

(19)



österreichisches
patentamt

(10)

AT 500 192 A1 2005-11-15

(12)

Österreichische Patentanmeldung

(21) Anmeldenummer:

A 1461/2000

(51) Int. Cl.⁷: C07D 207/16

(22) Anmeldetag:

05.06.1996

A61K 31/40

(43) Veröffentlicht am:

15.11.2005

(62) Ausscheidung aus A 9002/96

(30) Priorität:

07.06.1995 US 479436 beansprucht.

21.05.1996 US 650461 beansprucht.

(73) Patentanmelder:

GUILFORD PHARMACEUTICALS INC.
21224 BALTIMORE (US)

(54) NICHT-IMMUNOSUPPRESSIVE VERBINDUNG, SIE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE MASSE UND VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG DER VERBINDUNG

(57) Nicht-immunsuppressive Verbindung der Formel:

worin

R₁ eine C₁ – C₉ geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe ist, gegebenenfalls substituiert mit C₃ - C₈ Cycloalkyl, C₃ oder C₅ Cycloalkyl, C₅ - C₇ Cycloalkenyl, oder Ar₁ ist, wobei Ar₁ ausgewählt ist aus 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 2-Indolyl, 3-Indolyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Thiazolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl oder Phenyl;

X Sauerstoff oder Schwefel ist;

Y Sauerstoff oder NR₂ ist, wobei R₂ Wasserstoff oderC₁ - C₆ Alkyl ist, und

Z ein C₂ – C₆ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl oder Ar₂ ist, wobei Ar₂ ausgewählt ist aus 2-Indolyl, 3-Indolyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Thiazolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl oder Phenyl;

Z auch das Fragment der Formel sein kann:

-CH(R₃)-C(=O)-X₂-R₄

worin

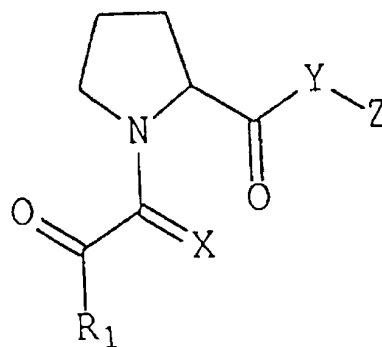
R₃ ausgewählt ist aus geradkettigem oder verzweigtemC₁ - C₈ Alkyl;X₂ O oder NR₅ ist, wobei R₅ ausgewählt ist aus

Wasserstoff, C₁ - C₆ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl;

R₄ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Phenyl,

Benzyl, C₁ - C₅ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl und C₁ - C₅ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl substituiert mit Phenyl;

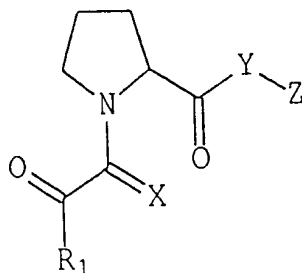
und pharmazeutisch zulässige Salze oder Hydrate hiervon.



AT 500 192 A1 2005-11-15

Zusammenfassung:

Nicht-immunsuppressive Verbindung der Formel:



worin

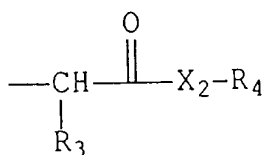
R₁ eine C₁ - C₉ geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe ist, gegebenenfalls substituiert mit C₃ - C₈ Cycloalkyl, C₃ oder C₅ Cycloalkyl, C₅ - C₇ Cycloalkenyl, oder Ar₁ ist, wobei Ar₁ ausgewählt ist aus 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 2-Indolyl, 3-Indolyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Thiazolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl oder Phenyl;

X Sauerstoff oder Schwefel ist;

Y Sauerstoff oder NR₂ ist, wobei R₂ Wasserstoff oder C₁ - C₆ Alkyl ist, und

Z ein C₂ - C₆ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl oder Ar₂ ist, wobei Ar₂ ausgewählt ist aus 2-Indolyl, 3-Indolyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Thiazolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl oder Phenyl;

Z auch das Fragment der Formel sein kann:



worin

R₃ ausgewählt ist aus geradkettigem oder verzweigtem C₁- C₈ Alkyl;

X₂ O oder NR₅ ist, wobei R₅ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁ - C₆ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl;

R₄ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Benzyl, C₁ - C₅ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl und C₁ - C₅ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl substituiert mit Phenyl;

und pharmazeutisch zulässige Salze oder Hydrate hiervon.

NACHGEREICHT

Kleine Inhibitor-Moleküle der Enzymaktivität von Rotamase

Beschreibung

Hintergrund der Erfindung

Diese Erfindung betrifft neurotrophe Verbindungen mit einer Affinität für Immunophiline vom FKBP-Typ, ihre Herstellung und Verwendung als Inhibitoren der mit Immunophilinproteinen assoziierten Enzymaktivität und insbesondere Inhibitoren der Enzymaktivität von Peptidylprolylisomerase oder Rotamase.

Stand der Technik

Der Ausdruck Immunophilin bezieht sich auf eine Reihe von Proteinen, die als Rezeptoren für die prinzipiellen immunsuppressiven Wirkstoffe Cyclosporin A (CsA), FK506 und Rapamycin dienen. Bekannte Klassen von Immunophilinen sind Cyclophiline und FK506 bindende Proteine wie FKBP. Cyclosporin A bindet an Cyclophilin, während FK506 und Rapamycin an FKBP binden. Diese Immunophilin-Wirkstoff-Komplexe bilden Schnitt-

stellen zu einer Reihe von intrazellulären Signalübertragungssystemen, insbesondere im Immunsystem und dem Nervensystem.

Immunophiline sind dafür bekannt, daß sie eine Peptidylprolylisomerase- (PPIase) oder Rotamaseenzymaktivität besitzen. Es wurde bestimmt, daß die Rotamaseaktivität bei der Katalysierung des wechselseitigen Übergangs vom cis- zum trans-Isomeren bei Immunophilinproteinen eine Rolle spielt.

Immunophiline wurden ursprünglich in Immungewebe entdeckt und untersucht. Es wurde zunächst von den Fachleuten postuliert, daß eine Inhibierung der Rotamaseaktivität der Immunophiline zur Inhibierung der T-Zellenproliferation führt, wodurch die immunsuppressive Wirkung, die immunsuppressive Wirkstoffe wie Cyclosporin A, FK506 und Rapamycin zeigen, ausgelöst wird. Weitere Studien haben gezeigt, daß die Inhibierung der Rotamaseaktivität, von selbst, für eine immunsuppressive Aktivität nicht ausreichend ist. Siehe Schreiber et al. in Science 1990, 250, 556-559. Es wurde gezeigt, daß die Immunophilin-Wirkstoff-Komplexe in ihrer Wirkungsweise mit ternären Proteintargets in Wechselwirkung treten. Siehe Schreiber et al. in: Cell 1991, 66, 807-815. Im Falle von FKBP-FK506 und FKBP-CsA binden die Wirkstoff-Immunophilin-Komplexe an das Enzym Calcineurin, was das T-Zellenrezeptorsignal inhibiert, das zur T-Zellenproliferation führt. In gleicher Weise tritt der Komplex aus Rapamycin und FKBP in Wechselwirkung mit dem RAFT1/FRAP-Protein und inhibiert das Signal vom IL-2-Rezeptor.

Es wurde gefunden, daß Immunophiline in hohen Konzentrationen im Zentralnervensystem vorhanden sind. Immunophiline sind im Zentralnervensystem 10- bis 50mal mehr angereichert als im Immunsystem. In neuralem Gewebe scheinen Immunophiline die

Extension von Neuronenfortsätzen, die Stickoxidsynthese und die Neurotransmitterfreisetzung zu beeinflussen.

Es wurde gefunden, daß picomolare Konzentrationen eines immunsuppressiven Stoffes wie FK506 und Rapamycin das Neuritenwachstum aus PC12-Zellen und sensorischen Nervenzellen, insbesondere Rückenmarkswurzelganglienzellen (DRG) stimulieren. Siehe Lyons et al. in: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, 91, 3191-3195. In Experimenten mit ganzen Tieren wurde gezeigt, daß FK506 die Nervenregeneration nach Gesichtsnervenverletzungen stimuliert und zu einer funktionellen Wiederherstellung bei Tieren mit Ischiasnervenläsionen führt.

Überraschend wurde gefunden, daß Wirkstoffe mit einer hohen Affinität für FKBP potente Rotamaseinhibitoren sind und ausgezeichnete neurotrophe Effekte zeigen. Siehe Lyons et al. Diese Ergebnisse legen die Verwendung von Immunsuppressiva zur Behandlung verschiedener Neuropathien des peripheren Nervensystems und zur Verstärkung des erneuten Neuronenwachstums im Zentralnervensystem (CNS) nahe. Untersuchungen haben gezeigt, daß neurodegenerative Störungen wie die Alzheimer-Krankheit, die Parkinson-Krankheit und amyotrophe Lateralsklerose (ALS) durch einen Verlust oder verminderte Verfügbarkeit einer neurotrophen Substanz, die für eine bestimmte Population von Neuronen spezifisch ist, die von der Störung betroffen sind, auftreten kann.

Es wurden verschiedene neurotrophe Faktoren, die spezifische Neuronenpopulationen im Zentralnervensystem beeinflussen, identifiziert. Es wurde beispielsweise die Hypothese aufgestellt, daß die Alzheimer-Krankheit aus einer Abnahme oder einem Verlust des Nervenwachstumsfaktors (NGF) resultiert. Daher wurde vorgeschlagen, die Alzheimer-Krankheit mit exogenem Nervenwachstumsfaktor oder anderen neurotrophen Proteinen wie dem Wachstumsfaktor des Gehirns (BDNF), dem Wachstumsfak-

tor der Glia, dem ziliaren neurotrophen Faktor und Neurotrophin-3 zu behandeln, um das Überleben degenerierender Neuronpopulationen zu erhöhen.

Eine klinische Anwendung dieser Proteine in verschiedenen Stadien neurologischer Erkrankung ist behindert durch Schwierigkeiten bei der Verabreichung und Bioverfügbarkeit der großen Proteine für Ziele im Nervensystem. Im Gegensatz dazu sind die immunsuppressiven Wirkstoffe mit neurotropher Aktivität relativ klein und zeigen eine ausgezeichnete Bioverfügbarkeit und Spezifität. Wenn sie jedoch chronisch verabreicht werden, zeigen Immunsuppressiva eine Reihe von potentiell schwerwiegenden Nebenwirkungen einschließlich Nephrotoxizität wie Beeinträchtigung der glomerulären Filtration und irreversible interstitielle Fibrose (Kopp et al., 1991, in: J. Am. Soc. Nephrol. 1:162), neurologische Ausfälle wie unwillkürlicher Tremor oder unspezifische zerebrale Angina wie nicht lokalisierte Kopfschmerzen (De Groen et al., 1987, in: N. Engl. J. Med. 317:861) und Bluthochdruck mit den daraus resultierenden Komplikationen (Kahan et al., 1989, in: N. Engl. J. Med. 321:1725).

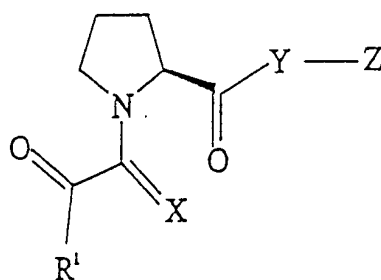
Zur Vermeidung der Nebenwirkungen, die mit der Verwendung der immunsuppressiven Verbindungen verbunden sind, stellt die vorliegende Erfindung nicht immunsuppressive Verbindungen, die FKBP-Rotamaseinhibitoren mit kleinem Molekül enthalten, zur Förderung des Neuronenwachstums und zur Regeneration bei verschiedenen neuropathologischen Situationen zur Verfügung, wo eine Neuronenreparatur erleichtert werden kann, einschließlich der Schädigung von peripheren Nerven durch physische Verletzung oder Krankheitszustände wie Diabetes, physische Schädigung des Zentralnervensystems (Rückenmark und Gehirn), Gehirnschäden in Verbindung mit Schlaganfall und zur Behandlung von neurologischen Störungen in Zusammenhang mit

Neurodegeneration einschließlich der Parkinson-Krankheit, Alzheimer-Krankheit und amyotrophe Lateralsklerose.

Zusammenfassung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Klasse von neurotrophen Verbindungen mit einer Affinität für Immunophiline vom FKBP-Typ. Wenn sie an dieses Protein gebunden sind, sind diese neurotrophen Verbindungen potente Inhibitoren der Enzymaktivität, die mit Immunophilinproteinen verbunden ist, und insbesondere der Enzymaktivität von Rotamase, wodurch eine Regeneration und ein Auswachsen von Neuronen stimuliert wird. Ein Schlüsselmerkmal der Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung ist, daß sie keine erkennbare immunsuppressive Aktivität zusätzlich zu ihrer neurotrophen Aktivität ausüben.

