M+H)⁺.

Stupeň 3

1-(3-cis-Aminocyklobutyl)-4-nitro-1H-imidazol (Příprava 7, stupeň 2, 500 mg, 2,75 mmol) se kopuluje s kyselinou octovou a čistí se jako v Příkladu 7, čímž se získá 594 mg (výťažek 96%) N-[cis-3-(4-nitroimidazol-1H-yl)cyklobutyl]acetamidu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,30 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 1,93 (m, 2H); MS (AP/CI): 225,1 (M+H)⁺.

Příprava 8

N-[cis-3-(4-nitroimidazol-1-yl)cyklobutyl]benzamid

N-[cis-3-(4-nitroimidazol-1-yl)cyklobutyl]benzamid se připraví obdobně jako v Přípravě 7;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,60 (m, 2H); MS (AP/CI): 287,3 (M+H)⁺.

Příprava 9

[cis-3-(4-Nitroimidazol-1-yl)cyklobutyl]amid kyseliny pyridin-2-karboxylové

[cis-3-(4-Nitroimidazol-1H-yl)cyklobutyl]mid kyseliny pyridin-2-karboxylové se připraví obdobně jako v Přípravě 7;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,55 (m, 1H), 8,35 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,88 (td, $J = 1,65, 7,9$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 4,5 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,72 (m, 2H); MS (AP/CI): 288,1 (M+H)⁺.

Příklad 9a

N-[1-(cis-3-Acetylamino-cyklobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-2-naftalen-2-ylacetamid

N-[cis-3-(4-nitroimidazol-1H-yl)cyklobutyl]acetamid (Příprava 7, 50 mg, 0,22 mmol) se hydrogenuje a acyluje se 2-naftyloctovou kyselinou jako v Příkladu 1, čímž se získá 35 mg (výtěžek 44%) N-[1-(cis-3-acetylamino-cyklobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-2-naftalen-2-ylacetamid.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,46 (m, 5H), 7,37 (s, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,12 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 1,89 (s, 3H); MS (AP/CI): 363,3 (M+H)⁺.

Příklad 9b

N-(cis-3-[4-(2-Isochinolin-5-ylacetylamino)imidazol-1-yl]-cyklobutyl)benzamid

Tato sloučenina se připraví obdobně jako v Příkladu 9a s použitím Přípravy 8 a kyseliny isochinolin-5-yl-octové (Příprava 6). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9,24 (s, 1H,

8,45 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,02 (J = 6,2 Hz, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,67 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 4,5 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,50 (m, 2H); MS (AP/CI): 426,3 (M+H)⁺.

Příklad 9c

(cis-3-[4-(2-Isochinolin-5-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklobutyl)amid kyseliny pyridin-2-karboxylové

Tato sloučenina se připraví obdobně jako v Příkladu 9a, s použitím Přípravy 9 a kyseliny isochinolin 5-yl-octové (Pří-

prava 6). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9,23 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,44 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,03 (m, 3H), 7,92 (dt, $J = 1,7, 7,5$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,6 (m, 2H); MS (AP/CI): 427,2 (M+H)+.

Příklad 10

N-{cis-3-[4-(3-Naftalen-1-ylureido)imidazol-1-yl]cyklobutyl}-acetamid

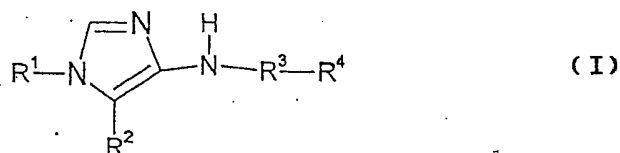
N-[cis-3-(4-Nitroimidazol-1H-yl)cyklobutyl]acetamid (Příprava 7, 50 mg, 0,22 mmol) se nechá reagovat s fenylchlorformátem, jak je popsáno v Příkladu 4. Tím se získá neoddělitelná směs mono- a bis-fenylkarbamátových produktů po chromatografii na silikagelu (systém 20:1:0,2 chloroform-methanol-hydroxid amonný), která se rozpustí v systému 1:1 dimethylformamid-dioxan (500 μl). Přidá se 1-naftylamin (31 mg, 0,22 mmol) a směs se udržuje 16 hodin na teplotě 70 °C. Produkt se čistí dvojitou chromatografií na silikagelu (systém 20:1:0,2 chloroform-methanol-hydroxid amonný), čímž se získá 4,4 mg (výťažek 5%) N-(cis-3-[4-(3-naftalen-1-ylureido)imidazol-1-yl]cyklobutyl)acetamidu. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,16 (s, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,92 (s, 3H); MS (AP/CI): 364,0 (M+H)+.

