

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

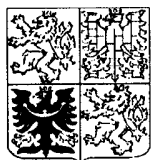
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

660-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **20. 08. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **25.09.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/719947**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 06. 99**
(Věstník č. 6/99)

(86) PCT číslo: **PCT/US97/14624**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/13355**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D	267/02
C 07 D	277/04
C 07 D	233/02
C 07 D	279/12
C 07 D	265/30
C 07 D	241/04
A 61 K	31/41
A 61 K	31/495
A 61 K	31/53
A 61 K	31/54
A 61 K	31/55

(71) Přihlášovatel:

GUILFORD PHARMACEUTICALS INC.,
Baltimore, MD, US;

(72) Původce:

Li Jia-He, Baltimore, MD, US;
Hamilton Gregory S., Baltimore, MD, US;

(74) Zástupce:

Reichel Pavel, Lopatecká 14, Praha 4, 14700;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Heterocyklické estery a amidy

(57) Anotace:

Heterocyklické estery a amidy s malou molekulou a nízkou molekulovou hmotností, které mají afinitu k imunofilinům typu FKBP, a jejich použití jako inhibitorů enzymové aktivity spojené s imunofilinovými proteiny, zvláště s imunofilinovými proteiny, zvláště s enzymovou aktivitou peptidylprolysomérázy nebo rotamázy.

CZ 660-99 A3

Heterocyklické estery a amidy

Oblast techniky

Vynález se týká neurotropních heterocyklických thioesterů a ketonů s nízkou molekulovou hmotností a malou molekulou, které mají afinitu k imunofilinům typu FKBP a použití těchto sloučenin jako inhibitorů enzymové aktivity spojené s imunofilinovými proteiny, zvláště s enzymovou aktivitou peptidyl-prolylisomerázy nebo rotamázy.

Dosavadní stav techniky

Termínem imunofilin se označuje skupina proteinů, které mají funkci receptorů pro hlavní imunosupresiva, jako jsou cyklosporin A (CsA), FK 506 a rapamycin. Známými třídami imunofilinů jsou cyklofiliny a proteiny FK 506, které mají schopnost specifické vazby, nebo sloučeniny zkráceně nazývané FKBP. Cyklosporin A se váže k cyklofilinu A, zatímco FK 506 a rapamycin se váží k FKBP 12. Tyto komplexy imunofilinů s léčivými látkami jsou pak ovlivnitelné kontaktem s různými signálními transdukčními systémy uvnitř buněk, zvláště s imunitním a nervovým systémem.

O imunofilinech je známo, že mají enzymovou aktivitu peptidyl-prolylisomerázy (PPIázy) nebo rotamázy. Bylo zjištěno, že enzymová aktivita rotamázy hraje roli při katalýze vzájemné přeměny *cis* a *trans* isomerů výchozích peptidů a proteinů, ze kterých se připravují imunofilinové proteiny.

Imunofiliny byly původně objeveny a studovány v imunitní tkáni. Odborníci se domnívali, že inhibice rotamázové

aktivita imunofilinů vede k inhibici proliferace T-buněk, což způsobuje imunosupresivní účinek imunosupresiv jako je cyklosporin A, FK 506 a rapamycin. Další studie ukázaly, že inhibice rotamázové aktivity není sama o sobě příčinou imunosupresivní aktivity. Viz Schreiber et al., *Science*, 1990, vol. 250, pp. 556-559. Místo toho se zdá, že imunosupresivita nachází v komplexu imunosupresiva s imunofilinem pouze zdroj své energie. Bylo prokázáno, že mechanismus účinku komplexů imunofilinu s léčivem je založen na interakci těchto komplexů s ternárními proteinovými cíly. Viz Schreiber et al., *Cell*, 1991, vol. 66, pp. 807-815. V případě komplexů FKBP-FK506 a cyklofilin-CsA je mechanismus založen na tom, že tyto komplexy imunofilinu a léčiva váží enzym kalcineurin a inhibují signalizaci receptorů T-buněk, která u těchto T-buněk spouští proliferaci. Podobně komplex imunofilinu s léčivem FKBP-rapamycin má schopnost interakce s proteinem RAFT1/FRAP a tím inhibuje signalizaci receptorů IL-2.

Je známo, že imunofiliny jsou přítomny ve vysokých koncentracích v centrálním nervovém systému. Jejich přítomnost v centrálním nervovém systému je 10 až 50 krát vyšší než v imunitním systému. Ukazuje se, že v nervové tkáni mají imunofiliny vliv na syntézu oxidů dusíku, uvolňování neurotransmiterů a šíření nervového vzruchu.

Je známo, že pikomolární koncentrace imunosupresiv, jako jsou FK 506 nebo rapamycin, stimulují růst neuritů buněk PC 12 a smyslových neuronů, zvláště v dorsálních kořenových gangliových buňkách (DRG). Viz Lyons et al. *Proc. of Natl. Acad. Sci.*, 1994, vol. 91, pp. 3191-3195. Při všech experimentech na zvířatech bylo zjištěno, že FK 506 podporuje regeneraci nervů po povrchovém zranění nervů.

Překvapivě bylo zjištěno, že některé sloučeniny s vysokou afinitou k FKBP jsou potenciálně účinné inhibitory rotamázy, vykazují vynikající neurotropní účinky a při tom nemají imunosupresivní účinky. Tato zjištění vedou k možnosti použití inhibitorů rotamázy pro léčení různých periferních neuropatií a pro podporu regenerace neuronů v centrálním nervovém systému (CNS). Studie ukázaly, že neurodegenerativní choroby, jako jsou Alzheimerova a Parkinsonova choroba a amyotrofická laterální skleróza (ALS), se mohou vyskytnout jak následek ztráty nebo snížení dostupnosti neurotropních látek specifických pro určitou populaci neuronů, které přestaly normálně fungovat.

Bylo identifikováno několik neurotropních faktorů, které mají vliv na některé konkrétní populace neuronů v centrálním nervovém systému. Například existuje hypotéza, že Alzheimerova choroba vzniká ze snížení hladiny nervového růstového faktoru (NGF) nebo z jeho vymizení. Proto bylo navrženo léčit pacienty trpící SDAT podáváním exogenního nervového růstového faktoru nebo jiných neurotropních proteinů, jako jsou růstový faktor získaný z mozku, gliální růstový faktor, ciliární neurotropní faktor a neurotrophin-3. Od této terapie se očekává zvýšení schopnosti přežití degenerující populace neuronů.

Klinické aplikaci těchto proteinů při různých stavech neurologických chorob brání nesnadné pronikání a nízká biologická přístupnost velkých proteinů do cílových míst v centrálním nervovém systému. Oproti tomu mají imunosupresiva s neurotropní aktivitou relativně malé molekuly, vynikající biologickou přístupnost a specifitu. Nicméně, pokud jsou imunosupresiva podávána dlouhodobě, projevuje se řada potenciálně vážných vedlejších účinků včetně toxicity pro ledviny,

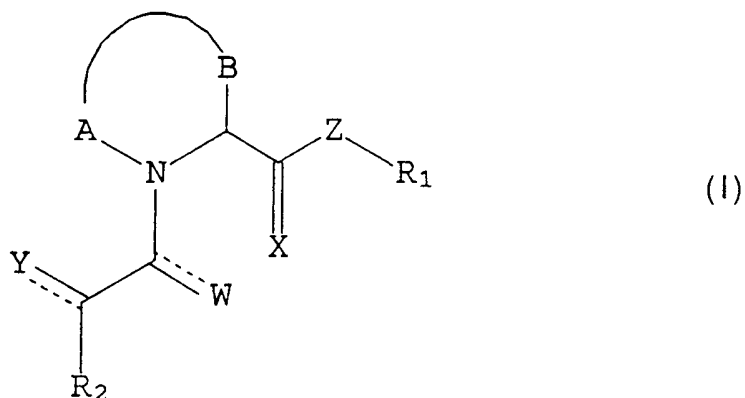
narušení filtrace v glomerulách a nevratné intersticiální fibrózy (Kopp et al., *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1991, 1:162). Dále se mohou projevit neurologické potíže jako je bezděčný třes nebo nespecifická cerebrální angina, například s projevy nelokalizovaných bolestí hlavy (De Groen et al., *N. Engl. J. Med.*, 1987, 317:861), a dále vaskulární hypertenze s komplikacemi, které z ní plynou (Kahan et al., *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321:1725).

Odstranění vedlejších příznaků, spojeným s použitím imunosupresiv, řeší vynález použitím neimunosupresivních sloučenin s malou molekulou inhibitoru FKBP rotamázy, které zajistí zvýšení růstu nervů a podporu růstu a regenerace neuronů při rozličných neuropatologických situacích, kde je potřebná obnova neuronů, jako jsou: poškození periferních nervů způsobené zraněním nebo nemocí, například cukrovkou, dále fyzické poškození centrálního nervového systému (míchy a mozku), poškození mozku spojené s mrtvicí a neurologické poruchy při nichž dochází k neurodegeneraci jako je Parkinsonova choroba, SDAT (Alzheimerova choroba) a amyotrofická laterální skleróza.