Eine bevorzugte Ausführungsform dieser Erfindung ist eine neurotrophe Verbindung der Formel:



worin

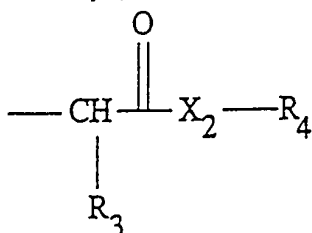
R_1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus $C_1 - C_9$ geradkettigen oder verzweigten Alkyl- oder Alkenylgruppen, die gegebenenfalls substituiert sind mit $C_3 - C_8$ Cycloalkyl, C_3 oder C_5 Cycloalkyl, $C_5 - C_7$ Cycloalkenyl, Ar_1 , wo die Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppen gegebenenfalls substituiert sein können mit $C_1 - C_4$ Alkyl, $C_1 - C_4$ Alkenyl oder Hydroxy,

wo Ar_1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 2-Indolyl, 3-Indolyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Thioazolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-, 3-, 4-Pyridyl und Phenyl mit einem bis drei Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, Hydroxyl, Nitro, Trifluormethyl, $C_1 - C_6$ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl, $C_1 - C_4$ Alkoxy oder $C_1 - C_4$ Alkenyloxy, Phenoxy, Benzyloxy und Amino;

- X ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Sauerstoff, Schwefel, Methylen (CH_2) oder H_2 ;
- Y ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Sauerstoff oder NR_2 , worin R_2 Wasserstoff oder $C_1 - C_6$ Alkyl ist; und
- Z ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus $C_2 - C_6$ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl,

worin die Alkylkette in einer oder mehreren Positionen substituiert ist mit Ar_1 wie es oben definiert ist, $C_3 - C_8$ Cycloalkyl, Cycloalkyl verbunden mit einer geradkettigen oder verzweigten $C_1 - C_6$ Alkyl- oder Alkenylkette und Ar_2 , wo Ar_2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus 2-Indolyl, 3-Indolyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Thiazolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl und Phenyl mit einem bis drei Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, Hydroxyl, Nitro, Trifluormethyl, $C_1 - C_6$ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl, $C_1 - C_4$ Alkoxy oder $C_1 - C_4$ Alkenyloxy, Phenoxy, Benzyloxy und Amino;

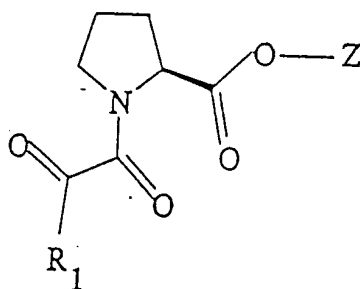
Z auch das Fragment sein kann:



worin

- R_3 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus geradkettigem oder verzweigtem Alkyl $C_1 - C_8$ gegebenenfalls substituiert mit $C_3 - C_8$ Cycloalkyl oder Ar_1 wie oben definiert und unsubstituiertes Ar_1 ;
- X_2 O oder NR_5 ist, wo R_5 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, $C_1 - C_6$ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl;
- R_4 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Benzyl, $C_1 - C_5$ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl und $C_1 - C_5$ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl substituiert mit Phenyl, oder pharmazeutisch akzeptablen Salzen oder Hydraten davon.

Eine andere bevorzugte Ausführungsform dieser Erfindung ist eine neurotrophe Verbindung der Formel:



worin

- R_1 eine $C_1 - C_9$ geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe ist gegebenenfalls substituiert mit $C_3 - C_8$ Cycloalkyl, C_3 oder C_5 Cycloalkyl, $C_5 - C_7$ Cycloalkenyl oder Ar_1 , wo die Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppen gegebenenfalls substituiert sein können mit $C_1 - C_4$ Alkyl, $C_1 - C_4$ Alkenyl oder Hydroxy und wo Ar_1 ausgewählt ist aus der Gruppe beste-

hend aus 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 2-Indolyl, 3-Indolyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Thioazolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl oder Phenyl mit einem bis drei Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, Hydroxyl, Nitro, Trifluormethyl, $C_1 - C_6$ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl, $C_1 - C_4$ Alkoxy oder $C_1 - C_4$ Alkenyloxy, Phenoxy, Benzyloxy und Amino;

Z ein $C_2 - C_6$ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl ist, worin die Alkylkette in einer oder mehreren Positionen substituiert ist mit Ar_1 wie es oben definiert ist, $C_3 - C_8$ Cycloalkyl, Cycloalkyl verbunden mit einer geradkettigen oder verzweigten $C_1 - C_6$ Alkyl- oder Alkenylkette oder Ar_2 , wo Ar_2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus 2-Indolyl, 3-Indolyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Thiazolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl oder Phenyl mit einem bis drei Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, Hydroxyl, Nitro, Trifluormethyl, $C_1 - C_6$ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl, $C_1 - C_4$ Alkoxy oder $C_1 - C_4$ Alkenyloxy, Phenoxy, Benzyloxy und Amino; oder pharmazeutisch akzeptablen Salzen oder Hydraten davon.

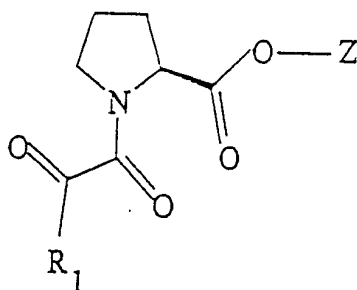
Eine andere bevorzugte Ausführungsform dieser Erfindung ist eine neurotrophe Verbindung mit einer Affinität für Immunophiline vom FKBP-Typ, die die Rotamaseaktivität des Immunophilins inhibiert.

Eine andere bevorzugte Ausführungsform dieser Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung einer neurologischen Störung in einem Tier umfassend das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung mit einer Affinität für Immunophiline vom FKBP-Typ, die die Rotamaseaktivität des Immunophilins inhibiert.

Eine andere bevorzugte Ausführungsform dieser Erfindung ist ein Verfahren zur Förderung der Regeneration und des Wachstums von Neuronen in Säugern umfassend das Verabreichen einer wirksamen Menge einer neurotrophen Verbindung mit einer Affinität für Immunophiline vom FKBP-Typ, die die Rotamaseaktivität des Immunophilins inhibiert, an einen Säuger.

Noch eine andere bevorzugte Ausführungsform dieser Erfindung ist ein Verfahren zur Vermeidung der Neurodegeneration in einem Tier umfassend das Verabreichen einer wirksamen Menge einer neurotrophen Verbindung mit einer Affinität für Immunophiline vom FKBP-Typ, die die Rotamaseaktivität des Immunophilins inhibiert, an ein Tier.

Eine andere bevorzugte Ausführungsform ist eine neurotrophe N-Glyoxylprolylesterverbindung der Formel:



worin

R₁ eine C₁ - C₅ geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe ist gegebenenfalls substituiert mit C₃ bis C₆ Cycloalkyl oder Ar₁, wo Ar₁ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus 2-Furyl, 2-Thienyl oder Phenyl;

~~X ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Sauerstoff und Schwefel;~~

~~Y Sauerstoff ist, und~~

Z ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl ist, worin die Alkylkette in einer oder mehreren Positionen substituiert ist mit Ar_1 wie es oben definiert ist, $C_3 - C_6$ Cycloalkyl, Ar_2 , wo Ar_2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus 2-, 3- oder 4-Pyridyl oder Phenyl mit einem bis drei Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und $C_1 - C_4$ Alkoxy.

Besonders bevorzugte neurotrophe N-Glyoxylprolylesterverbindungen gemäß der obigen Formel sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-prop-2-(E)-enyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-1-ethyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
3-(3-Pyridyl)-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
3-(2-Pyridyl)-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
3-(4-Pyridyl)-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(2-tert-butyl-1,2-dioxoethyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(2-cyclohexylethyl-1,2-dioxoethyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
3-(3-Pyridyl)-1-propyl-(2S)-1-(2-cyclohexylethyl-1,2-dioxoethyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
3-(3-Pyridyl)-1-propyl-(2S)-1-(2-tert-butyl-1,2-dioxoethyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
3,3-Diphenyl-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,

3-(3-Pyridyl)-1-propyl-(2S)-1-(2-cyclohexyl-1,2-dioxoethyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
 3-(3-Pyridyl)-1-propyl-(2S)-N-((2-thienyl)-glyoxyl)-pyrrolidincarboxylat,
 3,3-Diphenyl-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxobutyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
 3,3-Diphenyl-1-propyl-(2S)-1-cyclohexylglyoxyl-2-pyrrolidincarboxylat, und
 3,3-Diphenyl-1-propyl-(2S)-1-(2-thienyl)glyoxyl-2-pyrrolidincarboxylat.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

Figur 1 ist eine Mikrophotographie von Rückenmarksganglien von Hühnern (Küken) behandelt mit verschiedenen Konzentrationen von Beispiel 17 wie es angegeben ist. Figur 1 zeigt, daß Beispiel 17 gemäß der vorliegenden Erfindung das Neuritenwachstum in Kulturen von sensorischen Neuronen stark fördert. Kulturen von Explantaten, die am Embryonntag 9 bis 10 aus Hühnerrückenmarksganglien gewonnen wurden, wurden mit verschiedenen Konzentrationen von Beispiel 17 wie angegeben behandelt. Achtundvierzig Stunden später wurde die Anzahl an Neuriten mit einer Länge über der eines DRG-Explantats quantitativ bestimmt. Die Anzahl an Neuriten, die in unbehandelten DRG exprimiert wurden, wurde von der Neuritenzahl der mit Beispiel 17 behandelten Proben abgezogen, so daß sich das von Beispiel 17 abhängige spezifische Neuritenwachstum ergibt. Es sind Mikroaufnahmen der mit Beispiel 17 behandelten DRG sowie das quantitative dosisabhängige Neuritenwachstum ausgelöst durch Beispiel 17 dargestellt.

Figur 2 ist ein Schaubild, das das quantitative Ausmaß des Neuritenwachstums in Rückenmarkswurzelganglien von Hühnern bei Behandlung mit verschiedenen Konzentrationen an Beispiel 17 zeigt. Figur 2 zeigt, daß Beispiel 17 gemäß der vorliegen-

den Erfindung das Neuritenwachstum in Kulturen von sensorischen Neuronen wirksam fördert. Explantatkulturen isoliert aus Hühnerrückenmarksganglien am Embryonentag 9 bis 10 wurden mit verschiedenen Konzentrationen an Beispiel 17 wie angegeben behandelt. Achtundvierzig Stunden später wurde die Anzahl an Neuriten mit einer Länge über der eines DRG-Explantats quantitativ bestimmt. Die Anzahl an Neuriten, die in unbehandelten DRG exprimiert wurden, wurde von der Neuritenzahl der mit Beispiel 17 behandelten Proben abgezogen, so daß sich das von Beispiel 17 abhängige spezifische Neuritenwachstum ergibt. Es ist das quantitative dosisabhängige Neuritenwachstum ausgelöst durch Beispiel 17 dargestellt.

Figur 3 ist eine Mikroaufnahme von Schnitten des Ischiasnervs von Ratten. Figur 3 zeigt, daß Beispiel 1 der vorliegenden Erfindung die Neuronenregeneration nach Läsionen des Ischiasnervs fördert. Ischiasnerven von 150 g schweren männlichen Sprague-Dawley-Ratten wurden auf Höhe der Hüften gequetscht. Beispiel 1 (30 mg/kg s.c.), Inactive (30 mg/kg s.c.) oder intralipides Vehikel wurden einmal täglich während der nächsten 21 Tage verabreicht. Die Tiere wurden getötet, die Ischiasnerven entfernt und Nervensegmente 2 mm distal zur Quetschstelle herausgeschnitten und mit Holmes-Silberfarbstoff angefärbt (zur Bestimmung der Axonanzahl) und mit Luxol-Blau (zur Bestimmung der Remyelierung). Die Mikroaufnahmen zeigen Schnitte von Ischiasnerven von unbehandelten Ratten, Tiere mit Läsionen und Vehikelbehandlung und mit Beispiel 1 und Inactive behandelten Tieren bei 630facher Vergrößerung, wobei jede Gruppe vier Tiere umfaßt.

Figur 4 ist ein Schaubild der (^3H)-CFT-Bindung pro μg Striatummembranprotein. Figur 4 zeigt, daß Neuroimmunophilinliganden gemäß der vorliegenden Erfindung die Erholung von Dopaminneuronen nach MPTP-Behandlung von Mäusen fördern. CD1-Mäuse (25 g) wurden 5 Tage lang täglich mit 30 mg/kg MPTP

(i.p.) behandelt. Die Tiere wurden ebenfalls täglich mit intralipidem Vehikel, Beispiel 1 (100 mg/kg s.c.) oder Beispiel 17 (40, 20, 10 mg/kg s.c., wie angegeben) gleichzeitig mit dem MPTP und für weitere 5 Tage fortgesetzt behandelt. Nach achtzehn Tagen wurden die Tiere getötet, Striata aus 5 Tieren pro Gruppe zusammengenommen und in ein gewaschenes Membranpräparat überführt. Die Bindung von (3H)-CFT an diese Striatummembranpräparate aus verschiedenen Gruppen wurde quantitativ bestimmt, um die Dopamintransportermengen auf lebenden Nervenenden zu bestimmen. Die Bindung in Gegenwart von 10 μ M unmarkiertem CFT erreichte eine unspezifische Bindung, die von der gesamten Bindung abgezogen wurde, um die spezifische (3H)-CFT-Bindung quantitativ zu ermitteln. Die Bindung wurde auf den Proteingehalt der Striatummembranen aus jeder Versuchsgruppe normalisiert. Koronale und saggitale Gehirnschnitte aus mit MPTP und Wirkstoff behandelten Tieren wurden mit anti-Tyrosinhydroxylase (TH) Ig angefärbt, um die axonalen nigralen Mengen an TH, die für die funktionellen dopaminergen Neuronen indikativ sind, im striären, medialen Vorderhirn quantitativ zu bestimmen.

Figur 5 ist ein Balkendiagramm der (3H)-CFT dargestellt für 200 μ g Membranprotein. Figur 5 zeigt, daß Neuroimmunophilinliganden gemäß der vorliegenden Erfindung die Erholung von Dopaminneuronen nach MPTP-Behandlung von Mäusen gemäß der in Figur 4 beschriebenen Verfahrensweise fördern.