Průmyslová využitelnost

Derivát imidazolu vhodný pro výrobu farmaceutických prostředků pro ošetřování nemocí nebo stavů zahrnujících abnormální růst buněk nebo pro ošetřování neurodegenerativních nemocí nebo stavů savců.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Derivát imidazolu obecného vzorce I

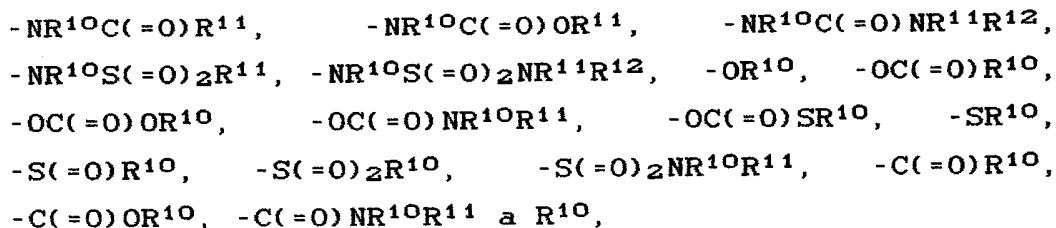


kde znamená

- R¹** skupinu alkylovou s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkenylovou s 2 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkinylovou s 2 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, cykloalkylovou s 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkenylovou s 4 až 8 atomy uhlíku, tří až osmičlennou heterocykloalkylovou, bicykloalkylovou s 5 až 11 atomy uhlíku, bicykloalkenylovou se 7 až 11 atomy uhlíku, pěti až jedenáctičlennou heterobicykloalkylovou, arylovou s 6 až 14 atomy uhlíku nebo pěti až čtrnáctičlennou heteroarylovou, přičemž je skupina R¹ popřípadě substituována jedním až šesti substituenty R⁵ na sobě nezávisle volenými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu trifluormethylovou, -NR⁷R⁸, -NR⁷C(=O)R⁸, -NR⁷C(=O)OR⁸, -NR⁷C(=O)NR⁸R⁹, -NR⁷S(=O)₂R⁸, -NR⁷S(=O)₂NR⁸R⁹, -OR⁷, -OC(=O)R⁷, -OC(=O)OR⁷, -C(=O)OR⁷, -C(=O)R⁷, -C(=O)NR⁷R⁸, -OC(=O)NR⁷R⁸, -OC(=O)SR⁷, -SR⁷, -S(=O)R⁷, -S(=O)₂R⁷, -S(=O)₂NR⁷R⁸, -O-S(=O)₂R⁷, -N₃ a R⁷,
- R²** atom vodíku, fluoru, skupinu methylovou, kyanoskupinu, nebo skupinu -C(=O)OR⁷-,
- R³** skupinu -C(=O)NR⁹, -C(=O)O-, -C(=O)(CR¹⁰R¹¹)_n- nebo -(CR¹⁰R¹¹)_n-