Podstata vynálezu

Tento vynález se zabývá neurotropními sloučeninami s malou molekulou a nízkou molekulovou hmotností, které mají afinitu k imunofilinům typu FKBP. Když jsou vázány na tyto proteiny, jsou neurotropní sloučeniny účinnými inhibitory enzymové aktivity spojené s imunofilinovými proteiny, zvláště enzymové aktivity peptidyl-prolyl isomerázy nebo rotamázy. Klíčovým znakem sloučenin podle vynálezu je to, že nemají výraznou imunosupresivní účinnost.

Tento vynález se zvláště týká zejména sloučeniny obecného vzorce I:



nebo jejích farmaceuticky přijatelné soli, přičemž v uvedeném vzorci:

A a B, společně s atomy dusíku a uhlíku, ke kterým jsou navázány, tvoří 5 – 7 členné nasycené nebo nenasycené heterocyklické kruhy, obsahující navíc k atomu dusíku alespoň jednu další libovolnou kombinaci substituentů O, S, SO, SO₂, NH nebo NR₂, v jakémkoliv chemicky stabilním oxidačním stupni,

X je buď O nebo S,

Z je O, NH nebo NR₁,

W a Y jsou nezávisle O, S, CH₂ nebo H₂

R₁ je C₁-C₆ alkyl nebo alkenyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem, který je substituován v jedné nebo více polohách skupinou (Ar₁)_n, skupinou (Ar₁)_n navázanou přes C₁-C₆

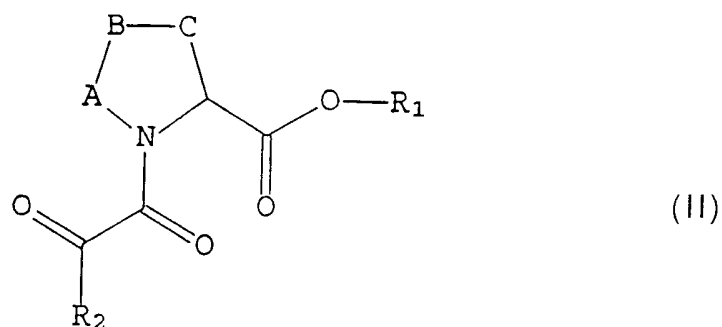
alkyl nebo alkenyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem, C₃-C₈ cykloalkylem, C₃-C₈ cykloalkylem navázaným přes C₁-C₆ alkyl nebo alkenyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem, skupinou Ar₂ nebo jejich kombinací,

n je 1 nebo 2,

R₂ je C₁-C₉ alkyl nebo alkenyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem, C₃-C₈ cykloalkyl, C₅-C₇ cykloalkenyl nebo Ar₁, kde uvedený alkyl, alkenyl, cykloalkyl nebo cykloalkenyl je buď nesubstituovaný nebo substituovaný v jedné nebo více polohách C₁-C₄ alkylem nebo alkenylem s rovným nebo rozvětveným řetězcem, hydroxyl nebo jejich kombinací, a

Ar₁ a Ar₂ jsou nezávisle na sobě mono-, bi- nebo tricyklické uhlíkaté nebo heterocyklické kruhy, z nichž každý může být nesubstituovaný nebo substituovaný v jedné nebo více polohách halogenem, hydroxyskupinou, nitroskupinou, trifluomethylem, C₁-C₄ alkylem nebo alkenylem s rovným nebo rozvětveným řetězcem, C₁-C₄ alkoxyskupinou, C₁-C₄ alkenoxyskupinou, fenoxyskupinou, benzyloxyskupinou, aminoskupinou nebo jejich kombinací, přičemž má jeden kruh 5 - 6 členů a heterocyklický kruh obsahuje 1 - 6 heteroatomů, vybraných ze skupiny zahrnující O, N, S a jejich kombinaci.

Výhodným provedením vynálezu je sloučenina
vzorce II:



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, přičemž v uvedeném vzorci:

A, B a C jsou nezávisle CH₂, O, S, SO, SO₂, NH nebo NR₁:

R₁ je C₁-C₅ alkyl nebo alkenyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem, který je substituován v jedné nebo více polohách skupinou (Ar₁)_n, skupinou (Ar₁)_n navázanou přes C₁-C₆ alkyl nebo alkenyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem nebo jejich kombinací,

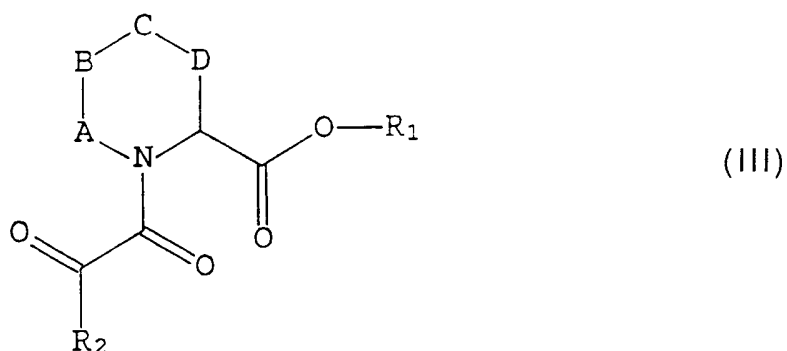
n je 1 nebo 2;

R₂ je C₁-C₉ alkyl nebo alkenyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem, C₃-C₈ cykloalkyl, C₅-C₇ cykloalkenyl nebo skupina Ar₁, a

Ar₁ je mono-, bi- nebo tricyklický uhlíkatý nebo heterocyklický kruh, který může být nesubstituovaný nebo

substituovaný v jedné až třech polohách halogenem, hydroxylem, nitroskupinou, trifluormethylem, C₁-C₆ alkylem nebo alkenylem s rovným nebo rozvětveným řetězcem C₁-C₄ alkoxyem, C₁-C₄ alkenoxyem, fenoxyskupinou, benzyloxyskupinou, aminoskupinou nebo jejich kombinací, přičemž jednotlivý kruh má 5-6 členů a heterocyklický kruh obsahuje 1-6 heteroatomů vybraných ze skupiny zahrnující O, N, S a jejich kombinaci.

Dalším výhodným provedením podle vynálezu jsou sloučeniny vzorce III:



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, přičemž:

A, B, C a D jsou nezávisle CH₂, O, S, SO, SO₂, NH nebo NR₁:

R₁ je C₁-C₅ alkyl nebo alkenyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem, který je substituován v jedné nebo více polohách skupinou (Ar₁)_n, skupinou (Ar₁)_n navázanou přes C₁-C₆ alkyl nebo alkenyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem nebo jejich kombinací,

n je 1 nebo 2;

R₂ je C₁-C₉ alkyl nebo alkenyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem, C₃-C₈ cykloalkyl, C₅-C₇ cykloalkenyl nebo skupina Ar₁, a

Ar₁ je mono-, bi- nebo tricyklický uhlíkatý nebo heterocyklický kruh, který může být nesubstituovaný nebo substituovaný v jedné až třech polohách halogenem, hydroxylem, nitroskupinou, trifluormethylem, C₁-C₆ alkylem nebo alkenylem s rovným nebo rozvětveným řetězcem C₁-C₄ alkoxyskupinou, C₁-C₄ alkenoxyskupinou, fenoxyskupinou, benzyloxyskupinou, aminoskupinou nebo jejich kombinací, přičemž jednotlivý kruh má 5 - 6 členů a heterocyklický kruh obsahuje 1-6 heteroatomů vybraných ze skupiny zahrnující O, N, S a jejich kombinaci.

Vynález rovněž řeší farmaceutický prostředek, který obsahuje účinné množství sloučeniny vzorce I, II nebo III pro ovlivnění neuronální aktivity a farmaceuticky přijatelný nosič.

Vynález dále řeší způsob ovlivnění neuronální aktivity u zvířat zahrnující:

podáváním účinného množství sloučeniny vzorce I, II nebo III pro ovlivnění neuronální aktivity zvířatům.

Popis obrázků

Obr. 1(A) je reprezentativní mikrofotografie neuritů smyslových neuronů, jejichž růst byl podpořen sloučeninou 1 v koncentraci 1 pM.

Obr. 1(B) je reprezentativní mikrofotografie neuritů smyslových neuronů, jejichž růst byl podpořen sloučeninou 1 v koncentraci 10 pM.

Obr. 1(C) je reprezentativní mikrofotografie neuritů smyslových neuronů, jejichž růst byl podpořen sloučeninou 1 v koncentraci 100 pM.

Obr. 2(A) je reprezentativní mikrofotografie neuritů smyslových neuronů, jejichž růst byl podpořen sloučeninou 2 v koncentraci 10 pM.