Figur 6 ist eine Mikroaufnahme bei 630facher Vergrößerung von koronalen und saggitalen Gehirnschnitten. Figur 6 zeigt Gehirnschnitte aus mit MPTP und Wirkstoff behandelten Tieren angefärbt mit anti-Tyrosinhydroxylase (TH) Ig zur quantitativen Bestimmung von striatalen TH-Werten, was die funktionalen dopaminergen Neuronen anzeigt.

- Z ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl ist, worin die Alkylkette in einer oder mehreren Positionen substituiert ist mit Ar_1 wie es oben definiert ist, $C_3 - C_6$ Cycloalkyl, Ar_2 , wo Ar_2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus 2-, 3- oder 4-Pyridyl oder Phenyl mit einem bis drei Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und $C_1 - C_4$ Alkoxy.

Die Verbindungen dieser Erfindung existieren in stereoisomeren Formen, entweder Enantiomeren oder Diastereomeren. Die Stereochemie bei Position 1 (Formel 1) ist R oder S, wobei S bevorzugt ist. Im Rahmen der Erfindung eingeschlossen sind Enantiomeren, die racemische Form und Diastereoisomerenmischungen. Enantiomere wie Diastereomere können nach den Fachleuten bekannten Verfahren getrennt werden.

Es ist bekannt, daß Immunophiline wie FKBP bevorzugt Peptidsubstrate erkennen, die Xaa-Pro-Yaa-Gruppierungen enthalten, wobei Xaa und Yaa lipophile Aminosäurereste sind. (Siehe Schreiber et al., 1990, in: J. Org. Chem. 55, 4984-4986; Harrison und Stein, 1990, in: Biochemistry, 29, 3813-3816. Auf diese Weise modifizierte Prolylpeptidomimetische Verbindungen, die lipophile Substituenten tragen, sollten mit hoher Affinität an den hydrophoben Kern der aktiven Stelle von FKBP binden und seine Rotamaseaktivität inhibieren.

Bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung umfassen R_1 -Gruppen, die stereochemisch nicht hinderlich sind in Bezug auf die bekannte Form und Größe des hydrophoben Kerns der aktiven Stelle von FKBP. Auf diese Weise können sehr große und/oder hochsubstituierte R_1 -Gruppen mit weniger Affinität an die aktive Stelle von FKBP binden.

Bevorzugte Verbindungen gemäß der Erfindung umfassen:

- 3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
- 3-Phenyl-1-prop-2-(E)-enyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
- 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
- 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-1-prop-2-(E)-enyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
- 3-(4,5-Methylenedioxyphenyl)-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
- 3-(4,5-Methylenedioxyphenyl)-1-prop-2-(E)-enyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
- 3-Cyclohexyl-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
- 3-Cyclohexyl-1-prop-2-(E)-enyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
- (1R)-1,3-Diphenyl-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
- 3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(1,2-dioxo-2-(2-furanyl))-ethyl-2-pyrrolidincarboxylat,
- 3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(1,2-dioxo-2-(2-thienyl))-ethyl-2-pyrrolidincarboxylat,
- 3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(1,2-dioxo-2-(2-thiazolyl))-ethyl-2-pyrrolidincarboxylat,
- 3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(1,2-dioxo-2-phenyl)-ethyl-2-pyrrolidincarboxylat,
- 3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
- 3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-prop-2-(E)-enyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
- 2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-1-ethyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
- 3-(3-Pyridyl)-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,

3-(2-Pyridyl)-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-
 2-pyrrolidincarboxylat,
 3-(4-Pyridyl)-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-
 2-pyrrolidincarboxylat,
 3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(2-cyclohexyl-1,2-dioxoethyl)-2-
 pyrrolidincarboxylat,
 3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(2-tert-butyl-1,2-dioxoethyl)-2-
 pyrrolidincarboxylat,
 3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(2-cyclohexylethyl-1,2-dioxoethyl)-
 2-pyrrolidincarboxylat,
 3-(3-Pyridyl)-1-propyl-(2S)-1-(2-cyclohexylethyl-1,2-dioxo-
 ethyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
 3-(3-Pyridyl)-1-propyl-(2S)-1-(2-tert-butyl-1,2-dioxoethyl)-
 2-pyrrolidincarboxylat,
 3,3-Diphenyl-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-
 2-pyrrolidincarboxylat,
 3-(3-Pyridyl)-1-propyl-(2S)-1-(2-cyclohexyl-1,2-dioxoethyl)-
 2-pyrrolidincarboxylat,
 3-(3-Pyridyl)-1-propyl-(2S)-N-((2-thienyl)-glyoxyl)-pyrroli-
 dincarboxylat,
 3,3-Diphenyl-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxobutyl)-
 2-pyrrolidincarboxylat,
 3,3-Diphenyl-1-propyl-(2S)-1-cyclohexylglyoxyl-2-pyrrolidin-
 carboxylat,
 3,3-Diphenyl-1-propyl-(2S)-1-(2-thienyl)-glyoxyl-2-pyrroli-
 dincarboxylat.

Besonders bevorzugte neurotrophe N-Glyoxylprolylesterverbindungen sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-
 dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
 3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-prop-2-(E)-enyl-(2S)-1-(3,3-
 dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,

2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-1-ethyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
 3-(3-Pyridyl)-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
 3-(2-Pyridyl)-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
 3-(4-Pyridyl)-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
 3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(2-tert-butyl-1,2-dioxoethyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
 3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(2-cyclohexylethyl-1,2-dioxoethyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
 3-(3-Pyridyl)-1-propyl-(2S)-1-(2-cyclohexylethyl-1,2-dioxoethyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
 3-(3-Pyridyl)-1-propyl-(2S)-1-(2-tert-butyl-1,2-dioxoethyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
 3,3-Diphenyl-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
 3-(3-Pyridyl)-1-propyl-(2S)-1-(2-cyclohexyl-1,2-dioxoethyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
 3-(3-Pyridyl)-1-propyl-(2S)-N-((2-thienyl)-glyoxyl)-pyrrolidincarboxylat,
 3,3-Diphenyl-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxobutyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
 3,3-Diphenyl-1-propyl-(2S)-1-cyclohexylglyoxyl-2-pyrrolidincarboxylat, und
 3,3-Diphenyl-1-propyl-(2S)-1-(2-thienyl)glyoxyl-2-pyrrolidincarboxylat.

Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung können in Form von Salzen verwendet werden, die von anorganischen oder organischen Säuren und Basen abgeleitet sind. Unter solchen Säuresalzen sind die folgenden: Acetat, Adipat, Alginat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat, Bisulfat, Butyrat, Citrat, Camphorat, Camphersulfonat, Cyclopentanpropionat, Digluconat,

Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat, Glucoheptanoat, Glycerophosphat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Lactat, Maleat, Methansulfonat, 2-Naphthalinsulfonat, Nicotinat, Oxalat, Pamoat, Pectinat, Propionat, Succinat, Tartrat, Thiocyanat, Tosylat und Undecanoat. Basensalze umfassen Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze wie Natrium- und Kaliumsalze, Erdalkalimetallsalze wie Calcium- und Magnesiumsalze, Salze mit organischen Basen wie Dicyclohexylaminsalze, N-Methyl-D-glucamin und Salze mit Aminosäuren wie Arginin, Lysin und so weiter. Es können auch die basischen stickstoffhaltigen Gruppen quaternisiert werden mit Verbindungen wie niederen Alkylhalogeniden, beispielsweise Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylchloriden, -bromiden und -iodiden; Dialkylsulfaten wie Dimethyl-, Diethyl-, Dibutyl- und Diamylsulfaten, langkettigen Halogeniden wie Decyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchloriden, -bromiden und -iodiden, Aralkylhalogeniden wie Benzyl- und Phenethylbromiden und anderen. Es werden dabei in Wasser oder Öl lösliche oder dispergierbare Produkte erhalten.

Die neurotrophen Verbindungen gemäß der Erfindung können einem Patienten periodisch verabreicht werden, der sich einer Behandlung wegen neurologischer Störungen oder aus anderen Gründen unterzieht, bei denen es wünschenswert ist, die Regeneration oder das Wachstum von Neuronen zu stimulieren, wie bei verschiedenen Neuropathien des peripheren Nervensystems oder neurologischen Störungen in Zusammenhang mit einer Neurodegeneration. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch an andere Säuger als Menschen verabreicht werden, um verschiedene neurologische Störungen von Säugern zu behandeln.

Die neuen Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung sind potente Inhibitoren der Rotamaseaktivität und besitzen ein

ausgezeichnetes Maß an neurotropher Aktivität. Diese Aktivität ist nützlich bei der Stimulation von geschädigten Neuronen, bei der Förderung der Neuronenregeneration, der Vermeidung einer Neurodegeneration und bei der Behandlung von einigen neurologischen Störungen, von denen bekannt ist, daß sie mit einer neuronalen Degeneration und Neuropathien des peripheren Nervensystems verbunden sind. Die neurologischen Störungen, die behandelt werden können, umfassen ohne darauf beschränkt zu sein: Trigeminalneuralgie, Glossopharyngealneuralgie, Bell-Lähmung, Myasthenia gravis, Muskeldystrophie, amyotrophe Lateralsklerose, progressive Muskelatrophie, progressive bulbäre Muskelatrophie, Bandscheibensyndrome mit Hernien, Rupturen oder Prolapsen, zervikale Spondylosis, Erkrankungen des Plexus, Thoraxsyndrome, Neuropathien des peripheren Nervensystems wie durch Blei, Diaphenylsulfon, Ticks, Porphyrie oder das Gullain-Barré-Syndrom, Alzheimer-Krankheit und Parkinson-Krankheit.

Für diese Zwecke können die erfindungsgemäßen Verbindungen oral, parenteral, durch Sprühhinhalation, äußerlich, rektal, nasal, bukkal, vaginal oder über ein implantiertes Reservoir in Dosisformulierungen, die herkömmliche nicht toxische pharmazeutisch akzeptable Träger, Adjuvantien oder Vehikel enthalten, verabreicht werden. Der hier verwendete Ausdruck parenteral umfaßt subkutane, intravenöse, intramuskuläre, intraperitoneale, intrathekale, intraventrikuläre, intrasternale und intrakraniale Injektions- oder Infusionstechniken.

Damit sie an Zentralnervensystemtargets therapeutisch wirksam sind, sollten die Immunophilin-Wirkstoffkomplexe die Blut-Hirnschranke leicht überschreiten können, wenn sie peripher verabreicht werden. Verbindungen gemäß der Erfindung, die die Blut-Hirnschranke nicht überwinden können, können auf intraventrikulärem Wege wirksam verabreicht werden.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können in Form eines sterilen injizierbaren Präparats vorliegen, zum Beispiel als sterile injizierbare wäßrige oder ölhaltige Suspension. Diese Suspension kann nach den Fachleuten bekannten Techniken formuliert werden, wobei geeignete Dispergier- oder Netzmittel und Suspensionsmittel verwendet werden. Das sterile injizierbare Präparat kann auch eine sterile injizierbare Lösung oder Suspension in einem nicht toxischen parenteral akzeptablen Verdünnungsmittel oder Lösemittel sein, zum Beispiel eine Lösung in 1,3-Butandiol. Unter den akzeptablen Vehikeln und Lösemitteln, die verwendet werden können, sind Wasser, Ringer-Lösung und isotonische Natriumchloridlösung. Außerdem können bekanntermaßen sterile, fixierte Öle als Lösemittel oder Suspensionsmedium verwendet werden. Zu diesem Zweck kann jedes milde fixierte Öl verwendet werden einschließlich synthetischer Mono- oder Diglyceride. Fettsäuren wie Oleinsäure und ihre Glyceridderivate finden Verwendung bei der Herstellung injizierbarer Präparate, Olivenöl oder Castoröl, besonders in ihren polyoxyethylierten Versionen. Diese Öllösungen oder -suspensionen können auch einen langkettigen Alkohol als Verdünnungsmittel oder Dispergiermittel enthalten.

Die Verbindungen können beispielsweise oral in Form von Kapseln oder Tabletten verabreicht werden oder als wäßrige Suspension oder Lösung. Im Falle von Tabletten zur oralen Verwendung werden üblicherweise eingesetzte Träger wie Lactose oder Stärke verwendet. Ebenso werden typischerweise Gleitmittel wie Magnesiumstearat zugesetzt. Zur oralen Verabreichung in Kapselform nützliche Verdünnungsmittel umfassen Lactose und getrocknete Stärke. Wenn zur oralen Verwendung wäßrige Suspensionen erforderlich sind, wird der Wirkstoff mit Emulgatoren und Suspensionsmitteln kombiniert. Wenn es gewünscht ist, können bestimmte Süßungsmittel und/oder Geschmacksstoffe und/oder Farbstoffe zugesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form von Suppositorien zur rektalen Verabreichung des Arzneistoffes verabreicht werden. Diese Zusammensetzungen können durch Mischen des Arzneistoffes mit einem geeigneten nicht reizenden Trägerstoff hergestellt werden, der bei Raumtemperatur fest ist, aber bei rektaler Temperatur flüssig ist und daher im Rektum schmilzt, so daß der Wirkstoff freigegeben wird. Solche Stoffe umfassen Kakaobutter, Bienenwachs und Polyethylenglykole.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch topisch verabreicht werden, insbesondere wenn die zur Behandlung vorgesehenen Bedingungen Bereiche oder Organe betreffen, die für eine äußerliche Anwendung leicht zugänglich sind, wie neurologische Störungen des Auges, der Haut oder des unteren Verdauungstraktes. Geeignete topische Formulierungen werden für jeden dieser Bereiche einfach hergestellt.