R⁴ skupinu alkylovou s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkenylovou s 2 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkinylovou s 2 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, cykloalkylovou s 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkenylovou s 4 až 8 atomy uhlíku, tři až osmičlennou heterocykloalkylovou, bicykloalkylovou s 5 až 11 atomy uhlíku, bicykloalkenylovou se 7 až 11 atomy uhlíku, pěti až jedenáctičlennou heterobicykloalkylovou, arylovou s 6 až 14 atomy uhlíku nebo pěti až čtrnáctičlennou heteroarylovou, přičemž je skupina R⁴ popřípadě substituována jedním až šesti substituenty R⁶ na sobě nezávisle volenými ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu trifluormethylovou, -NR⁷R⁸, -NR⁷C(=O)R⁸, -NR⁷C(=O)OR⁸, -NR⁷C(=O)NR⁸R⁹, -NR⁷S(=O)₂R⁸, -NR⁷S(=O)₂NR⁸R⁹, -OR⁷, -OC(=O)R⁷, -OC(=O)OR⁷, -C(=O)OR⁷, -C(=O)R⁷, -C(=O)NR⁷R⁸, -OC(=O)NR⁷R⁸, -OC(=O)SR⁷, -SR⁷, -S(=O)R⁷, -S(=O)₂R⁷, -S(=O)₂NR⁷R⁸ a R⁷,

R⁷, R⁸ a R⁹ na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkenylovou s 2 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkinylovou s 2 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, cykloalkylovou s 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkenylovou s 4 až 8 atomy uhlíku, tři až osmičlennou heterocykloalkylovou, bicykloalkylovou s 5 až 11 atomy uhlíku, bicykloalkenylovou se 7 až 11 atomy uhlíku, pěti až jedenáctičlennou heterobicykloalkylovou, arylovou s 6 až 14 atomy uhlíku nebo pěti až čtrnáctičlennou heteroarylovou, přičemž je skupina R⁷, R⁸ a R⁹ popřípadě substituována na sobě nezávisle jedním až šesti substituenty ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu trifluormethylovou, -NR¹⁰R¹¹,



nebo jestliže R^7 a R^8 znamená skupinu NR^7R^8 , může být tato skupina popřípadě spojena s atomem dusíku skupiny NR^7R^8 , ke které je vázána za vytvoření tříčlenného až sedmičlenného heterocykloalkylového podílu, který popřípadě obsahuje jeden nebo dva další heteroatomy ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry,

R^{10} , R^{11} a R^{12} na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkenylovou s 2 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkinylovou s 2 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, cykloalkylovou s 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkenylovou s 4 až 8 atomy uhlíku, tři až osmičlennou heterocykloalkylovou, bicykloalkylovou s 5 až 11 atomy uhlíku, bicykloalkenylovou se 7 až 11 atomy uhlíku, pěti až jedenáctičlennou heterobicykloalkylovou, arylovou s 6 až 14 atomy uhlíku nebo pěti až čtrnáctičlennou heteroarylovou, přičemž je skupina R^{10} , R^{11} , a R^{12} popřípadě na sobě nezávisle substituována jedním až šesti substituenty ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu trifluormethylovou, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{OR}^{13}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{13}$, $-\text{SR}^{13}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{13}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ a R^{13} ,

R^{13} , R^{14} a R^{15} na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným

řetězcem, alkenylovou s 2 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkinylovou s 2 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, cykloalkylovou s 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkenylovou s 4 až 8 atomy uhlíku, tří až osmičlennou heterocykloalkylovou, bicykloalkylovou s 5 až 11 atomy uhlíku, bicykloalkenylovou se 7 až 11 atomy uhlíku, pěti až jedenáctičlennou heterobicykloalkylovou, arylovou s 6 až 14 atomy uhlíku nebo pěti až čtrnáctičlennou heteroarylovou, přičemž je skupina R^{13} , R^{14} a R^{15} popřípadě substituována na sobě nezávisle jedním až šesti substituenty ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu a jodu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu trifluormethylovou, $-NR^{16}R^{17}$, $-NR^{16}C(=O)R^{17}$, $-NR^{16}C(=O)OR^{17}$, $-NR^{16}C(=O)NR^{17}R^{18}$, $-NR^{16}S(=O)_2R^{17}$, $-NR^{16}S(=O)_2NR^{17}R^{18}$, $-OR^{16}$, $-OC(=O)R^{16}$, $-OC(=O)OR^{16}$, $-OC(=O)NR^{16}R^{17}$, $-OC(=O)SR^{16}$, $-SR^{16}$, $-S(=O)R^{16}$, $-S(=O)_2R^{16}$, $-S(=O)_2NR^{16}R^{17}$, $-C(=O)R^{16}$, $-C(=O)OR^{16}$, $-C(=O)NR^{16}R^{17}$ a R^{16} ,