Obr. 2(B) je reprezentativní mikrofotografie neuritů smyslových neuronů, jejichž růst byl podpořen sloučeninou 2 v koncentraci 100 pM.

Obr. 2(C) je reprezentativní mikrofotografie neuritů smyslových neuronů, jejichž růst byl podpořen sloučeninou 2 v koncentraci 10 nM.

Podrobný popis vynálezu

Definice důležitých pojmů:

Termín "alkyl" znamená nasycený uhlovodíkový zbytek s rovným nebo rozvětveným řetězcem, obsahujícím 1 až 6 atomů, jako jsou methyl, ethyl, propyl, iso-propyl, butyl, iso-butyl, terc. butyl, n-pentyl, n-hexyl a podobně, pokud není stanoveno jinak.

Termín "alkoxy" znamená skupinu -OR, kde R je alkyl, jak již byl definován. Výhodně je R nasycený uhlovodík s rovným nebo rozvětveným řetězcem obsahujícím 1 až 3 uhlíkové atomy.

Termín "halogen" znamená chlor, fluor, brom nebo jod, pokud není uvedeno jinak.

Termín "fenyl" označuje všechny možné isomery fenylového radikálu, který může být popřípadě jednou či vícenásobně substituován alespoň jednou skupinou, vybranou ze souboru zahrnujícího alkyl, alkoxy, hydroxy, halo a haloalkyl.

"Farmaceuticky přijatelná sůl" znamená sůl sloučeniny podle vynálezu, která vykazuje žádoucí farmaceutickou aktivitu a zároveň není biologicky ani jinak nežádoucí. Tato sůl může být odvozena od anorganických či organických kyselin, takže může jít o octan, adipat, alginat, aspartat, benzoat, benzensulfonat, hydrogensíran, butyrat, citrat, kafrat, kafrosulfonat, cyklopentanpropionat, diglukonat, dodecylsíran, ethansulfonat, fumarat, glukohexanát glycerfosfat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, 2-hydroxyethansulfonat, mléčnan, malonat, methansulfonat, 2-naftylsulfonat, nikotinat, šťavelan, thiokyanat, tosylat a undekanoat. Příkladem solí se zásadami jsou amonné soli, soli alkalických kovů, jako jsou sodné a draselné soli, soli kovů alkalických zemin, jako jsou vápenaté a hořečnaté soli, soli s organickými zásadami jako jsou dicyklohexylaminové soli, N-methyl-D-glukaminové soli a soli s aminokyselinami jako jsou arginin a lysin. Skupiny obsahující zásaditý dusík mohou být kvarternizovány působením činidel, mezi která patří: nižší halogenované alkyly jako jsou methyl, ethyl, propyl a butylchloridy, bromidy a jodidy; dialkylsulfaty jako jsou dimethyl,

diethyl, dibutyl a diamylsulfaty; halogenované uhlovodíky s dlouhými řetězci, jako jsou decyl, lauryl, myristyl a stearyl chloridy, bromidy a jodidy, a halogenované aralkyly, jako jsou benzyl a fenylethylbromidy a další. Tímto jsou získány sloučeniny rozpustné nebo dispergovatelné ve vodě nebo oleji.

Sloučeniny podle vynálezu vykazují asymetrická centra, proto mohou být vyrobeny jako směsi stereoisomerů nebo jako samostatné stereoisomery. Samostatné stereoisomery mohou být získány s použitím opticky aktivních výchozích surovin, mnohonásobným rozpouštěním racemické nebo neracemické směsi meziproduktů v některém vhodném kroku syntézy, nebo obdobným dělením sloučeniny vzorce (I). Je zřejmé, že samostatné stereoisomery, stejně jako směsi stereoisomerů (racemická a neracemická) spadají do rozsahu tohoto vynálezu. Sloučeniny podle vynálezu mají alespoň jedno asymetrické centrum, a proto mohou být vyrobeny jako směs stereoisomerů nebo jako samostatné R- a S-stereoisomery. Jednotlivé enantiomery mohou být získány mnohonásobným rozpouštěním racemické nebo neracemické směsi meziproduktů v některém vhodném kroku syntézy. Je zřejmé, že samostatné R- a S-stereoisomery rovněž spadají do rozsahu vynálezu. S-stereoisomerům se dává přednost, protože vykazují větší aktivitu.

Termín "isomery" označuje rozdílné sloučeniny, které mají stejný molekulární vzorec. "Stereoisomery" jsou isomery, které se liší jen způsobem, jakým jsou atomy vůči sobě umístěny v prostoru. "Enantiomery" znamená pár stereoisomerů, jejichž tvar molekul je takový, že jeden je nezaměnitelným zrcadlovým obrazem druhého. "Diastereoisomery" jsou stereoisomery, jejichž molekula není zrcadlovým obrazem druhého. "Racemická směs" znamená směs obsahující stejná množství jednotlivých

enantiomerů. "Neracemická směs" je směs, obsahující nestejná množství jednotlivých enantiomerů nebo stereoisomerů.

Termín "léčení" jak je zde používán zahrnuje jakékoliv léčení a/nebo stav u živočicha, zvláště člověka, a znamená:

(i) prevenci choroby, poruchy nebo stavu živočicha, který může mít pro v tomto směru dispozici, ale podle diagnózy je dosud zdrav,

(ii) zpomalení průběhu choroby, poruchy nebo stavu, tzn. zabránění jejímu rozvoji,

(iii) zbavení pacienta choroby, poruchy nebo stavu, tzn. vyvolání regrese nemoci, poruchy a/nebo potíží.

Dále je ukázán způsob pojmenovávání sloučenin podle vynálezu, přičemž je za příklad použita sloučenina vzorce II.

Sloučenina vzorce II, kde A je CH₂, B je S, C je CH₂, R₁ je 3-fenylpropyl a R₂ je 3,3-dimethylpentyl, má název

3-fenyl-1-propylester kyseliny (2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-(4-thiazolidin)karboxylové.

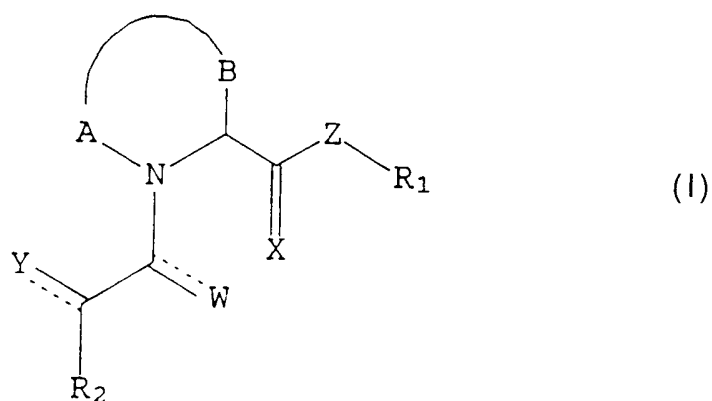
Sloučeniny podle vynálezu

Neurotropní sloučeniny podle vynálezu s nízkou molekulovou hmotností a malou molekulou inhibující FKBP mají afinitu k imunofilinům typu FKBP, jako je FKBP 12. Když se

neurotropní sloučeniny podle vynálezu navázaly na imunofilin typu FKBP, bylo zjištěno, že inhibují aktivitu cis-trans isomerázy prolyl-peptidyl nebo rotamázy, dále inhibují aktivitu vázacího proteinu a neočekávaně podporují růst neuritů.

Vzorec I

Tento vynález se týká zejména sloučeniny obecného vzorce I:



nebo její farmaceuticky přijatelné soli, přičemž v uvedeném vzorci:

A a B, společně s atomy dusíku a uhlíku, ke kterým jsou navázány, tvoří 5 – 7 členné nasycené nebo nenasycené heterocyklické kruhy, obsahující navíc k atomu dusíku alespoň jednu libovolnou kombinaci substituentů O, S, SO, SO₂, NH nebo NR₁, v jakémkoliv chemicky stabilním oxidačním stupni,

X je buď O nebo S,

Z je O, NH nebo NR₁,

W a Y jsou nezávisle O, S, CH₂ nebo H₂

R₁ je C₁-C₆ alkyl nebo alkenyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem, který je substituován v jedné nebo více polohách skupinou (Ar₁)_n, skupinou (Ar₁)_n navázanou přes C₁-C₆ alkyl nebo alkenyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem, C₃-C₈ cykloalkylem, C₃-C₈ cykloalkylem navázaným přes C₁-C₆ alkyl nebo alkenyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem, skupinou Ar₂ nebo jejich kombinací,

n je 1 nebo 2,

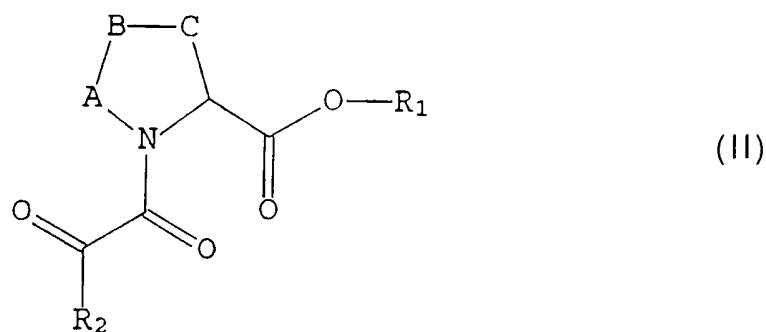
R₂ je C₁-C₉ alkyl nebo alkenyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem, C₃-C₈ cykloalkyl, C₅-C₇ cykloalkenyl nebo Ar₁, kde uvedený alkyl, alkenyl, cykloalkyl nebo cykloalkenyl je buď nesubstituovaný nebo substituovaný v jedné nebo více polohách C₁-C₄ alkylem nebo alkenylem s rovným nebo rozvětveným řetězcem, hydroxyl nebo jejich kombinací, a