Für eine ophthalmische Verabreichung können die Verbindungen als Mikrosuspensionen in isotonischer, pH-regulierter steriler Salzlösung oder, bevorzugt, als Lösungen in isotonischer, pH-regulierter steriler Salzlösung formuliert werden, entweder mit oder ohne einen Konservierungsstoff wie Benzylalkoniumchlorid. Alternativ können für die ophthalmische Verwendungen die Verbindungen in eine Salbengrundlage wie Petrolatum formuliert werden.

Zur äußerlichen Anwendung auf der Haut können die Verbindungen in eine geeignete Salbe formuliert werden, die die Verbindung suspendiert oder gelöst enthält, beispielsweise in einer Mischung mit einer oder mehreren der folgenden Substanzen: Mineralöl, Paraffinöl, Vaseline, Propylenglykol, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen, Emulgierwachs und Wasser. Alternativ können die Verbindungen in eine geeignete Lotion oder Creme formuliert werden, die den Wirkstoff suspendiert oder

gelöst enthält, beispielsweise in einer Mischung mit einer oder mehreren der folgenden Substanzen: Mineralöl, Sorbitanmonostearat, Polysorbat 60, Cetylestearwachs, Cetearylalkohol, 2-Octyldodecanol, Benzylalkohol und Wasser.

Eine äußerliche Anwendung für den unteren Verdauungstrakt kann mit einer rektalen Suppositoriumformulierung erreicht werden (siehe oben) oder in einer geeigneten Klistierformulierung.

Dosishöhen in der Größenordnung von ungefähr 0,1 mg bis ungefähr 10000 mg der Wirkstoffverbindung sind zur Behandlung der obigen Zustände zweckmäßig, wobei bevorzugte Mengen ungefähr 0,1 mg bis ungefähr 1000 mg betragen. Die Menge an Wirkstoff, die mit den Trägersubstanzen kombiniert werden kann, um eine Einzeldosis herzustellen, hängt vom zu behandelnden Patienten und der speziellen Art der Verabreichung ab.

Es ist jedoch selbstverständlich, daß eine spezifische Dosishöhe für einen bestimmten Patienten von einer Reihe von Faktoren abhängt wie der Aktivität des speziellen verwendeten Wirkstoffs, dem Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, Nahrungsgewohnheiten, Verabreichungszeit, Ausscheidungsrate, Wirkstoffkombination und der Schwere der zu behandelnden Krankheit und der Art der Verabreichung.

Die Verbindungen können mit anderen neurotrophen Stoffen verabreicht werden wie dem neurotrophen Wachstumsfaktor (NGF), dem Wachstumsfaktor der Glia, dem Wachstumsfaktor des Gehirns, dem ziliaren neurotrophen Faktor und Neurotrophin-3. Die Dosishöhe anderer neurotropher Wirkstoffe hängt von den zuvor aufgeführten Faktoren ab und der neurotrophen Wirksamkeit der Wirkstoffkombination.

K_i-Testverfahren

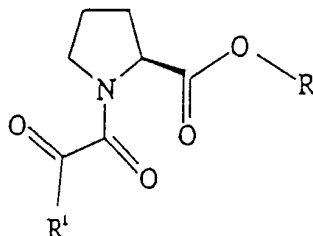
Die Inhibierung der Aktivität von Peptidylprolylisomerase (Rotamase) der erfindungsgemäßen Verbindungen kann nach bekannten Methoden, die in der Literatur beschrieben sind, ermittelt werden (Harding, M.W. et al. in: Nature 341: 758 - 760 (1989); Holt et al. in: J. Am. Chem. Soc. 115: 9923 - 9938). Diese Werte werden als scheinbare K_i-Werte erhalten und sind in Tabelle I dargestellt. Die cis-trans-Isomerisierung einer Alanin-Prolin-Bindung in einem Modellsubstrat, N-Succinyl-Ala-Ala-Pro-Phe-p-Nitroanilid, wird spektrophotometrisch untersucht in einem Chymotrypsin gekoppelten Assay, das para-Nitroanilid aus der trans-Form des Substrats freisetzt. Die Inhibition dieser Reaktion, bedingt durch die Zugabe verschiedener Konzentrationen an Inhibitor, wird bestimmt und die Daten werden als Änderung der Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung als Funktion der Inhibitorkonzentration analysiert, so daß sich scheinbare K_i-Werte ergeben.

In einer Kunststoffkuvette werden 950 µL eiskalter Puffer (25 mM HEPES, pH 7,8, 100 mM NaCl), 10 µL FKBP (2,5 mM in 10 mM Tris-Cl pH 7,5, 100 mM NaCl, 1 mM Dithiothreitol), 25 µL Chymotrypsin (50 mg/ml in 1 mM HCl) und 10 µL Testverbindung bei verschiedenen Konzentrationen in Dimethylsulfoxid zusammengegeben. Die Reaktion wird durch die Zugabe von 5 µL Substrat initiiert (Succinyl-Ala-Phe-Pro-Phe-para-Nitroanilid, 5 mg/mL in 2,35 mM LiCl in Trifluorethanol).

Die Absorption bei 390 nm gegen die Zeit wird 90 s lang unter Verwendung eines Spektrophotometers verfolgt und die Geschwindigkeitskonstanten aus den Aufzeichnungen der Absorption gegen die Zeitdaten bestimmt.

Die Daten aus diesen Experimenten sind in Tabelle I dargestellt.

Tabelle I



No.	R	R'	K _i
1	1,1-dimethylpropyl	3-phenylpropyl	42
2	"	3-phenyl-prop-2-(E)-enyl	125
3	"	3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propyl	200
4	"	3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-prop-2-(E)-enyl	65
5	"	3-(4,5-methylenedioxy)phenylpropyl	170
6	"	3-(4,5-methylenedioxy)phenylprop-2-(E)-enyl	160
7	"	3-cyclohexylpropyl	200
8	"	3-cyclohexylprop-2-(E)-enyl	600
9	"	(1R)-1,3-diphenyl-1-propyl	52
10	2-furanyl	3-phenylpropyl	4000
11	2-thienyl	"	92
12	2-thiazolyl	"	100
13	phenyl	"	1970
14	1,1-dimethylpropyl	3-(2,5-dimethoxy)phenylpropyl	250
15	"	3-(2,5-dimethoxy)phenylprop-2-(E)-enyl	450
16	"	2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethyl	120
17	"	3-(3-pyridyl)propyl	5
18	"	3-(2-pyridyl)propyl	195
19	"	3-(4-pyridyl)propyl	23
20	cyclohexyl	3-phenylpropyl	82
21	tert-butyl	"	95
22	cyclohexylethyl	"	1025
23	cyclohexylethyl	3-(3-pyridyl)propyl	1400
24	tert-butyl	3-(3-pyridyl)propyl	3
25	1,1-dimethylpropyl	3,3-diphenylpropyl	5
26	cyclohexyl	3-(3-pyridyl)propyl	9
27	2-thienyl	3-(3-pyridyl)propyl	1000
28	tert-butyl	3,3-diphenylpropyl	5
29	cyclohexyl	"	20
30	2-thienyl	"	150

In Säugerzellen komplexiert FKBP-12 mit dem Inositoltriphosphatrezeptor (IP_3R) und dem Ryanodinrezeptor (RyR). Es wird angenommen, daß die neurotrophen Verbindungen dieser Erfindung FKBP-12 von diesen Komplexen dissoziieren, was dazu führt, daß der Calciumkanal "leck" wird (Cameron et al., 1995). Calciumströme sind bei Neuritenextensionen beteiligt, so daß der IP_3R -Rezeptor und der Ryanodinrezeptor bei der neurotrophen Wirkung der Wirkstoffe beteiligt sein können. Da die Wirkstoffe an dieselbe Stelle binden wie FKBP-12 wie der IP_3R -Rezeptor, kann man annehmen, daß die Wirkstoffe die Kanäle von FKBP-12 verschieben.

Rückenmarkswurzelganglien von Hühnern (Küken)

Kulturen und Neuritenwachstum

Rückenmarkswurzelganglien wurden aus Hühnerembryos am 10. Tag der Gestation entnommen. Ganze Ganglionexplantate wurden auf mit einer dünnen Schicht Matrigel beschichteten 12-Lochplatten mit Liebovitz L15 plus Glucosemedium versehen mit 2 mM Glutamin und 10 % fetalem Kalbsserum und auch mit einem Gehalt an 10 μM Cytosin- β -D-arabinofuranosid (Ara C) bei 37 °C in einer Atmosphäre von 5 % CO_2 kultiviert. Vierundzwanzig Stunden später wurden die DRG mit verschiedenen Konzentrationen an Nervenwachstumsfaktor, Immunophilinliganden oder Kombinationen von NGF plus Wirkstoffen behandelt. Achtundvierzig Stunden nach der Wirkstoffbehandlung wurden die Ganglien sichtbar gemacht unter Phasenkontrast oder Hoffman-Modulationskontrast mit einem Zeiss Axiovert Inversionsmikroskop. Es wurden Mikroaufnahmen der Explantate aufgenommen und das Neuritenwachstum quantitativ bestimmt. Neuriten, die länger sind als der DRG-Durchmesser wurden als positiv gezählt, wobei die Gesamtzahl der Neuriten pro Versuchsanordnung quantitativ erfaßt wurde. Pro Probenvertiefung wurden drei

bis vier DRG kultiviert und jede Behandlung wurde doppelt durchgeführt.

Die Daten dieser Experimente sind in Tabelle II angegeben. Repräsentative Mikroaufnahmen für Beispiel 17 sind in Figur 1 gezeigt; eine dosisabhängige Kurve für dieses Beispiel ist in Figur 2 angegeben.

Tabelle II

Neuritenwachstum in Küken-DRG

Beispiel Nr.	ED ₅₀ , Neuritenwachstum, nM
1	53
2	105
3	149
4	190
5	10
6	75
10	0,46
11	0,015
14	2
15	0,8
16	0,015
17	0,05
18	30
19	6
20	0,13
21	0,025
22	0,66
23	1100
24	0,014
25	0,50
26	2
27	500
28	0,50
29	10
30	100

Ischiasnervenaxotomie

Sechs Wochen alte männliche Sprague-Dawley-Ratten wurden anästhesiert und der Ischiasnerv freigelegt und auf Höhe der Hüfte mit Pinzetten gequetscht. Testverbindungen oder Vehikel wurden subkutan direkt vor der Läsion und in den folgenden 18 Tagen täglich verabreicht. Teilstücke des Ischiasnervs wurden mit Holmes-Silberfärbung angefärbt, um die Anzahl der Axone quantitativ zu bestimmen, und mit Luxol-Blau, um das Ausmaß der Myelinisation quantitativ zu bestimmen. Achtzehn Tage nach der Läsion zeigte sich eine deutliche Abnahme in der Anzahl der Axone (50 % Abnahme im Vergleich zur Kontrolle ohne Läsion) und im Ausmaß der Myelinisation (90 % Abnahme im Vergleich zur Kontrolle ohne Läsion) in mit dem Vehikel behandelten Tieren.

Die Verabreichung von Beispiel 1 (30 mg/kg, s. c.) direkt vor der Läsion und in den folgenden 18 Tagen täglich führte zu einer deutlichen Regeneration sowohl der Anzahl der Axone (5 % Abnahme, im Vergleich zur Kontrolle ohne Läsion) und dem Ausmaß der Myelinisation (50 % Abnahme im Vergleich zur Kontrolle ohne Läsion) im Vergleich zu mit dem Vehikel behandelten Tieren. Die deutliche Wirksamkeit des Beispiels 1 geht einher mit ihrer starken Aktivität zur Inhibierung der Rotamaseaktivität und zur Stimulierung des Neuritenwachstums in Küken-DRG. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 3 gezeigt. "Sham" bezeichnet Tiere, die Vehikel erhielten, aber keine Läsion hatten; "Vehikel" bezeichnet Tiere, die eine Läsion hatten und nur Vehikel erhielten (d. h. keinen Wirkstoff). Beispiel 1 zeigt eine auffällige Ähnlichkeit zu den "Sham"-Tieren, was die starke neuroregenerative Wirkung dieser Verbindungen in vivo zeigt.

Inactive ist eine Verbindung, die inaktiv ist als FKBP12-Inhibitor. Mit dieser Verbindung behandelte Tiere glichen den Tieren, die Läsionen hatten und mit Vehikel behandelt wurden, was mit den bei Beispiel 1 beobachteten neuroregenerativen Ergebnissen übereinstimmt, die direkt durch die Inhibierung von FKBP12 verursacht sind.

Quantitative Bestimmungen dieser Daten sind in Tabelle III gezeigt.

Tabelle III

Behandlung	Axonanzahl (% Kontrolle)	Myelinwert
Sham	100	100
Läsion		
+ Vehikel (s.c.)	50	10
+ Beisp. 1 (30 mg/kg s.c.)	100	50
+ Inactive (30 mg/kg s.c.)	25	25

MPTP-Modell der Parkinson-Krankheit in Mäusen

MPTP-Läsionen der dopaminergen Neuronen in Mäusen wurde als Tiermodell der Parkinson-Krankheit verwendet. Vier Wochen alte männliche weiße CD1-Mäuse erhielten 5 Tage lang i. p. 30 mg/kg MPTP. Beispiel 17 (10 - 40 mg/kg) oder Vehikel wurden 5 Tage lang s. c. zusammen mit dem MPTP verabreicht, sowie weitere 5 Tage nach Beendigung der MPTP-Behandlung. 18 Tage nach

der MPTP-Behandlung wurden die Tiere getötet und die Striata entnommen und homogenisiert. Es wurde eine (3H)-CFT-Bindung, ein Radioligand für den Dopamintransporter, an die Striatummembran vorgenommen, um die Menge des Dopamintransporters (DAT) nach Läsion und Wirkstoffbehandlung quantitativ zu bestimmen. Es wurde unter Verwendung einer anti-Tyrosinhydroxylase Ig eine Immunoanfärbung an saggitalen und koronalen Gehirnschnitten vorgenommen, um das Überleben und die Erholung der dopaminergen Neuronen quantitativ zu bestimmen. Bei Tieren, die mit MPTP und Vehikel behandelt wurden, wurde im Vergleich zu Tieren ohne Läsionen ein wesentlicher Verlust der funktionalen dopaminergen Endstellen beobachtet. Tiere mit Läsionen, die Beispiel 17 erhielten, zeigten eine fast quantitative Erholung der TH-gefärbten dopaminergen Neuronen.