R^{16} , R^{17} a R^{18} na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkenylovou s 2 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, alkinylovou s 2 až 8 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, cykloalkylovou s 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkenylovou s 4 až 8 atomy uhlíku, tří až osmičlennou heterocykloalkylovou, bicykloalkylovou s 5 až 11 atomy uhlíku, bicykloalkenylovou se 7 až 11 atomy uhlíku, pěti až jedenáctičlennou heterobicykloalkylovou, arylovou s 6 až 14 atomy uhlíku nebo pěti až čtrnáctičlennou heteroarylovou,
 n 0, 1, 2 nebo 3,

přičemž R^{10} a R^{11} ve skupině $-C(=O)(CR^{10}R^{11})_n-$ a $-(CR^{10}R^{11})_n-$ jsou pro každé opakování n definovány na sobě nezávisle, jak shora uvedeno,

a jeho farmaceuticky přijatelné soli.

2. Derivát imidazolu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená R^3 skupinu $-C(=O)NH-$ nebo $-C(=O)(CR^{10}R^{11})_n-$.
3. Derivát imidazolu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená R^1 popřípadě substituovanou cykloalkylovou skupinu s 3 až 8 atomy uhlíku nebo popřípadě substituovanou bicykloalkylovou skupinu s 5 až 11 atomy uhlíku.
4. Derivát imidazolu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená R^1 skupinu cyklopropylovou, cyklobutylovou, cyklopentylovou, cyklohexylovou, norbornylovou nebo bicyklo[3.1.0]hexylovou, přičemž je každá tato skupina popřípadě substituovaná.
5. Derivát imidazolu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená R^1 popřípadě substituovanou skupinu alkylovou s přímým nebo s rozvětveným řetězcem s 1 až 8 atomy uhlíku nebo popřípadě substituovanou skupinu alkenylovou s přímým nebo s rozvětveným řetězcem s 2 až 8 atomy uhlíku.
6. Derivát imidazolu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená R^4 skupinu aralylovou s 6 až 14 atomy uhlíku nebo pětičlennou až čtrnáctičlennou skupinu heteroarylovou, přičemž je každá tato skupina popřípadě substituovaná.
7. Derivát imidazolu podle nároku 6 obecného vzorce I, kde znamená R^4 skupinu skupinu fenylovou, pyridylovou, naftylovou, chinolylovou nebo isochinolylovou, přičemž je každá tato skupina popřípadě substituovaná.
8. Derivát imidazolu podle nároku 1 až 7 obecného vzorce I, kde znamená R^2 atom vodíku.
9. Derivát imidazolu podle nároku 1 obecného vzorce I ze

souboru zahrnujícího

N-(1-cyklobutyl-1H-imidazol-4-yl)-2-chinolin-6-ylacetamid,
 N-(1-cyklopentyl-1H-imidazol-4-yl)-2-(4-methoxyfenyl)acetamid,
 N-[1-(cis-3-fenylcyklobutyl-1H-imidazol-4-yl)]-2-chinolin-6-yl-
 acetamid,
 fenylester kyseliny (1-cyklobutyl-1H-imidazol-4-yl)karbamové,
 1-(1-cyklobutyl-1H-imidazol-4-yl)-3-isochinolin-5-ylmočovina,
 N-[1-(cis-3-aminocyklobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-2-naftalen-1-
 -ylacetamid,
 (cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklo-
 butyl)amid kyseliny 6-methylpyridin-2-karboxylové,
 (cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklo-
 butyl)amid kyseliny 1H-imidazol-4-karboxylové,
 (cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklo-
 butyl)amid kyseliny 6-hydroxypyridin-2-karboxylové,
 (cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklobu-
 tyl)amid kyseliny 3-methylpyridin-2-karboxylové,
 (cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklo-
 butyl)amid kyseliny 2-pyridin-3-ylthiazol-4-karboxylové,
 methylester 6-(cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-
 1-yl]cyklobutylkarbamoyl)nikotinové kyseliny,
 (cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklo-
 butyl)amid kyseliny pyrazin-2-karboxylové,
 N-(cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklo-
 tyl)benzamid,
 (cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklo-
 butyl)amid kyseliny 5-methylpyrazin-2-karboxylové,
 N-(cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklo-
 butyl)isobutyramid,
 (cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklo-
 butyl)amid kyseliny 6-chlorpyridin-2-karboxylové
 (cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklo-
 butyl)amid kyseliny chinolin-2-karboxylové,
 (cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklo-