Ar₁ a Ar₂ jsou nezávisle na sobě mono-, bi- nebo tricyklické uhlíkaté nebo heterocyklické kruhy, z nichž každý může být nesubstituovaný nebo substituovaný v jedné nebo více polohách halogenem, hydroxyskupinou, nitroskupinou, trifluomethylem, C₁-C₆ alkylem nebo alkenylem s rovným nebo rozvětveným řetězcem, C₁-C₄ alkoxyskupinou, C₁-C₄ alkenoxyskupinou, fenoxyskupinou, benzyloxyskupinou, aminoskupinou nebo jejich kombinací, přičemž má jeden kruh 5 - 6 členů a heterocyklický kruh obsahuje 1 - 6 heteroatomů, vybraných ze skupiny zahrnující O, N, S a jejich kombinaci.

Vhodné mono- a bicyklické, uhlíkaté a heterocyklické kruhy jsou naftyl, indolyl, furyl, thiazolyl, thienyl, pyridyl, chinoliny, isochinoliny, fluorenyl a fenyl, aniž by byl tento výčet míněn jako omezující.

Vzorec II

Dalším výhodným provedením vynálezu je sloučenina vzorce II:



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, přičemž v uvedeném vzorci:

A, B a C jsou nezávisle CH₂, O, S, SO, SO₂, NH nebo NR₁:

R₁ je C₁-C₅ alkyl nebo alkenyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem, který je substituován v jedné nebo více polohách skupinou (Ar₁)_n, skupinou (Ar₁)_n navázanou přes C₁-C₆ alkyl nebo alkenyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem nebo jejich kombinací,

n je 1 nebo 2;

R_2 je C_1 - C_9 alkyl nebo alkenyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_5 - C_7 cykloalkenyl nebo skupina Ar_1 , a

Ar_1 je mono-, bi- nebo tricyklický uhlikatý nebo heterocyklický kruh, který může být nesubstituovaný nebo substituovaný v jedné až třech polohách halogenem, hydroxylem, nitroskupinou, trifluormethylem, C_1 - C_6 alkylem nebo alkenylem s rovným nebo rozvětveným řetězcem, C_1 - C_4 alkoxyem, C_1 - C_4 alkenoxyem, fenoxyskupinou, benzyloxyskupinou, aminoskupinou nebo jejich kombinací, přičemž jednotlivý kruh má 5-6 členů a heterocyklický kruh obsahuje 1-6 heteroatomů vybraných ze skupiny zahrnující O, N, S a jejich kombinaci.

Ve zvláště výhodném provedení sloučeniny vzorce II:

A je CH_2 ,

B je CH_2 nebo S

C je CH_2 nebo NH,

R_1 je vybráno ze skupiny zahrnující 3-fenylpropyl a 3-(3-pyridyl)propyl, a

R_2 je vybrán ze skupiny zahrnující 3,3-dimethylpentyl, cyklohexyl a terc. butyl.

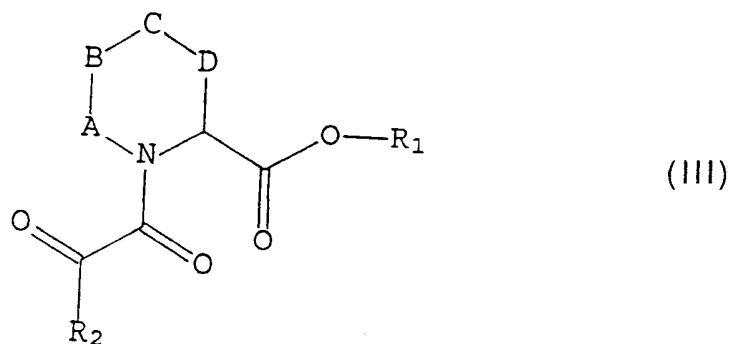
Příklady specifických provedení podle vynálezu jsou uvedeny v tabulce I.

TABULKA I

Č.	A	B	C	R ₁	R ₂
1	CH ₂	S	CH ₂	3-fenylpropyl	3-3-dimethylpentyl
2	CH ₂	S	CH ₂	3-(3-pyridyl)propyl	3-3-dimethylpentyl
3	CH ₂	S	CH ₂	3-fenylpropyl	cyklohexyl
4	CH ₂	S	CH ₂	3-fenylpropyl	terc.-butyl
5	CH ₂	CH ₂	NH	3-fenylpropyl	3,3-dimethylpentyl
6	CH ₂	CH ₂	NH	3-fenylpropyl	cyklopentyl
7	CH ₂	CH ₂	NH	3-fenylpropyl	terc.-butyl

Vzorec III

Dalším výhodným provedením podle vynálezu jsou sloučeniny vzorce III:



nebo její farmaceuticky přijatelné soli, přičemž v uvedeném vzorci:

A, B, C a D jsou nezávisle CH_2 , O, S, SO, SO_2 , NH
nebo NR_1 :

R_1 je C_1 - C_5 alkyl nebo alkenyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem, který je substituován v jedné nebo více polohách skupinou $(\text{Ar}_1)_n$, skupinou $(\text{Ar}_1)_n$ navázanou přes C_1 - C_6 alkyl nebo alkenyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem nebo jejich kombinací,

n je 1 nebo 2;

R_2 je C_1 - C_9 alkyl nebo alkenyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_5 - C_7 cykloalkenyl nebo skupina Ar_1 , a

Ar_1 je mono-, bi- nebo tricyklický uhlíkatý nebo heterocyklický kruh, který může být nesubstituovaný nebo substituovaný v jedné až třech polohách halogenem, hydroxylem, nitroskupinou, trifluormethylem, C_1 - C_6 alkylem nebo alkenylem s rovným nebo rozvětveným řetězcem C_1 - C_4 alkoxyem, C_1 - C_4 alkenoxyem, fenoxyskupinou, benzyloxyskupinou, aminoskupinou nebo jejich kombinací, přičemž jednotlivý kruh má 5 - 6 členů a heterocyklický kruh obsahuje 1-6 heteroatomů vybraných ze skupiny zahrnující O, N, S a jejich kombinaci.

Ve zvláště výhodném provedení sloučenin vzorce III:

A je CH_2 ,

B je CH_2 ,

C je S, O nebo NH,

D je CH₂,

R₁ je vybrán ze skupiny zahrnující 3-fenylpropyl a (3,4,5-trimetoxy)fenylpropyl, a

R₂ je vybrán ze skupiny zahrnující 3,3-dimethylpentyl, cyklohexyl, 3,3-dimethylpropyl, fenyl a 3,4,5-trimetoxyfenyl.

TABULKA II

Č.	A	B	C	D	R ₁	R ₂
8	CH ₂	CH ₂	S	CH ₂	3-fenylpropyl	3,3-dimethylpentyl
9	CH ₂	CH ₂	O	CH ₂	3-fenylpropyl	3,3-dimethylpentyl
10	CH ₂	CH ₂	S	CH ₂	3-fenylpropyl	cyklohexyl
11	CH ₂	CH ₂	O	CH ₂	3-fenylpropyl	cyklohexyl
12	CH ₂	CH ₂	S	CH ₂	3-fenylpropyl	fenyl
13	CH ₂	CH ₂	O	CH ₂	3-fenylpropyl	fenyl
14	CH ₂	CH ₂	NH	CH ₂	3-fenylpropyl	3,3-dimethylpentyl
15	CH ₂	CH ₂	NH	CH ₂	3-fenylpropyl	fenyl

Sloučeniny podle vynálezu existují ve formě stereoisomerů, ať již jako enantiomery nebo diastereoismery. Rozsah tohoto vynálezu zahrnuje enantiomery, racemickou formu

i směsi diastereoisomerů. Enantiomery a diastereoisomery lze oddělit způsoby, které jsou běžně známy.