Die Figuren 4 und 5 zeigen die quantitative Bestimmung der DAT-Werte, während die Figuren 6 - 8 Mikraufnahmen der regenerativen Wirkungen von Beispiel 17 bei diesem Modell zeigen. Figur 4 zeigt eine deutliche Erholung der funktionalen dopaminergen Endstellen, bestimmt durch (3H)-CFT-Bindung, in Bezug auf Tiere, die MPTP erhielten, aber nicht die Guilford-Verbindungen. Figur 5 gibt diese Daten in Form eines Balkendiagramms an. Es wird gezeigt, daß Tiere, die zusätzlich zu MPTP 40 mg/kg Beispiel 17 erhielten, eine mehr als 90 %ige Erholung der (3H)-CFT-Bindung ausbildeten. Wie die Figuren 6 - 8 zeigen, zeigt die Immunoanfärbung auf Tyrosinhydroxylase (ein Marker lebensfähiger dopaminergener Neuronen) im Striatum, den Nigra und dem medialen Vorderhirnbündel eine klare und deutliche Erholung der funktionalen Neuronen bei Tieren, die Beispiel 17 erhielten, im Vergleich zu Tieren, die das läsionierende Mittel, aber keinen Wirkstoff (MPTP/Vehikel) erhielten.

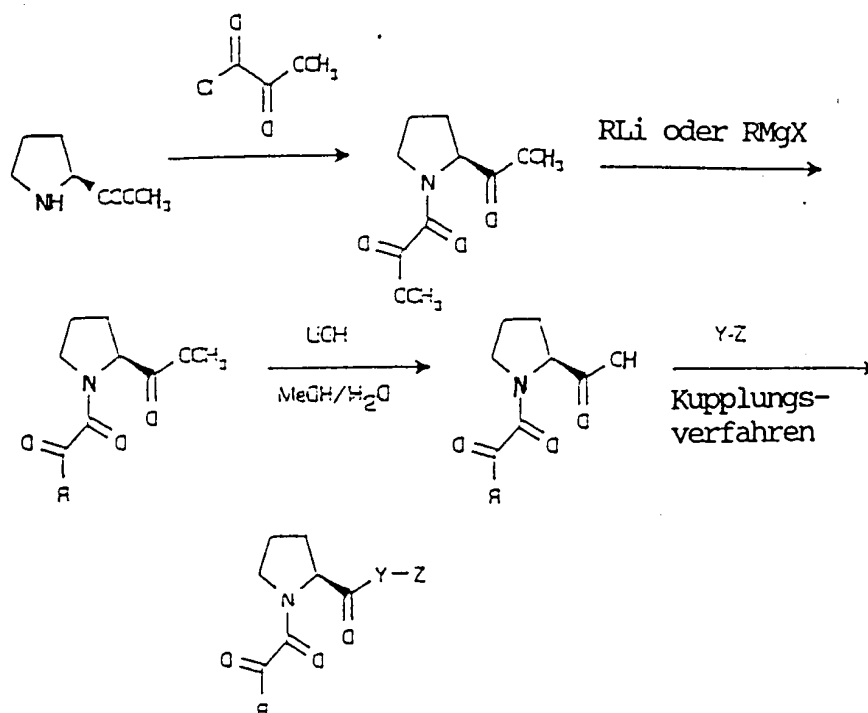
Die folgenden Beispiele erläutern bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung und sind nicht als Einschränkung der Erfin-

ung darauf zu verstehen. Alle Polymermolekulargewichte sind mittlere Durchschnittswerte der Molekulargewichte. Alle Prozentangaben beruhen auf den Gewichtsprozenten des endgültigen Verabreichungssystems oder der hergestellten Formulierung, sofern nichts anderes angegeben ist, und alle ergeben insgesamt gleich 100 Gewichts-%.

Beispiele

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auf eine Reihe von Synthesewegen hergestellt werden, die eingeführte chemische Umsetzungen verwenden. Der allgemeine Weg zu den vorliegenden Verbindungen ist in Schema 1 beschrieben. N-Glyoxylprolinderivate können durch Umsetzen von L-Prolinmethylester mit Methyloxalylchlorid wie in Schema I gezeigt hergestellt werden. Die erhaltenen Oxamate können mit einer Reihe von Kohlenstoffnukleophilen umgesetzt werden, um Zwischenprodukte zu erhalten. Diese Zwischenprodukte werden dann mit einer Reihe von Alkoholen, Amiden oder mit mit Schutzgruppen versehenen Aminosäureresten umgesetzt, um die Propylester und Amide gemäß der Erfindung zu erhalten.

Schema I



Beispiel 1

Synthese von 3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat (Beispiel 1).

Synthese von Methyl-(2S)-1-(1,2-dioxo-2-methoxyethyl)-2-pyrrolidincarboxylat.

Eine Lösung von L-Prolinmethylesterhydrochlorid (3,08 g; 18,60 mmol) in trockenem Methylenchlorid wird auf 0 °C gekühlt und mit Triethylamin (3,92 g; 38,74 mmol; 2,1 eq) behandelt. Nach 15 min Rühren der gebildeten Aufschlämmung unter einer Stickstoffatmosphäre wird eine Lösung von Methyl-oxalylchlorid (3,20 g; 26,12 mmol) in Methylenchlorid (45 mL) tropfenweise zugegeben. Die erhaltene Mischung wird 1,5 h bei 0 °C gerührt. Nach Filtrieren zur Entfernung der Feststoffe wird die organische Phase mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und aufkonzentriert. Der rohe Rückstand wird in einer Silicagelsäule gereinigt, mit 50 % Ethylacetat in Hexan eluiert, so daß 3,52 g (88 %) des Produkts als rötliches Öl erhalten werden. Mischung von cis-trans-Amidrotameren; Daten für das trans-Rotamer werden angegeben. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,93 (dm, 2H); 2,17 (m, 2H); 3,62 (m, 2H); 3,71 (s, 3H); 3,79, 3,84 (s, 3H total); 4,86 (dd, 1H, J = 8,4, 3,3).

Synthese von Methyl-(2S)-1-(1,2-dioxo-3,3-dimethylpentyl)-2-pyrrolidincarboxylat.

Eine Lösung aus Methyl-(2S)-1-(1,2-dioxo-2-methoxyethyl)-2-pyrrolidincarboxylat (2,35 g; 10,90 mmol) in 30 mL Tetrahydrofuran (THF) wird auf -78 °C gekühlt und mit 14,2 mL einer 1,0 M Lösung von 1,1-Dimethylpropylmagnesiumchlorid in THF behandelt. Nach drei Stunden Rühren der erhaltenen homogenen Mischung bei -78 °C wird die Mischung in gesättigtes Ammoniumchlorid (100 mL) gegossen und in Ethylacetat extra-

hiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und aufkonzentriert und das nach Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt auf einer Silicagelsäule gereinigt, wobei mit 25 % Ethylacetat in Hexan eluiert wird, so daß 2,10 g (75 %) des Oxamats als farbloses Öl erhalten werden. ^1H NMR (CDCl_3): d 0,88 (t, 3H); 1,22, 1,26 (s, 3H jeweils); 1,75 (dm, 2H); 1,87 - 2,10 (m, 3H); 2,23 (m, 1H); 3,54 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 4,52 (dm, 1H, $J = 8,4, 3,4$).

Synthese von (2S)-1-(1,2-Dioxo-3,3-dimethylpentyl)-2-pyrrolidincarboxylsäure.

Eine Mischung aus Methyl-(2S)-1-(1,2-dioxo-3,3-dimethylpentyl)-2-pyrrolidincarboxylat (2,10 g; 8,23 mmol), 1 N LiOH (15 mL) und Methanol (50 mL) wurde bei 0 °C 30 min lang gerührt und bei Raumtemperatur über Nacht. Die Mischung wird mit 1 N HCl auf pH 1 angesäuert, mit Wasser verdünnt und in 100 mL Methylenchlorid extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Salzlösung gewaschen und aufkonzentriert, so daß sich 1,73 g (87 %) eines schneeweißen Feststoffs ergeben, der keiner weiteren Reinigung bedarf. ^1H NMR (CDCl_3): d 0,87 (t, 3H); 1,22, 1,25 (s, 3H jeweils); 1,77 (dm, 2H); 2,02 (m, 2H); 2,17 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); 3,53 (dd, 2H, $J = 10,4, 7,3$); 4,55 (dd, 1H, $J = 8,6, 4,1$).

Synthese von 3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat (Beispiel 1).

Eine Mischung aus (2S)-1-(1,2-Dioxo-3,3-dimethylpentyl)-2-pyrrolidincarboxylsäure (600 mg; 2,49 mmol), 3-Phenyl-1-propanol (508 mg; 3,73 mmol), Dicyclohexylcarbodiimid (822 mg; 3,98 mmol), Camphersulfonsäure (190 mg; 0,8 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (100 mg; 0,8 mmol) in Methylenchlorid (20 mL) wird unter einer Stickstoffatmosphäre über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird durch Celit filtriert, um

Feststoffe zu entfernen und in Vakuum aufkonzentriert und das Rohmaterial auf einer Säule gereinigt (25 % Ethylacetat in Hexan), so daß 720 mg (80 %) von Beispiel 1 als farbloses Öl erhalten werden. ^1H NMR (CDCl_3): d 0,84 (t, 3H); 1,19 (s, 3H); 1,23 (s, 3H); 1,70 (dm, 2H); 1,98 (m, 5H); 2,22 (m, 1H); 2,64 (m, 2H); 3,47 (m, 2H); 4,14 (m, 2H); 4,51 (d, 1H); 7,16 (m, 3H); 7,26 (m, 2H).

Das Verfahren von Beispiel 1 wird angewendet, um die folgenden erläuternden Beispiele herzustellen:

Beispiel 2: 3-Phenyl-1-prop-2-(E)-enyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat, 80 %, ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): d 0,86 (t, 3H); 1,21 (s, 3H); 1,25 (s, 3H); 1,54 - 2,10 (m, 5H); 2,10 - 2,37 (m, 1H); 3,52 - 3,55 (m, 2H); 4,56 (dd, 1H, $J = 3,8; 8,9$); 4,78 - 4,83 (m, 2H); 6,27 (m, 1H); 6,67 (dd, 1H, $J = 15,9$); 7,13 - 7,50 (m, 5H).

Beispiel 3: 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat, 61 %, ^1H NMR (CDCl_3): d 0,84 (t, 3H); 1,15 (s, 3H); 1,24 (s, 3H); 1,71 (dm, 2H); 1,98 (m, 5H); 2,24 (m, 1H); 2,63 (m, 2H); 3,51 (t, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 4,14 (m, 2H); 4,52 (m, 1H); 6,36 (s, 2H).

Beispiel 4: 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-1-prop-2-(E)-enyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat, 66 %, ^1H NMR (CDCl_3): d 0,85 (t, 3H); 1,22 (s, 3H); 1,25 (s, 3H); 1,50 - 2,11 (m, 5H); 2,11 - 2,40 (m, 1H); 3,55 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,88 (s, 6H); 4,56 (dd, 1H); 4,81 (m, 2H); 6,22 (m, 1H); 6,58 (d, 1H, $J = 16$); 6,63 (s, 2H).

Beispiel 5: 3-(4,5-Methylenedioxyphenyl)-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat, 82 %, ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): d 0,86 (t, 3H); 1,22 (s, 3H); 1,25 (s,

3H); 1,60 - 2,10 (m, 5H); 3,36 - 3,79 (m, 2H); 4,53 (dd, 1H, $J = 3,8; 8,6$); 4,61 - 4,89 (m, 2H); 5,96 (s, 2H); 6,10 (m, 1H); 6,57 (dd, 1H, $J = 6,2; 15,8$); 6,75 (d, 1H, $J = 8,0$); 6,83 (dd, 1H, $J = 1,3; 8,0$); 6,93 (s, 1H).

Beispiel 6: 3-(4,5-Methylenedioxyphenyl)-1-prop-2-(E)-enyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat, 82 %, ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): d 0,86 (t, 3H); 1,22 (s, 3H); 1,25 (s, 3H); 1,60 - 2,10 (m, 5H); 2,10 - 2,39 (m, 1H); 3,36 - 3,79 (m, 2H); 4,53 (dd, 1H, $J = 3,8; 8,6$); 4,61 - 4,89 (m, 2H); 5,96 (s, 2H); 6,10 (m, 1H); 6,57 (dd, 1H, $J = 6,2; 15,8$); 6,75 (d, 1H, $J = 8,0$); 6,83 (dd, 1H, $J = 1,3; 8,0$); 6,93 (s, 1H).

Beispiel 8: 3-Cyclohexyl-1-prop-2-(E)-enyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat, 92 %, ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): d 0,86 (t, 3H); 1,13 - 1,40 (m + 2 Singlets, 9H total); 1,50 - 1,87 (m, 8H); 1,87 - 2,44 (m, 6H); 3,34 - 3,82 (m, 2H); 4,40 - 4,76 (m, 3H); 5,35 - 5,60 (m, 1H); 5,60 - 5,82 (dd, 1H, $J = 6,5; 16$).