butyl)amid kyseliny 1H-pyrrol-2-karboxylové,
N-(cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklo-
butyl)-2-m-tolylacetamid,
(cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklo-
butyl)amid kyseliny pyridin-2-karboxylové,
2-(3-hydroxyfenyl)-N-(cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)-
imidazol-1-yl]cyklobutyl)acetamid,
(cis-3-[4-(2-naftalen-1-ylacetylamino)imidazol-1-yl]cyklo-
butyl)amidhydrochlorid kyseliny piperidin-4-karboxylové,
N-[1-(cis-3-acetylaminocyklobutyl)-1H-imidazol-4-yl]-2-
naftalen-2-ylacetamid,
N-(cis-3-[4-(2-isochinolin-5-ylacetylamino)imidazol-1-yl]-
cyklobutyl)benzamid a
(cis-3-[4-(2-isochinolin-5-ylacetylamino)imidazol-1-yl]-
cyklobutyl)amid kyseliny pyridin-2-karboxylové

a farmaceuticky přijatelné soli uvedených sloučenin.

10. Farmaceutický prostředek pro ošetřování nemocí nebo stavů zahrnujících abnormální růst buněk nebo pro ošetřování neurodegenerativních nemocí nebo stavů savců, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 v účinném množství pro ošetřování takové nemoci nebo stavu a farmaceuticky přijatelný nosič.

11. Farmaceutický prostředek pro ošetřování nemocí nebo stavů savců, které se mohou ovlivnit nebo zmírnit změnou dopaminem prostředkovávané neurotransmise, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje cdk5 inhibitor v účinném množství pro ošetřování takové nemoci nebo stavu nebo účinné množství k inhibici cdk5 aktivity a farmaceuticky přijatelný nosič.

12. Farmaceutický prostředek pro ošetřování nemocí nebo stavů savců, ze souboru zahrnujícího samčí plodnost a spermovou mobilitu, diabetes mellitus, špatné snášení glukózy, meta-

bolický syndrom nebo syndrom X, polycystický ovariální syndrom, adipogenezi a obezitu, myogenezi a špatné zdraví, například stářím podmíněný pokles fyzikální výkonnosti, akutní sarkopenii například atrofii svalstva a/nebo kachexii ve spojení s popáleninami, upoutání na lůžko, nepohyblivost končetin nebo velkou chirurgii hrudníku, břicha a/nebo ortopedickou chirurgii, sepsi, ztrátu vlasů, zeslabení vlasů a plešatost, imunodeficienci, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 v účinném množství pro ošetřování takové nemoci nebo stavu a farmaceuticky přijatelný nosič.

13. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje cdk5 inhibitor a další účinnou látku ze souboru zahrnujícího SSRI, NK-1 receptorový antagonist, 5HT_{1D} antagonist, ziprasidon, olazapin, risperidon, L-745870, sonepiprazol, RP 62203, NGD941, balaperidon, flesinoxan, gepiron, inhibitor acetylcholinesterázy, TPA, NIF, modulátor draslíkového kanálku, jako je BMS-204352 a NMDA receptorový antagonist v účinném množství jak cdk5 inhibitoru tak další účinné látky a farmaceuticky přijatelný nosič.