Způsoby použití sloučenin podle vynálezu

Sloučeniny podle vynálezu mají afinitu k vázacímu proteinu FK 506, zvláště FKBP 12, který je přítomen v mozku. Když se sloučeniny podle vynálezu naváží v mozku na FKBP, vykazují vynikající neurotropní aktivitu. Tato aktivita je užitečná při stimulaci poškozených neuronů, pro podporu neuronální regenerace, prevenci degenerace neuronů a při léčení několika neurologických onemocnění o nichž je známo, že jsou spojeny s degenerací neuronů a periferní neuropatií.

Z těchto důvodů vynález dále řeší způsoby ovlivňování neuronální aktivity u živočichů, které zahrnují podávání neurotropicky účinného množství sloučeniny vzorce I, II, nebo III živočichům.

Ve výhodném provedení vynálezu je neuronální aktivita vybrána ze skupiny zahrnující stimulaci poškozených neuronů, podporu neuronální regenerace, prevenci degenerace neuronů a léčení neurologických onemocnění.

Mezi neurologická onemocnění, které mohou být léčena lze zařadit (výčet však není limitující): trigeminální neuralgie; glosfaryngeální neuralgie; Bellova obrna; myasthenia gravis; svalová dystrofie; amyotrofická laterální skleróza; progresivní svalová atrofie; progresivní bulbární svalová atrofie; syndromy meziobratlových plotének kýlní, vyhřezlé nebo ruptury, cervikální spondylosa; poruchy pletence; hrudní destrukční syndromy; periferní neuropatie způsobené například olovem, nevhodnou

potravou, klíšťaty, porfyrií nebo Guillain-Barrého syndromem; Alzheimerova choroba a Parkinsonova choroba.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou zvláště vhodné pro léčení neurologických poruch vybraných ze skupiny zahrnující: periferní neuropatie způsobená fyzickým poškozením nebo nemocí, traumatickým poškozením mozku, fyzikálním poškozením míchy, záchvatem mrtvice spojeným s poškozením mozku, a neurologických poruch spojeným s degenerací neuronů. Příkladem neurologických poruch vztahujících se neurodegeneraci jsou Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba a amyotrofická laterální sklerosa.

Pro tyto účely mohou být sloučeniny podle vynálezu podávány orálně, parenterálně, v inhalačním spreji, místně, rektálně, nasálně, bukálně, vaginálně nebo prostřednictvím implantovaného reservoáru v lékové formě obsahující běžné netoxické farmaceuticky přijatelné nosiče, adjuvanty a vehikula. Termín "parenterální" jak je užit zde zahrnuje podávání injekčními nebo infusními technikami subkutánně, intravenózně, intramuskulárně, intraperitoneálně, intratekálně, intraventriculárně, intrasternálně a intrakraniálně.

Aby mohly sloučeniny podle vynálezu účinně farmaceuticky působit jako cíle centrálního nervového systému, sloučeniny musejí při periferním podávání rychle procházet bariérou mezi krví a mozkem. Sloučeniny, které tuto bariéru nejsou schopny rychle překonat, mohou být podávány intraventriculárně.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány ve formě sterilní přípravků pro injekční podávání, jako jsou například

sterilní vodné nebo olejové suspenze injekce. Tyto suspenze se vyrábějí známými technikami za použití vhodných disperzních a zvlhčovacích činidel a suspenzačních činidel. Sterilní prostředky pro injekce mohou být rovněž sterilní injekční roztoky nebo suspenze v netoxických parenterálně přijatelných rozpouštědlech, například roztoky v 1,3-butandiolu.

Mezi přijatelnými vehikuly a rozpouštědly, které mohou být využity, jsou voda, Ringerův roztok a isotonický roztok chloridu sodného. Jako rozpouštěcí nebo suspendovací medium se navíc také běžně používají stabilizované oleje. Pro tento účel může být použit kterýkoliv nedráždivý stabilizovaný olej, jako je syntetický mono- nebo di-glycerid. Pro výrobu injekcí lze také využít mastných kyselin, jako jsou kyselina olejová a její glyceridové deriváty, včetně olivového a ricinového oleje, zvláště v jejich polyoxyethylovaném stavu. Tyto roztoky nebo suspenze v oleji mohou rovněž obsahovat jako rozpouštědla nebo dispersanty alkoholy s dlouhým řetězcem.

Sloučeniny mohou být rovněž podávány orálně ve formě kapslí, tablet, vodných roztoků nebo suspenzí. Tablety mohou obsahovat nosiče, jako je laktosa a kukuřičný škrob, a/nebo lubrikační přísady, jako stearát hořečnatý. Kapsle mohou obsahovat rozpouštědla jako jsou laktosa a sušený kukuřičný škrob. Vodné roztoky mohou obsahovat emulzní a suspenzní činidla, kombinovaná s aktivní látkou. Orálně podávané lékové formy mohou dále obsahovat látky pro oslazení ochucovadla a barviva.

Sloučeniny podle vynálezu je rovněž možno podávat rektálně ve formě čípků. Tyto prostředky se připravují smícháním účinné látky s vhodným nedráždivým excipientem, který je za

pokojevé teploty pevný, ale tekutý při teplotě rektu, a proto se v konečníku rozpouští za uvolňování účinné látky. Vhodné materiály zahrnují kakaové máslo, včelí vosk a polyethylglykoly.

Sloučeniny podle vynálezu rovněž mohou být aplikovány místně, zvláště když je třeba léčit oblasti přístupné místní aplikaci, jako jsou neurologické poruchy oka, kůže nebo nižšího intestinálního traktu. Vhodné místně použitelné prostředky jsou pak připraveny pro každé z těchto místních použití.

Pro místní aplikaci v oko nebo jiné oftalmologické použití, je prostředek připraven jako mikronizovaná suspenze sloučeniny v isotonické sterilní solance s upraveným pH, nebo výhodně jako roztok v isotonické sterilní solance s adjustovaným pH, s nebo bez konzervačním prostředkem, jako je benzylalkoniumchlorid. Sloučeniny může být případně zapracována do mastí, jako je vazelína pro oftalmologické účely.

Pro místní aplikaci na kůži může být sloučenina zapracována do vhodných mastí obsahujících sloučeninu suspendovanou nebo rozpuštěnou například v směsi s jednou nebo více následujícími látkami: minerální olej, tekutá vazelína, bílá vazelína, propylenglykol, sloučeniny polyethoxyethylenu a polyethoxypropylenu, emulgační vosk a voda. Sloučenina může být případně zapracována do tekutých krémů nebo krému obsahujících aktivní látku suspendovanou nebo rozpuštěnou například ve směsi jedné nebo více následujících látek: minerální olej, monostearát kyseliny sorbitové, polysorbat 60, cetylsterový vosk, cetearylalkohol, 2-oktyldodekanol, benzylalkohol a vody.

Místní aplikace do nižšího zažívacího traktu může být realizována pomocí rektálních čípků (viz nahoře) nebo vhodným prostředkem pro klystýr.

Pro léčení shora uvedeným stavu jsou vhodné léčiva v množství od 0,1 mg do 10 000 mg účinné látky, výhodně od 0,1 mg do 1000 mg účinné látky. Množství účinné látky tedy může být kombinováno s nosiči tak, aby se vyrobená jednotlivá dávka pohybovala v závislosti na léčené poruše a daném způsobu podávání.

Je jasné, že dávka léčiva pro určitého pacienta bude záviset na mnoha faktorech, včetně účinnosti konkrétních použitých látek, věku a váhy pacienta, jeho celkovém zdraví, pohlaví a výživě, dále na době podávání, rychlosti vylučování, dalším podávaným lékům, závažnosti konkrétní léčené choroby a formě podávání léčiva.

Sloučeniny mohou být podávány s jinými neurotropními přípravky, jako jsou neurotropní růstový faktor (NGF), růstový faktor odvozený od gliomu, růstový faktor odvozený od mozku, ciliární neurotropní faktor a neurotrophin-3. Dávka jiných neurotropních léčiv bude záviset na již vyjmenovaných faktorech a ne neurotropní účinnosti kombinace léčiv.

Farmaceutický prostředek podle vynálezu

Vynález se rovněž týká farmaceutického prostředku, který obsahuje:

(i) neurotropně účinné množství sloučeniny vzorce I, II nebo III, a

(ii) farmaceuticky přijatelný nosič.

Shora uvedená diskuse, vztahující se k využití a podávání sloučenin podle vynálezu, se rovněž vztahuje na farmaceutický prostředek podle vynálezu.

Příklady provedení

Následující příklady jsou použity jen jako ilustrativní pro tento vynález a nejsou zamýšleny jako limitující. Pokud není uvedeno jinak, všechny procenta jsou vztažena ke 100% hmotnostním konečného produktu.

Příklad 1

Syntéza 3-fenyl-1-propylesteru kyseliny (2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-(4-thiazolidin)karboxylové (1)

1-(1,2-dioxo-2-metoxyethyl)2-(4-thiazolidin)-karboxylat.