Beispiel 9: (1R)-1,3-Diphenyl-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat, 90 %, ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): d 0,85 (t, 3H); 1,20 (s, 3H); 1,23 (s, 3H); 1,49 - 2,39 (m, 7H); 2,46 - 2,86 (m, 2H); 3,25 - 3,80 (m, 2H); 4,42 - 4,82 (m, 1H); 5,82 (td, 1H, $J = 1,8; 6,7$); 7,05 - 7,21 (m, 3H); 7,21 - 7,46 (m, 7H).

Beispiel 10: 3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(1,2-dioxo-2-(2-furanyl))-ethyl-2-pyrrolidincarboxylat, 99 %, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): d 1,66 - 2,41 (m, 6H); 2,72 (t, 2H, $J = 7,5$); 3,75 (m, 2H); 4,21 (m, 2H); 4,61 (m, 1H); 6,58 (m, 1H); 7,16 - 7,29 (m, 5H); 7,73 (m, 2H).

Beispiel 11: 3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(1,2-dioxo-2-(2-thienyl))-ethyl-2-pyrrolidincarboxylat, 81 %, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): d 1,88 - 2,41 (m, 6H); 2,72 (dm, 2H); 3,72 (m, 2H); 4,05 (m, 1H); 4,22 (m, 1H); 4,64 (m, 1H); 7,13 - 7,29 (m, 6H); 7,75 (dm, 1H); 8,05 (m, 1H).

Beispiel 13: 3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(1,2-dioxo-2-phenyl)-ethyl-2-pyrrolidincarboxylat, 99 %, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): d 1,97 - 2,32 (m, 6H); 2,74 (t, 2H, $J = 7,5$); 3,57 (m, 2H); 4,24 (m, 2H); 4,67 (m, 1H); 6,95 - 7,28 (m, 5H); 7,51 - 7,64 (m, 3H); 8,03 - 8,09 (m, 2H).

Beispiel 14: 3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat, 99 %, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): d 0,87 (t, 3H); 1,22 (s, 3H); 1,26 (s, 3H); 1,69 (m, 2H); 1,96 (m, 5H); 2,24 (m, 1H); 2,68 (m, 2H); 3,55 (m, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 4,17 (m, 2H); 4,53 (d, 1H); 6,72 (m, 3H).

Beispiel 15: 3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-prop-2-(E)-enyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat, 99 %, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): d 0,87 (t, 3H); 1,22 (s, 3H); 1,26 (s, 3H); 1,67 (m, 2H); 1,78 (m, 1H); 2,07 (m, 2H); 2,26 (m, 1H); 3,52 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,54 (m, 1H); 4,81 (m, 2H); 6,29 (dt, 1H, $J = 15,9$); 6,98 (s, 1H).

Beispiel 16: 2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-1-ethyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat, 97 %, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): d 0,84 (t, 3H); 1,15 (s, 3H); 1,24 (s, 3H); 1,71 (dm, 2H); 1,98 (m, 5H); 2,24 (m, 1H); 2,63 (m, 2H); 3,51 (t, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 4,14 (m, 2H); 4,52 (m, 1H); 6,36 (s, 2H).

Beispiel 17: 3-(3-Pyridyl)-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat, 80 %, ^1H NMR (CDCl_3 , 300

MHz): d 0,85 (t, 3H); 1,23; 1,26 (s, 3H, jeweils); 1,63 - 1,89 (m, 2H); 1,90 - 2,30 (m, 4H); 2,30 - 2,50 (m, 1H); 2,72 (t, 2H); 3,53 (m, 2H); 4,19 (m, 2H); 4,53 (m, 1H); 7,22 (m, 1H); 7,53 (dd, 1H); 8,45.

Beispiel 18: 3-(2-Pyridyl)-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat, 88 %, ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): d 0,84 (t, 3H); 1,22; 1,27 (s, 3H, jeweils); 1,68 - 2,32 (m, 8H); 2,88 (t, 2H, $J = 7,5$); 3,52 (m, 2H); 4,20 (m, 2H); 4,51 (m, 1H); 7,09 - 7,19 (m, 2H); 7,59 (m, 1H); 8,53 (d, 1H, $J = 4,9$).

Beispiel 19: 3-(4-Pyridyl)-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat, 91 %, ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): d 6,92 - 6,80 (m, 4H); 6,28 (m, 1H); 5,25 (d, 1H, $J = 5,7$); 4,12 (m, 1H); 4,08 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 3,30 (m, 2H); 2,33 (m, 1H); 1,85 - 1,22 (m, 7H); 1,25 (s, 3H); 1,23 (s, 3H); 0,89 (t, 3H, $J = 7,5$).

Beispiel 20: 3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(2-cyclohexyl-1,2-dioxoethyl)-2-pyrrolidincarboxylat, 91 %, ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): d 1,09 - 1,33 (m, 5H); 1,62 - 2,33 (m, 12H); 2,69 (t, 2H, $J = 7,5$); 3,15 (dm, 1H); 3,68 (m, 2H); 4,16 (m, 2H); 4,53; 4,84 (d, 1H total); 7,19 (m, 3H); 7,29 (m, 2H).

Beispiel 21: 3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(2-tert-butyl-1,2-dioxoethyl)-2-pyrrolidincarboxylat, 92 %, ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): d 1,29 (s, 9H); 1,94 - 2,03 (m, 5H); 2,21 (m, 1H); 2,69 (m, 2H); 3,50 - 3,52 (m, 2H); 4,16 (m, 2H); 4,53 (m, 1H); 7,19 (m, 3H); 7,30 (m, 2H).

Beispiel 22: 3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(2-cyclohexylethyl-1,2-dioxoethyl)-2-pyrrolidincarboxylat, 97 %, ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): d 0,88 (m, 2H); 1,16 (m, 4H); 1,43 - 1,51 (m, 2H); 1,67 (m, 5H); 1,94 - 2,01 (m, 6H); 2,66 - 2,87 (m, 4H); 3,62 -

3,77 (m, 2H); 4,15 (m, 2H); 4,86 (m, 1H); 7,17 - 7,32 (m, 5H).

Beispiel 23: 3-(3-Pyridyl)-1-propyl-(2S)-1-(2-cyclohexyl-ethyl-1,2-dioxoethyl)-2-pyrrolidincarboxylat, 70 %, ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): d 0,87 (m, 2H); 1,16 (m, 4H); 1,49 (m, 2H); 1,68 (m, 4H); 1,95 - 2,32 (m, 7H); 2,71 (m, 2H); 2,85 (m, 2H); 3,63 - 3,78 (m, 2H); 4,19 (m, 2H); 5,30 (m, 1H); 7,23 (m, 1H); 7,53 (m, 1H); 8,46 (m, 2H).

Beispiel 24: 3-(3-Pyridyl)-1-propyl-(2S)-1-(2-tert-butyl-1,2-dioxoethyl)-2-pyrrolidincarboxylat, 83 %, ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): d 1,29 (s, 9H); 1,95 - 2,04 (m, 5H); 2,31 (m, 1H); 2,72 (t, 2H, $J = 7,5$); 3,52 (m, 2H); 4,18 (m, 2H); 4,52 (m, 1H); 7,19 - 7,25 (m, 1H); 7,53 (m, 1H); 8,46 (m, 2H).

Beispiel 25: 3,3-Diphenyl-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat, 99 %, ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): d 0,85 (t, 3H); 1,21; 1,26 (s, 3H jeweils); 1,68 - 2,04 (m, 5H); 2,31 (m, 1H); 2,40 (m, 2H); 3,51 (m, 2H); 4,08 (m, 3H); 4,52 (m, 1H); 7,18 - 7,31 (m, 10H).

Beispiel 26: 3-(3-Pyridyl)-1-propyl-(2S)-1-(2-cyclohexyl-1,2-dioxoethyl)-2-pyrrolidincarboxylat, 88 %, ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): d 1,24 - 1,28 (m, 5H); 1,88 - 2,35 (m, 11H); 2,72 (t, 2H, $J = 7,5$); 3,00 - 3,33 (dm, 1H); 3,69 (m, 2H); 4,19 (m, 2H); 4,55 (m, 1H); 7,20 - 7,24 (m, 1H); 7,53 (m, 1H); 8,47 (m, 2H).

Beispiel 27: 3-(3-Pyridyl)-1-propyl-(2S)-N-((2-thienyl)-glyoxyl)-pyrrolidincarboxylat, 49 %, ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): d 1,81 - 2,39 (m, 6H); 2,72 (dm, 2H); 3,73 (m, 2H); 4,21 (m, 2H); 4,95 (m, 1H); 7,19 (m, 2H); 7,61 (m, 1H); 7,80 (d, 1H); 8,04 (d, 1H); 8,46 (m, 2H).

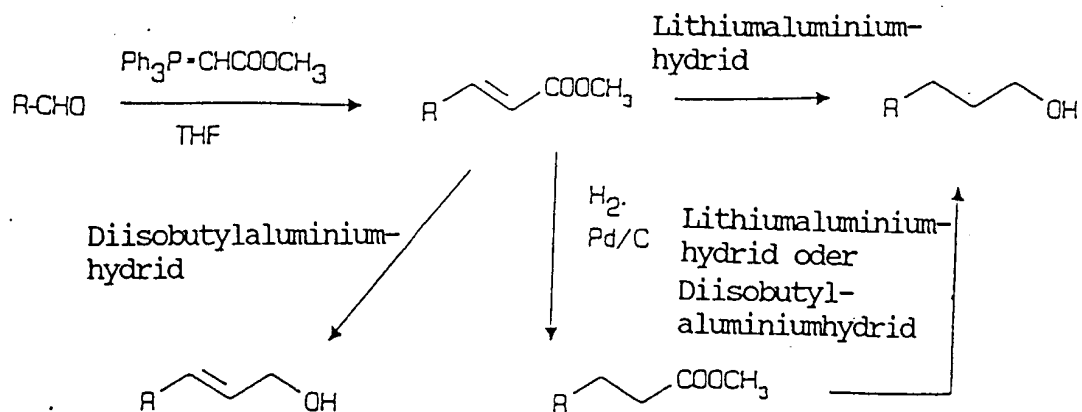
Beispiel 28: 3,3-Diphenyl-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxobutyl)-2-pyrrolidincarboxylat, 99 %, ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): d 1,27 (s, 9H); 1,96 (m, 2H); 2,44 (m, 4H); 3,49 (m, 1H); 3,64 (m, 1H); 4,08 (m, 4H); 4,53 (dd, 1H); 7,24 (m, 10H).

Beispiel 29: 3,3-Diphenyl-1-propyl-(2S)-1-cyclohexylglyoxyl-2-pyrrolidincarboxylat, 91 %, ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): d 1,32 (m, 6H); 1,54 -2,41 (m, 10H); 3,20 (dm, 1H); 3,69 (m, 2H); 4,12 (m, 4H); 4,52 (d, 1H); 7,28 (m, 10H).

Beispiel 30: 3,3-Diphenyl-1-propyl-(2S)-1-(2-thienyl)glyoxyl-2-pyrrolidincarboxylat, 75 %, ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): d 2,04 (m, 3H); 2,26 (m, 2H); 2,48 (m, 1H); 3,70 (m, 2H); 3,82 - 4,18 (m, 3H total); 4,64 (m, 1H); 7,25 (m, 11H); 7,76 (dd, 1H); 8,03 (m, 1H).

Die erforderlichen substituierten Alkohole können nach einer Reihe von den Fachleuten bekannten Verfahren der organischen Synthese erhalten werden. Wie in Schema II beschrieben können Alkyl- oder Arylaldehyde zu Phenylpropanolen durch Umsetzung mit Methyltriphenylphosphoranylideneacetat homologisiert werden, so daß eine Reihe von trans-Cinnamaten erhalten werden; die letzteren können durch Umsetzung mit einem Überschuß an Lithiumaluminiumhydrid zu den gesättigten Alkoholen reduziert werden, oder sequentiell durch Reduktion der Doppelbindung durch katalytische Hydrierung und Reduktion des gesättigten Esters durch geeignete Reduktionsmittel. Alternativ können die trans-Cinnamate zu (E)-Allylalkoholen durch Verwendung von Diisobutylaluminiumhydrid reduziert werden.

Schema II



Längerkettige Alkohole können durch Homologisierung von Benzyl- und höheren Aldehyden hergestellt werden. Alternativ können diese Aldehyde durch Überführung der entsprechenden Phenyllessigsäuren und höheren Säuren und Phenethylalkohol und höheren Alkoholen hergestellt werden.

Allgemeine Verfahrensweise zur Synthese von Acrylestern am Beispiel von Methyl-(3,3,5-trimethoxy)-trans-cinnamat:

Eine Lösung von 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd (5,0 g; 25,48 mmol) und Methyl(triphenylphosphoranylidene)acetat (10,0 g; 29,91 mmol) in Tetrahydrofuran (250 mL) wird über Nacht am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit 200 mL Ethylacetat verdünnt und mit 2 x 200 mL Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum aufkonzentriert. Der rohe Rückstand wird auf einer Silicagelsäule chromatographiert, mit 25 % Ethylacetat in Hexan eluiert, so daß 5,63 g (88 %) des Cinnamats als weißer kristalliner Feststoff erhalten werden, 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): d 3,78 (s, 3H); 3,85 (s,

6H,); 6,32 (d, 1H, J = 16); 6,72 (s, 2H); 7,59 (d, 1H, J = 16).