Roztok L-thioprolinu (1,51 g; 11,34 mmol) ve 40 ml suchého methylenchloridu byl ochlazen na 0°C pak na něj bylo působeno 3,3 ml (2,41 g; 23,81 mmol) triethylaminu. Poté, co byla směs míchána po dobu 30 minut, byl po kapkách přidán roztok methyloxalylchloridu (1,81 g; 14,74 mmol). Výsledná směs byla míchána při 0°C po dobu 1,5 hodin, poté zfiltrována přes filtr Celite, čímž byly odstraněny pevné látky, vysušena a koncentrována. Surový produkt byl vyčištěn na koloně se silikagelem, eluován roztokem 10% MeOH v methylenchloridu, čímž bylo získáno 2,0 g oxamatu ve formě oranžově žluté pevné látky.

3-fenyl-1-propylester kyseliny (2S)-1-(1,2-dioxo-2-metoxyethyl)-2-(4-thiazolidin)karboxylové.

1-(1,2-dioxo-2-metoxyethyl)-2-(4-thiazolidin)karboxylat (500 mg; 2,25 mmol), 3-fenyl-1-propanol (465 mg; 3,42 mmol), dicyklohexylkarbodiimid (750 mg; 3,65 mmol), 4-dimethylaminopyridin (95 mg; 0,75 mmol) a kafrsulfonová kyselina (175 mg; 0,75 mmol) ve 30 ml methylenchloridu byly společně míchány přes noc. Směs pak byla zfiltrována přes Celite, aby se odstranily pevné látky a pak chromatografována (25% ethylacetat/hexan), čímž bylo získáno 690 mg produktu, ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,92-2,01 (m, 2H), 2,61-2,69 (m, 2H), 3,34 (m, 1H), 4,11-4,25 (m, 2H); 4,73 (m, 1H) ; 5,34 (m, 1H) ; 7. 12 (m; 3H) ; 7,23 (m, 2H) .

3-fenyl-1-propylester kyseliny (2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-(4-thiazolidin)karboxylové (1).

Roztok 3-fenyl-1-propyl(2S)-1-(1,2-dioxo-2-metoxyethyl)-2-(4-thiazolidin)karboxylatu (670 mg; 1,98 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) byla ochlazena -78°C a pak na ni bylo působeno 2,3 ml 1,0 M roztoku 1,1-dimethylpropylchloridu hořečnatého v etheru. Směs byla míchána po dobu 3 hodin, a poté byla nalita do nasyceného chloridu amonného, extrahována do ethyloctanu, organická fáze byla promyta vodou, vysušena a koncentrována. Surový produkt byl vyčištěn na koloně se silikagelem, eluován roztokem 25% ethylacetatu v hexanu, čímž bylo získáno 380 mg sloučeniny podle příkladu 1 ve formě žlutého oleje

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 0,86 (t, 3H) ; 1,21 (s, 3H); 1,26 (s, 3H); 1,62-1,91 (m, 3H); 2,01 (m, 2H); 2,71 (m, 2H); 3,26-3,33 (m, 2H); 4,19 (m, 2H); 4,58 10 (m, 1H); 7,19 (m, 3H); 7,30 (m, 2H).

Elementární analýza $C_{20}H_{27}NO_4S$: C: 63,63 ; H: 7,23 ; N: 3,71 .
Nalezeno: C, 64,29; H: 7,39; N: 3,46.

Příklad 2

Syntéza 3-(3-pyridyl)-1-propylesteru kyseliny (2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-(4-thiazolidin)karboxylové (2)

Sloučenina podle příkladu 2 byla vyrobena postupem stejným jako v příkladu 1, s tím rozdílem, že v konečném kroku byl použit 3-(3-pyridyl)-1-propanol. Byl získán 3-(3-pyridyl)-1-propylester kyseliny (2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-(4-thiazolidin)karboxylové, 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0,89 (t, 3H, $J=7,3$); 1,25 (s, 3H); 1,28 (s, 3H); 1,77 (q, 2H, $J=7,3$); 2,03 (tt, 2H, $J=6,4, 7,5$); 2,72 (t, 2H, $J=7,5$); 3,20 (dd, 1H, $J=4,0, 11,8$); 3,23 (dd, 1H, $J=7,0, 11,8$), 4,23 (t, 2H, $J=6,4$), 4,55 (d, 2H, $J=8,9$), 5,08 (dd, 1H, $J=4,0, 7,0$); 7,24 (m, 1H); 8,48 (m, 2H). Elementární analýza $C_{19}H_{26}N_2O_4S - 0,5 H_2O$: C: 58,89; H: 7,02; N: 7,23. Nalezeno: C: 58,83; H: 7,05; N: 7

Způsob stanovení K_i

Inhibice aktivity peptidyl-prolyl isomerázy (rotamázy) ve sloučeninách podle vynálezu může být vyhodnocena metodami popsanými v literatuře. (Harding et al., Nature, 1989, 341:758-760; Holt et al., Am. Chem. Soc., 115:9923-9938). Tyto hodnoty jsou získány jako hodnoty zdánlivé K_i a jsou uvedeny v tabulce IV. Isomerizace cis-trans vazby alanin-prolin v srovnávací sloučeniny, N-sukcynyl-Ala-Ala-Pro-Phe-p-nitroanilidu, je monitorována spektrofotometricky testem, při kterém se váže chymotrypsin, který z trans formy srovnávací sloučeniny uvolňuje para-nitroanilid. Stanovuje se inhibice této reakce způsobená

přidáváním různých koncentrací inhibitoru a výsledky se vyjádří jako závislost změny kinetické konstanty prvního řádu na koncentraci testovaného inhibitoru, aby se získaly hodnoty zjevného K_i .

Do plastové kyvety byla nalito 950 ml ledově chladného testovacího pufru (25 mM HEPES, pH 7,8, 100 mM NaCl), 10 ml FKBP (2,5 mM v 10 mM Tris-Cl pH 7,5, 100 mM NaCl, 1 mM dithiothreitol), 25 ml chymotrypsinu (50 mg/ml v 1 mM HCl) a 10 ml zkoušené látky v různých koncentracích v dimethylsulfoxidu. Reakce byla spuštěna přidáním 5 ml modelové látky (N-sukcinyl-Ala-Ala-Pro-Phe-p-nitroanilidu, 5 mg/ml v 2 mM LiCl v trifluorethanolu).

Pomocí spektrofotometru byla měřena absorbance při 390 nm v závislosti na čase po dobu 90 sekund a z hodnot absorbance v závislosti na čase byla vypočtena hodnota kinetické konstanty.

Data získaná během tohoto experimentu pro reprezentativní sloučeniny jsou uvedena v tabulce III ve sloupci, označeném " K_i ".

Neurotropní účinky sloučenin podle vynálezu lze demonstrovat v buněčných biologických experimentech in vitro, popsanych dále.

Kultivace a růst neuritů u kuřecího dorzálního kořenového ganglionu

Neurotropní účinky sloučenin inhibujících FKBP lze demonstrovat vyhodnocením schopnosti sloučenin podpořit růst

neuritů v kultivovaných kuřecích smyslových neuronech z dorzálního kořenového ganglia. Dorzální kořenové ganglion byla vyňato z kuřecích embryí po deseti dnech vývoje. Celé gangliové explantáty byly kultivovány na tenkovrstvých deskách pokrytých Matrigelem, se 12 zásobníky, s Liebovitz L15 spolu s médiem s vysokým obsahem glukosy, doplněným 2 mM glutaminem a 10% fetálním telecím sérem, a rovněž obsahujícím 10 μ M cytosin- β -D-arabinofuranosidu (Ara C) při 37°C v prostředí obsahujícím 5% CO₂. Po 24 hodinách bylo na DRG působeno různými koncentracemi imunofilinových ligandů. Čtyřicet osm hodin po aplikaci léčiv byla ganglia vizualizována fázovým kontrastem nebo Hoffmanovým modulačním kontrastem v inverzním mikroskopu Zeiss Axiovert. Byly pořízeny mikrofotografie explantátů a byl kvantifikován růst neuritů. Neurity delší, než průměr DRG byly považovány za pozitivně ovlivněné. Pro každé experimentální podmínky bylo také stanoveno celkové množství neuritů. V každé nádobce byly prováděny testy s třemi až čtyřmi DRG a každý test byl dvakrát opakován.

Výsledky těchto experimentů pro reprezentativní sloučeniny jsou uvedeny v tabulce III ve sloupci "ED₅₀". Reprezentativní mikrofotografie neuritů smyslových neuronů, jejichž růst byl podpořen sloučeninami 1 (1 pM, 10 pM, 100 pM), 2 (10 pM, 100 pM, 10 nM) a 10 (10 pM, 1 nM, 100 nM) podporujících růst jsou ukázány na obrázcích 1 (A až C), 2 (A až C).