Allgemeine Verfahrensweise zur Synthese von gesättigten Alkoholen aus Acrylestern. Am Beispiel von 3,4,5-Trimethoxyphenylpropanol.

Eine Lösung von Methyl-(3,3,5-trimethoxy)-trans-cinnamat (1,81 g; 7,17 mmol) in Tetrahydrofuran (30 mL) wird tropfenweise zu einer Lösung von Lithiumaluminiumhydrid (14 mmol) in THF (35 mL) zugegeben, wobei unter einer Argonatmosphäre gerührt wird. Nachdem alles zugegeben ist, wird die Mischung 4 Stunden lang auf 75 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird sie durch sorgfältige Zugabe von 15 mL 2 N NaOH, gefolgt von 50 mL Wasser abgelöscht. Die erhaltene Mischung wird zur Entfernung von Feststoffen durch Celite gefiltert und der Filterkuchen mit Ethylacetat gewaschen. Die vereinigten organischen Fraktionen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet, im Vakuum aufkonzentriert und auf einer Silicagelsäule gereinigt, wobei mit Ethylacetat eluiert wird, so daß 0,86 g (53 %) des Alkohols als klares Öl erhalten werden. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): d 1,23 (br, 1H); 1,87 (m, 2H,); 2,61 (t, 2H, J = 7,1); 3,66 (t, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,83 (s, 6H); 6,40 (s, 2H).

Allgemeine Verfahrensweise zur Synthese von trans-Allylalkoholen aus Acrylestern. Am Beispiel von 3,4,5-Trimethoxyphenylprop-2-(E)-enol.

Eine Lösung von Methyl-3,3,5-trimethoxy-trans-cinnamat (1,35 g; 5,35 mmol) in Toluol (25 mL) wird auf -10 °C gekühlt und mit einer Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol (11,25 mL einer 1,0 M Lösung; 11,25 mmol) behandelt. Die Reaktionsmischung wird 3 h bei 0 °C gerührt und dann mit 3 mL Methanol gefolgt von 1 N HCl gelöscht, bis der pH 1 beträgt. Die Reaktionsmischung wird in Ethylacetat extrahiert und die

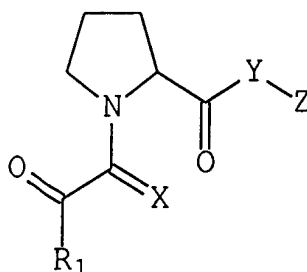
organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und aufkonzentriert. Reinigung auf einer Silicagelsäule und Eluieren mit 25 % Ethylacetat in Hexan ergibt 0,96 g (80 %) eines dicken Öls, ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3): d 3,85 (s, 3H); 3,87 (s, 6H); 4,32 (d, 2H, $J = 5,6$); 6,29 (dt, 1H, $J = 15,8$; 5,7); 6,54 (d, 1H, $J = 15,8$); 6,61 (s, 2H).

Bei der hier beschriebenen Erfindung ist ersichtlich, daß sie auf verschiedene Arten variiert werden kann. Solche Variationen sind nicht als Abweichung vom Geist und vom Rahmen der Erfindung zu betrachten und alle Modifikationen sollen vom Rahmen der folgenden Ansprüche umfaßt sein.

- - - - -

Patentansprüche:

1. Nicht-immunosuppressive Verbindung der Formel:



worin

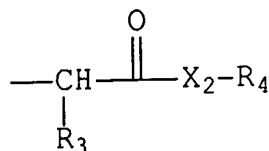
R_1 eine $C_1 - C_9$ geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe ist, gegebenenfalls substituiert mit $C_3 - C_8$ Cycloalkyl, C_3 oder C_5 Cycloalkyl, $C_5 - C_7$ Cycloalkenyl, wobei in den Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppen gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch $C_1 - C_4$ Alkyl, $C_1 - C_4$ Alkenyl oder Hydroxy ersetzt sein können, oder Ar_1 ist, wo Ar_1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 2-Indolyl, 3-Indolyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Thiazolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl oder Phenyl mit einem bis drei Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, Hydroxyl, Nitro, Trifluormethyl, $C_1 - C_6$ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl, $C_1 - C_4$ Alkoxy oder $C_1 - C_4$ Alkenyloxy, Phenoxy, Benzyl-oxy und Amino;

X Sauerstoff, Schwefel, Methylen (CH_2) oder H_2 ist;

Y Sauerstoff oder NR_2 ist, wo R_2 Wasserstoff oder $C_1 - C_6$ Alkyl ist, und

Z ein $C_2 - C_6$ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl, worin die Alkylkette in einer oder mehreren Positionen substituiert ist mit AR_1 , wie es oben definiert ist, $C_3 - C_8$ Cycloalkyl, Cycloalkyl verbunden mit einer $C_1 - C_6$ geradkettigen oder verzweigten Alkyl- oder Alkenylkette oder Ar_2 ist, wo Ar_2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus 2-Indolyl, 3-Indolyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Thiazolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl oder Phenyl mit einem bis drei Substituenten, die un-

abhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, Hydroxyl, Nitro, Trifluormethyl, $C_1 - C_6$ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl, $C_1 - C_4$ Alkoxy oder $C_1 - C_4$ Alkenyloxy, Phenoxy, Benzyloxy und Amino; Z auch das Fragment sein kann:



worin

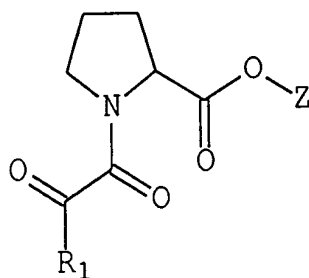
R_3 ausgewählt ist aus geradkettigem oder verzweigtem $C_1 - C_8$ Alkyl gegebenenfalls substituiert mit $C_3 - C_8$ Cycloalkyl oder Ar_1 , das wie oben definiert ist, und unsubstituiertem Ar_1 ;

X_2 O oder NR_5 ist, wo R_5 ausgewählt ist aus Wasserstoff, $C_1 - C_6$ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl;

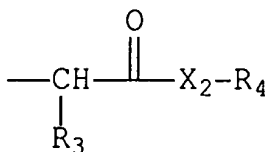
R_4 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Benzyl, $C_1 - C_5$ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl und $C_1 - C_5$ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl substituiert mit Phenyl;

und pharmazeutisch zulässige Salze oder Hydrate hiervon.

2. Nicht-immunosuppressive Verbindung nach Anspruch 1 der Formel:



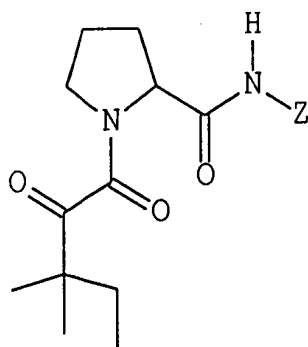
worin Z anders ist als ein Fragment der Formel



und X_2 , R_1 , R_3 und R_4 wie in Anspruch 1 definiert sind.

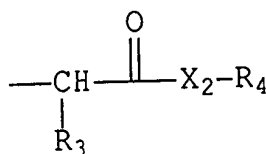
3. Nicht-immunosuppressive Verbindung nach Anspruch 2, worin R_1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus einer geradkettigen oder verzweigten Alkylkette, 2-Cyclohexyl, 4-Cyclohexyl, 2-Furanyl, 2-Thienyl, 2-Thiazolyl und 4-Hydroxybutyl.

4. Nicht-immunosuppressive Verbindung nach Anspruch 1 der Formel:



worin

Z ein Fragment der Formel ist:



worin

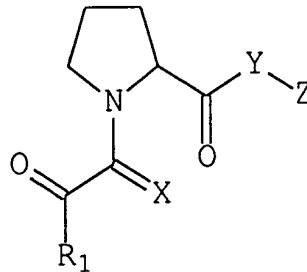
R_3 ausgewählt ist aus geradkettigem oder verzweigtem $C_1 - C_8$ Alkyl gegebenenfalls substituiert mit $C_3 - C_8$ Cycloalkyl oder Ar_1 , das wie oben definiert ist, und unsubstituiertem Ar_1 ;

X_2 O oder NR_5 ist, wo R_5 ausgewählt ist aus Wasserstoff, $C_1 - C_6$ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl;

R_4 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Benzyl, $C_1 - C_5$ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl und $C_1 - C_5$ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl substituiert mit Phenyl;

oder pharmazeutisch zulässige Salze oder Hydrate hiervon.

5. Nicht-immunosuppressive N-Glyoxylprolylesterverbindung der Formel:



worin

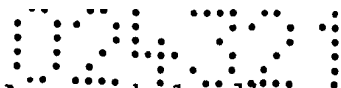
R_1 eine $C_1 - C_9$ geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe ist, gegebenenfalls substituiert mit $C_3 - C_8$ Cycloalkyl oder eine Gruppe ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 2-Furyl, 2-Thienyl oder Phenyl;

X ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Sauerstoff und Schwefel;

Y Sauerstoff ist und

Z ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl ist, worin die Alkylkette in einer oder mehreren Positionen substituiert ist mit AR_1 , $C_3 - C_8$ Cycloalkyl oder AR_2 , wo Ar_1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 2-Indolyl, 3-Indolyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Thiazolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl oder Phenyl mit einem bis drei Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, Hydroxyl, Nitro, Trifluormethyl, $C_1 - C_6$ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl, $C_1 - C_4$ Alkoxy oder $C_1 - C_4$ Alkenyloxy, Phenoxy, Benzyl-oxy und Amino und wo Ar_2 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 2-, 3- oder 4-Pyridyl oder Phenyl mit einem bis drei Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und $C_1 - C_4$ Alkoxy, oder pharmazeutisch zulässige Salze oder Hydrate hiervon.

6. Nicht-immunosuppressive Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin Z und R_1 lipophile Gruppen sind.



7. Nicht-immunosuppressive Verbindung nach Anspruch 1, die ausgewählt ist aus der Gruppe von:

- 3-(3-Pyridyl)-1-propyl (2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
- 3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
- 3-Phenyl-1-prop-2-(E)-enyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
- 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
- 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-1-prop-2-(E)-enyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
- 3-(4,5-dichlorphenyl)-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
- 3-(4,5-dichlorphenyl)-1-prop-2-(E)-enyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
- 3-(4,5-Methylenedioxyphenyl)-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
- 3-(4,5-Methylenedioxyphenyl)-1-prop-2-(E)-enyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
- 3-Cyclohexyl-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
- 3-Cyclohexyl-1-prop-2-(E)-enyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
- (1R)-1,3-Diphenyl-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
- (1R)-1,3-Diphenyl-1-prop-2-(E)-enyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
- (1R)-1-Cyclohexyl-3-phenyl-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
- (1R)-1-Cyclohexyl-3-phenyl-1-prop-2-(E)-enyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
- (1R)-1-(4,5-Dichlorphenyl)-3-phenyl-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
- 3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(1,2-dioxo-2-cyclohexyl)ethyl-2-pyrrolidincarboxylat,
- 3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(1,2-dioxo-4-cyclohexyl)butyl-2-pyrrolidincarboxylat,
- 3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(1,2-dioxo-2-(2-furanyl))-ethyl-2-pyrrolidincarboxylat,

3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(1,2-dioxo-2-(thienyl))-ethyl-2-pyrrolidincarboxylat,
 3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(1,2-dioxo-2-(2-thiazolyl))-ethyl-2-pyrrolidincarboxylat,
 3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(1,2-dioxo-2-phenyl)-ethyl-2-pyrrolidincarboxylat,
 1,7-Diphenyl-4-heptyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
 3-Phenyl-1-propyl(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxo-4-hydroxybutyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
 3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxamid,
 1-[1-(3,3-Dimethyl-1,2-dioxopentyl)-L-prolin]-L-phenyl-alaninethylester,
 1-[1-(3,3-Dimethyl-1,2-dioxopentyl)-L-prolin]-L-leucin-ethyl-ester,
 1-[1-(3,3-Dimethyl-1,2-dioxopentyl)-L-prolin]-L-phenyl-glycinethylester,
 1-[1-(3,3-Dimethyl-1,2-dioxopentyl)-L-prolin]-L-phenyl-alaninphenylester,
 1-[1-(3,3-Dimethyl-1,2-dioxopentyl)-L-prolin]-L-phenyl-alaninbenzylester, und
 1-[1-(3,3-Dimethyl-1,2-dioxopentyl)-L-prolin]-L-isoleucinethylester.

8. Nicht-immunosuppressive N-Glyoxylprolylesterverbindung nach Anspruch 5, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-propyl (2S)-1-(3,3,dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat;
 3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-prop-2-(E)-enyl (2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat;
 3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-1-ethyl (2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat;
 3-(3-Pyridyl)-1-propyl (2S)-1-(2-tert-butyl-1,2-dioxoethyl)-2-pyrrolidincarboxylat;
 3-Phenyl-1-propyl (2S)-1-(2-cyclohexylethyl-1,2-dioxoethyl)-2-pyrrolidincarboxylat;
 3-(3-Pyridyl)-1-propyl (2S)-1-(2-cyclohexylethyl-1,2-dioxoethyl)-2-pyrrolidincarboxylat;



3-(3-Pyridyl)-1-propyl (2S)-1-(2-tert-butyl-1,2-dioxoethyl)-2-pyrrolidincarboxylat;

3,3-Diphenyl-1-propyl (2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat;

3-(3-Pyridyl)-1-propyl (2S)-1-(2-cyclohexyl-1,2-dioxoethyl)-2-pyrrolidincarboxylat;

3-(3-Pyridyl)-1-propyl (2S)-N-([2-thienyl]glyoxyl)pyrrolidincarboxylat;

3,3-Diphenyl-1-propyl (2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxobutyl)-2-pyrrolidincarboxylat;

3,3-Diphenyl-1-propyl (2S)-1-cyclohexylglyoxyl-2-pyrrolidincarboxylat; und

3,3-Diphenyl-1-propyl (2S)-1-(2-thienyl)glyoxyl-2-pyrrolidincarboxylat.