TABULKA III
Výsledky testů in vitro

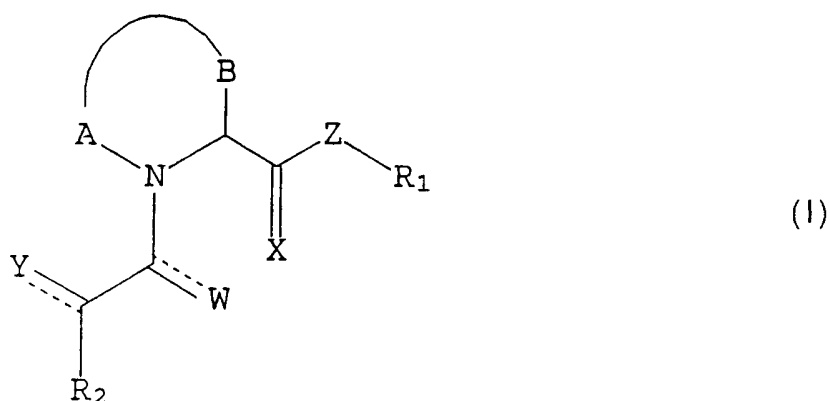
Sloučenina	K_i, nM	ED_{50}, nM
1	215	0,031
2	638	2,0

Všechny publikace a patenty dříve zde uvedené se začleňují do popisu tohoto vynálezu formou odkazu.

Vynález byl popsán a je jasné, že může být mnoha způsoby obměněn. Tyto obměny neznamenaají odklon od myšlenky vynálezu ani nepředstavují únik z jeho rozsahu. Všechny tyto obměny, varianty a modifikace spadají do rozsahu vynálezu, jak je definován v následujících nárocích.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina vzorce I



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, přičemž v uvedeném vzorci:

A a B, společně s atomy dusíku a uhlíku, ke kterým jsou navázány, tvoří 5 – 7 členné nasycené nebo nenasyčené heterocyklické kruhy, obsahující navíc k atomu dusíku alespoň jednu libovolnou kombinaci substituentů O, S, SO, SO₂, NH nebo NR₁, v jakémkoliv chemicky stabilním oxidačním stupni,

X je buď O nebo S,

Z je O, NH nebo NR₁,

W a Y jsou nezávisle O, S, CH₂ nebo H₂

R₁ je C₁-C₆ alkyl nebo alkenyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem, který je substituován v jedné nebo více polohách skupinou (Ar₁)_n, skupinou (Ar₁)_n navázanou přes C₁-C₆ alkyl nebo alkenyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem, C₃-C₈

cykloalkylem, C₃-C₈ cykloalkylem navázaným přes C₁-C₆ alkyl nebo alkenyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem, skupinou Ar₂ nebo jejich kombinací,

n je 1 nebo 2,

R₂ je C₁-C₉ alkyl nebo alkenyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem, C₃-C₈ cykloalkyl, C₅-C₇ cykloalkenyl nebo Ar₁, kde uvedený alkyl, alkenyl, cykloalkyl nebo cykloalkenyl je buď nesubstituovaný nebo substituovaný v jedné nebo více polohách C₁-C₄ alkylem nebo alkenylem s rovným nebo rozvětveným řetězcem, hydroxyl nebo jejich kombinací, a

Ar₁ a Ar₂ jsou nezávisle na sobě mono-, bi- nebo tricyklické uhlíkaté nebo heterocyklické kruhy, z nichž každý může být nesubstituovaný nebo substituovaný v jedné nebo více polohách halogenem, hydroxyskupinou, nitroskupinou, trifluomethylem, C₁-C₆ alkylem nebo alkenylem s rovným nebo rozvětveným řetězcem, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ alkenoxyskupinou, fenoxyskupinou, benzyloxyskupinou, aminoskupinou nebo jejich kombinací, přičemž má jeden kruh 5 - 6 členů a heterocyklický kruh obsahuje 1 - 6 heteroatomů, vybraných ze skupiny zahrnující O, N, S a jejich kombinaci.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde mono- a bicyklický, uhlíkatý a heterocyklický kruh je vybrán ze skupiny zahrnující naftyl, indolyl, furyl, thiazolyl, thienyl, pyridyl, chinoliny, isochinoliny, fluorenyl a fenyl.

3. Sloučenina podle nároku 1, kde alespoň jeden další heteroatom z pěti až sedmičlenného nasyceného nebo

nenasyceného heterocyklického kruhu je přítomen ve skupině NH nebo NR₁.

4. Sloučenina podle nároku 1, která má afinitu k imunofilinům typu FKBP.

5. Sloučenina podle nároku 4, kde imunofilinem typu FKBP je FKBP 12.

6. Sloučenina podle nároku 1, kde sloučenina inhibuje enzymovou aktivitu rotamázy.

7. Farmaceutický prostředek **vyznačující se tím**, že obsahuje účinné množství sloučeniny podle nároku 1 pro ovlivňování neuronální aktivity a farmaceuticky přijatelný nosič.

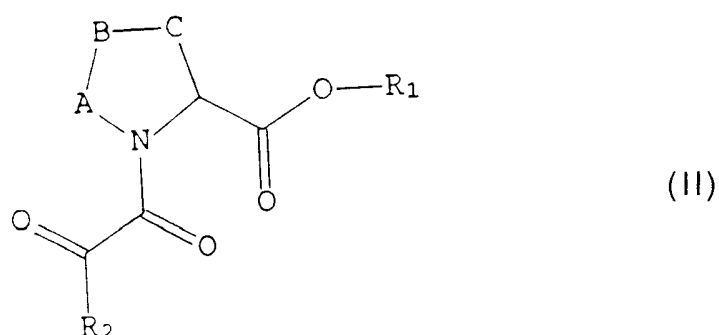
8. Způsob ovlivňování neuronální aktivity u živočicha **vyznačující se tím**, že zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 tomuto živočichovi.

9. Způsob podle nároku 8, **vyznačující se tím**, že neuronální aktivita je vybrána ze skupiny zahrnující stimulaci poškozených neuronů, podporu regenerace neuronů, prevenci neurodegenerace a léčení neurologických poruch.

10. Způsob podle nároku 9 **vyznačující se tím**, že neurologické poruchy jsou vybrány ze skupiny zahrnující periferní neuropatie způsobené fyzikálním zraněním nebo stavem nemoci, traumatickým zraněním mozku, fyzikálním poškozením míchy, záchvatem mrtvice spojeným s poškozením mozku a neurologické poruchy se kterými je spojena neurodegenerace.

11. Způsob podle nároku 10, **vyznačující se tím**, že neurologické poruchy se vztahem k neurodegeneraci jsou vybrány ze skupiny zahrnující Alzheimerovu chorobu, Parkinsonovu chorobu a amyotrofickou laterální sklerózu.

12. Sloučenina vzorce II:



nebo její farmaceuticky přijatelné sůl, přičemž v uvedeném vzorci:

A, B a C jsou nezávisle CH₂, O, S, SO, SO₂, NH nebo NR₁:

R₁ je C₁-C₅ alkyl nebo alkenyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem, který je substituován v jedné nebo více polohách skupinou (Ar₁)_n, skupinou (Ar₁)_n navázanou přes C₁-C₆ alkyl nebo alkenyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem nebo jejich kombinací,

n je 1 nebo 2;

R₂ je C₁-C₉ alkyl nebo alkenyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem, C₃-C₈ cykloalkyl, C₅-C₇ cykloalkenyl nebo skupina Ar₁, a

Ar₁ je mono-, bi- nebo tricyklický uhlíkatý nebo heterocyklický kruh, který může být nesubstituovaný nebo substituovaný v jedné až třech polohách halogenem, hydroxylem, nitroskupinou, trifluormethylem, C₁-C₆ alkylem nebo alkenylem s rovným nebo rozvětveným řetězcem, C₁-C₄ alkoxyem, C₁-C₄ alkenoxyem, fenoxyskupinou, benzyloxyskupinou, aminoskupinou nebo jejich kombinací, přičemž jednotlivý kruh má 5-6 členů a heterocyklický kruh obsahuje 1-6 heteroatomů vybraných ze skupiny zahrnující O, N, S a jejich kombinaci.

13. Sloučenina podle nároku 12, kde

A je CH₂,

B je CH₂ nebo S

C je CH₂ nebo NH,

R₁ je vybrán ze skupiny zahrnující 3-fenylpropyl a 3-(3-pyridyl)propyl, a

R₂ je vybrán ze skupiny zahrnující 3,3-dimethylpentyl, cyklohexyl a terc. butyl.

14. Sloučenina podle nároku 13, kde:

B je CH₂

C je NH, a

R₁ je 3-fenylpropyl.

15. Sloučenina podle nároku 13, kde:

B je S, a

C je CH₂.

16. Sloučenina podle nároku 12, kde sloučenina je vybrána ze skupiny, zahrnující:

3-fenyl-1-propylester kyseliny (2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-(4-thiazolidin)karboxylové, a

3-(3-pyridyl)-1-propylesteru kyseliny (2S)-1-(3,3-dimethyl - 1,2-dioxopentyl)-2-(4-thiazolidin)karboxylové.

17. Sloučenina podle nároku 12, která má afinitu k imunofilinům typu FKBP.

18. Sloučenina podle nároku 17, kde imunofilinem typu FKBP je FKBP 12.

19. Sloučenina podle nároku 12, kde sloučenina inhibuje enzymovou aktivitu rotamázy.

20. Farmaceutický prostředek **vyznačující se tím**, že obsahuje účinné množství sloučeniny podle nároku 12 pro ovlivňování neuronální aktivity a farmaceuticky přijatelný nosič.

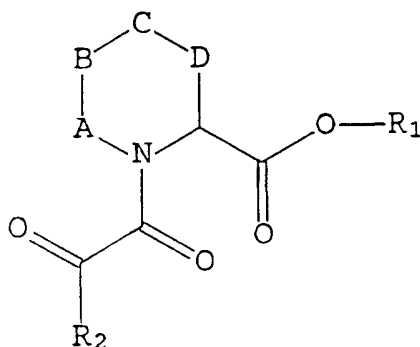
21. Způsob ovlivňování neuronální aktivity u živočicha **vyznačující se tím**, že zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle nároku 12 tomuto živočichovi.

22. Způsob podle nároku 21, **vyznačující se tím**, že neuronální aktivita je vybrána ze skupiny zahrnující stimulaci poškozených neuronů, podporu regenerace neuronů, prevenci neurodegenerace a léčení neurologických poruch.

23. Způsob podle nároku 22 **vyznačující se tím**, že neurologické poruchy jsou vybrány ze skupiny zahrnující periferní neuropatie způsobené fyzikálním zraněním nebo stavem nemoci, traumatickým zraněním mozku, fyzikálním poškozením míchy, záchvatem mrtvice spojeným s poškozením mozku a neurologické poruchy se kterými je spojena neurodegenerace.

24. Způsob podle nároku 23, **vyznačující se tím**, že neurologické poruchy se vztahem k neurodegeneraci jsou vybrány ze skupiny zahrnující Alzheimerovu chorobu, Parkinsonovu chorobu a amyotrofickou laterální sklerózu.

25. Sloučenina vzorce III:



(III)

nebo její farmaceuticky přijatelné sůl, přičemž v uvedeném vzorci:

A, B, C a D jsou nezávisle CH_2 , O, S, SO, SO_2 , NH
nebo NR_1 :

R_1 je C_1 - C_5 alkyl nebo alkenyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem, který je substituován v jedné nebo více polohách skupinou $(\text{Ar}_1)_n$, skupinou $(\text{Ar}_1)_n$ navázanou přes C_1 - C_6 alkyl nebo alkenyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem nebo jejich kombinací,

n je 1 nebo 2;

R_2 je C_1 - C_9 alkyl nebo alkenyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem, C_3 - C_8 cykloalkyl, C_5 - C_7 cykloalkenyl nebo skupina Ar_1 , a

Ar_1 je mono-, bi- nebo tricyklický uhlíkatý nebo heterocyklický kruh, který může být nesubstituovaný nebo substituovaný v jedné až třech polohách halogenem, hydroxylem, nitroskupinou, trifluormethylem, C_1 - C_6 alkylem nebo alkenylem s rovným nebo rozvětveným řetězcem C_1 - C_4 alkoxyem, C_1 - C_4 alkenoxyem, fenoxyskupinou, benzyloxyskupinou, aminoskupinou nebo jejich kombinací, přičemž jednotlivý kruh má 5 - 6 členů a heterocyklický kruh obsahuje 1-6 heteroatomů vybraných ze skupiny zahrnující O, N, S a jejich kombinaci.

26. Sloučenina podle nároku 25, kde

25.03.99

A je CH_2 ,

B je CH_2 ,

C je S, O nebo NH,

D je CH_2 ,

R_1 je vybrán ze skupiny zahrnující 3-fenylpropyl a (3,4,5-trimetoxy)fenylpropyl, a

R_2 je vybrán ze skupiny zahrnující 3,3-dimethylpentyl, cyklohexyl, 3,3-dimethylpropyl, fenyl a 3,4,5-trimetoxyfenyl

27. Sloučenina podle nároku 26, kde:

C je NH, a

R_2 je 3,3-dimethylpentyl nebo fenyl.

28. Sloučenina podle nároku 25, která má afinitu k imunofilinům typu FKBP.

29. Sloučenina podle nároku 28, kde imunofilinem typu FKBP je FKBP 12.

30. Sloučenina podle nároku 25, kde sloučenina inhibuje enzymovou aktivitu rotamázy.

31. Farmaceutický prostředek **vyznačující se tím**, že obsahuje účinné množství sloučeniny podle nároku 25 pro ovlivňování neuronální aktivity a farmaceuticky přijatelný nosič.

32. Způsob ovlivňování neuronální aktivity u živočicha **vyznačující se tím**, že zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny podle nároku 25 uvedenému živočichovi.

33. Způsob podle nároku 32, **vyznačující se tím**, že neuronální aktivita je vybrána ze skupiny zahrnující stimulaci poškozených neuronů, podporu regenerace neuronů, prevenci neurodegenerace a léčení neurologických poruch.

34. Způsob podle nároku 33 **vyznačující se tím**, že neurologické poruchy jsou vybrány ze skupiny zahrnující periferní neuropatie způsobené fyzikálním zraněním nebo stavem nemoci, traumatickým zraněním mozku, fyzikálním poškozením míchy, záchvatem mrtvice spojeným s poškozením mozku a neurologické poruchy se kterými je spojena neurodegenerace.

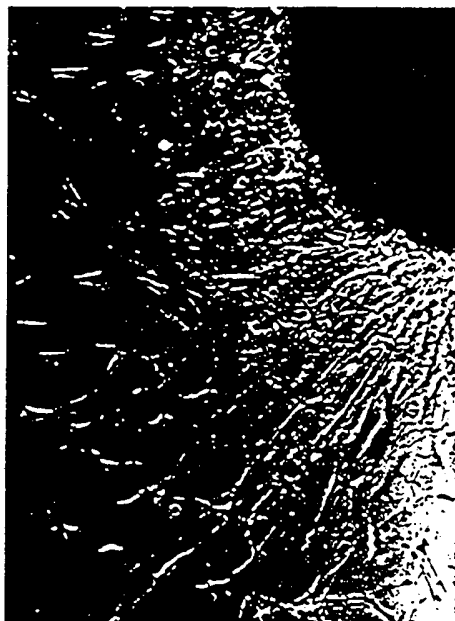
35. Způsob podle nároku 34, **vyznačující se tím**, že neurologické poruchy se vztahem k neurodegeneraci jsou vybrány ze skupiny zahrnující Alzheimerovu chorobu, Parkinsonovu chorobu a amyotrofickou laterální sklerózu.

Růst neuritů v kulturách smyslových neuronů



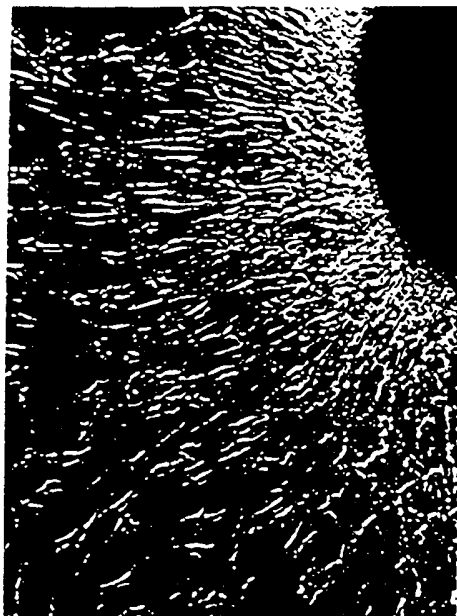
1 pM

Obr. 1(A)



10 pM

Obr. 1 (B)



100 pM

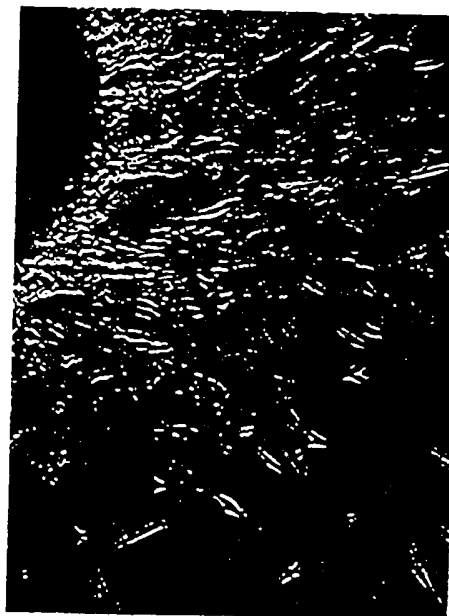
Obr. 1(C)

Růst neuritů v kulturách smyslových neuronů



10 pM

Obr. 2(A)



100 pM

Obr. 2 (B)



10 nM

Obr. 2 (C)