9. Nicht-immunosuppressive Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, die eine Affinität für Immunophiline vom FKBP-Typ hat.

10. Nicht-immunosuppressive Verbindung nach Anspruch 9, worin das Immunophilin vom FKBP-Typ FKBP-12 ist.

11. Nicht-immunosuppressive Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, die fähig ist, die Rotamaseaktivität zu inhibieren.

12. Nicht-immunosuppressive Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die neurotroph ist.

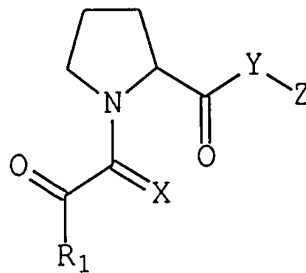
13. Nicht-immunosuppressive Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Verwendung in der Medizin.

14. Nicht-immunosuppressive Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Verwendung in Verbindung mit einer neurologischen Störung.

15. Pharmazeutische Masse umfassend eine Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche und einen pharmazeutisch zulässigen Träger.

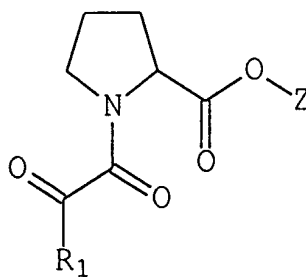
16. Pharmazeutische Masse nach Anspruch 15, umfassend eine neurologisch wirksame Menge einer nicht-immunosuppressiven Ver-

bindung und einen einen pharmazeutisch zulässigen Träger, worin die nicht-immunosuppressive Verbindung die Formel aufweist:



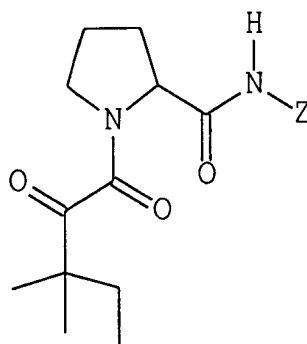
worin R_1 , X, Y und Z wie in Anspruch 1 definiert sind.

17. Pharmazeutische Masse nach Anspruch 15, umfassend eine neurologisch wirksame Menge einer nicht-immunosuppressiven Verbindung und einen pharmazeutisch zulässigen Träger, worin die nicht-immunosuppressive Verbindung die Formel aufweist:



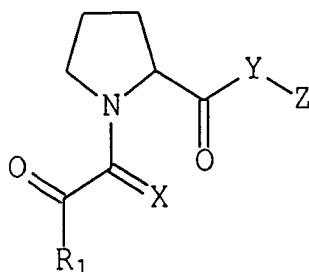
und Z und R_1 wie in Anspruch 1 definiert sind.

18. Pharmazeutische Masse nach Anspruch 15, umfassend eine neurologisch wirksame Menge einer nicht-immunosuppressiven Verbindung und einen einen pharmazeutisch zulässigen Träger, worin die nicht-immunosuppressive Verbindung die Formel aufweist:



und Z wie in Anspruch 4 definiert ist.

19. Pharmazeutische Masse nach Anspruch 15, umfassend eine neurologisch wirksame Menge einer nicht-immunosuppressiven Verbindung und einen pharmazeutisch zulässigen Träger, worin die nicht-immunosuppressive N-Glyoxylprolylverbindung die Formel aufweist:



worin R_1 , X, Y und Z wie in Anspruch 5 definiert sind.

20. Pharmazeutische Masse nach einem der Ansprüche 15 bis 19 zur Stimulierung des Nervenwachstums und Regenerierung, zur Behandlung einer neurologischen Störung oder zur Prevention von Neurodegeneration.

21. Pharmazeutische Masse nach Anspruch 20 zur Stimulierung des Wachstums geschädigter peripherer Nerven.

22. Pharmazeutische Masse nach Anspruch 20, wobei die neurologische Störung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus peripheren Neuropathien, neurologischen Neuropathien in Verbindung mit einer Neurodegeneration, Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit und amyotropher Lateralsklerose.

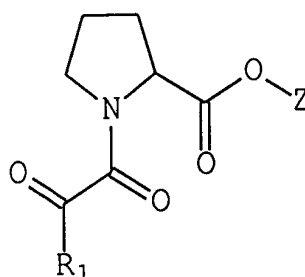
23. Verfahren zur Herstellung der nicht-immunosuppressiven Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, umfassend die Umsetzung des entsprechenden L-Prolinmethylesters mit dem entsprechenden Methyloxalylchlorid.

24. Verfahren nach Anspruch 23, worin die nicht-immunosuppressive Verbindung ein N-Glyoxylprolinderivat, wie in Anspruch 5 definiert, ist.

25. Verfahren nach Anspruch 23 oder 24 umfassend ferner die Bildung einer Zwischenverbindung durch Umsetzung des Produktes nach Anspruch 23 oder 24 mit einem nukleophilen Kohlenstoff.

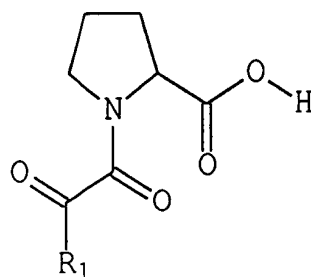
26. Verfahren nach Anspruch 25 umfassend weiters die Umsetzung der Zwischenverbindung mit einem Alkohol, Amid oder einem geschützten Aminosäurerest.

27. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 26, worin die Zwischenverbindung die Formel hat:



worin R_1 wie in Anspruch 1 definiert ist und Z H bedeutet.

28. Verfahren zur Herstellung der nicht-immunosuppressiven Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, umfassend die Kuppelung einer Verbindung der Formel Y-Z mit einer Verbindung der Formel:



worin R_1 , X, Y und Z wie in Anspruch 1 definiert sind.

29. Nicht-immunosuppressive Verbindung im wesentlichen wie oben beschrieben.

30. Pharmazeutische Masse im wesentlichen wie oben beschrieben.

31. Verfahren im wesentlichen wie oben beschrieben.

$\frac{1}{3}$

10 pM Beispiel 17



FIG. 1 B

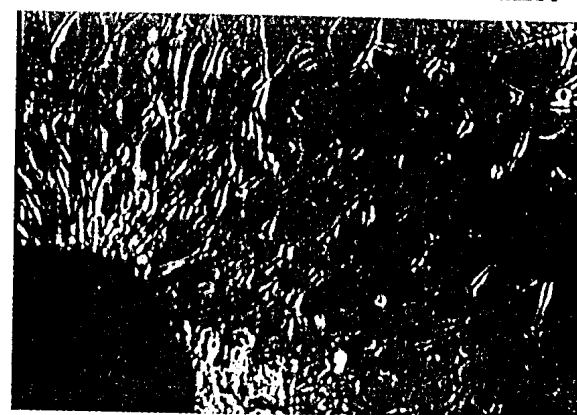


FIG. 1D

10 nM Beispiel 17

FIG. 2

Wirkung von Beispiel 17 auf Neuritenwachstum

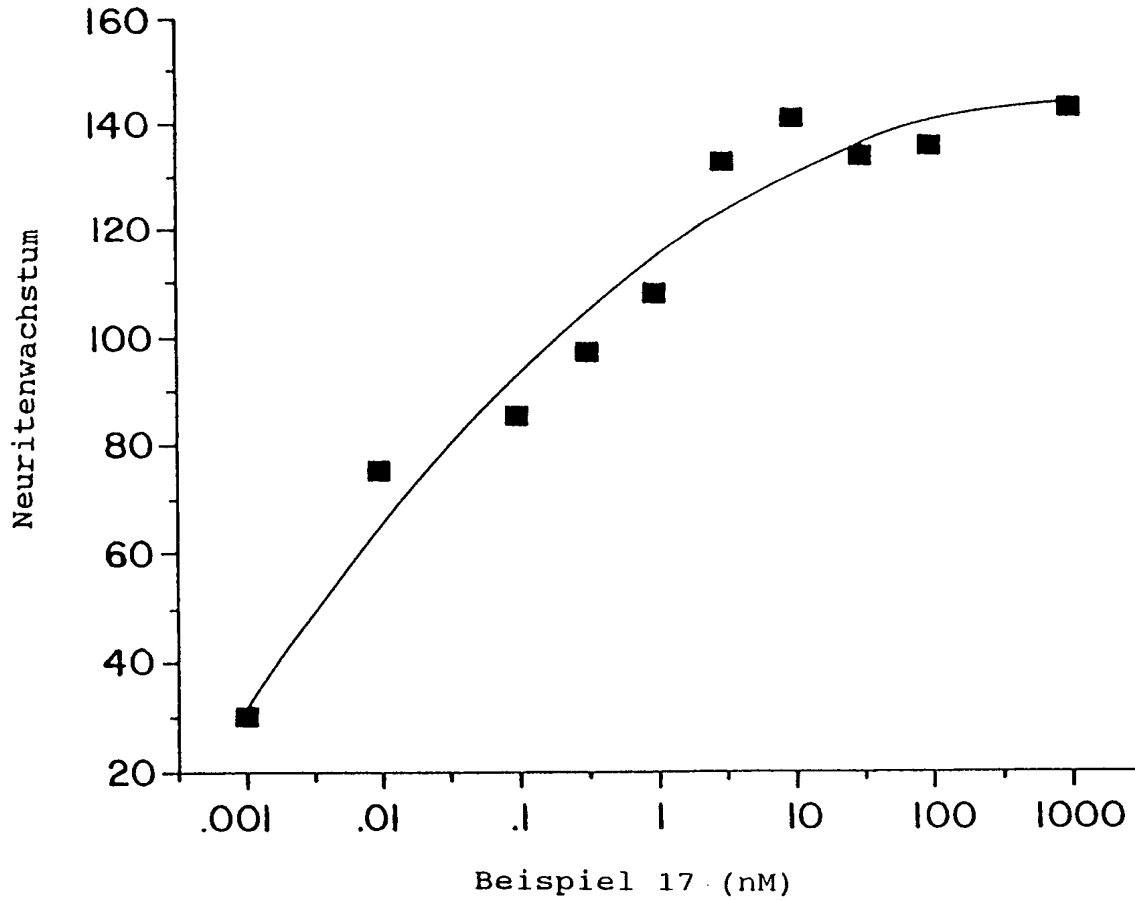


FIG.3A

Sham

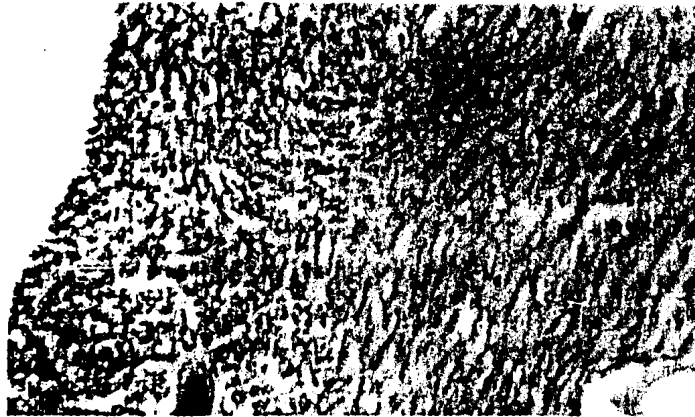
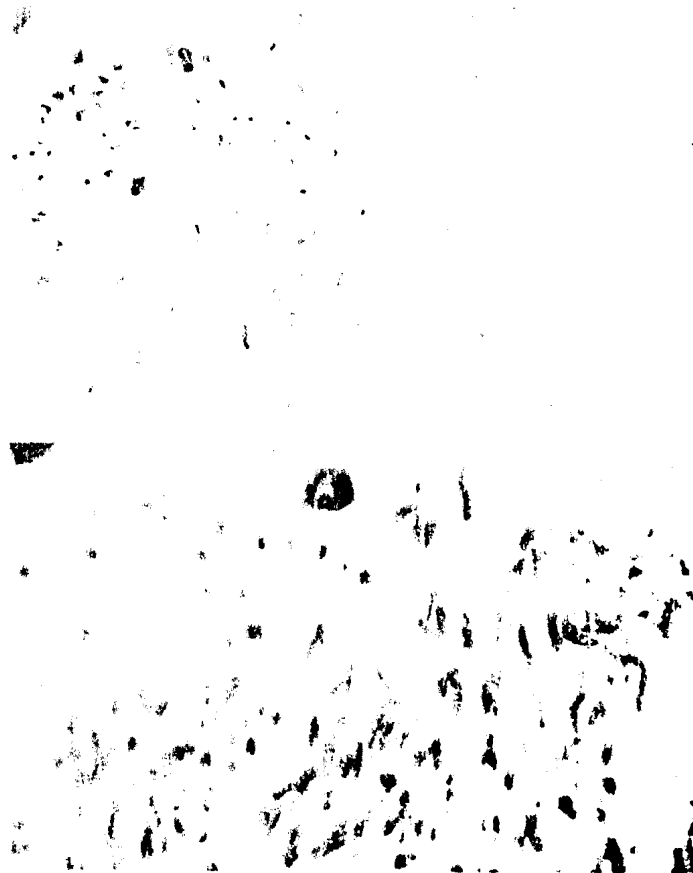


FIG.3B

Vehikel



Beispiel 1

FIG.3C



Inactive

FIG.3D



CFT-Bindung an Striatummembranen von MPTP-behandelten Mäusen

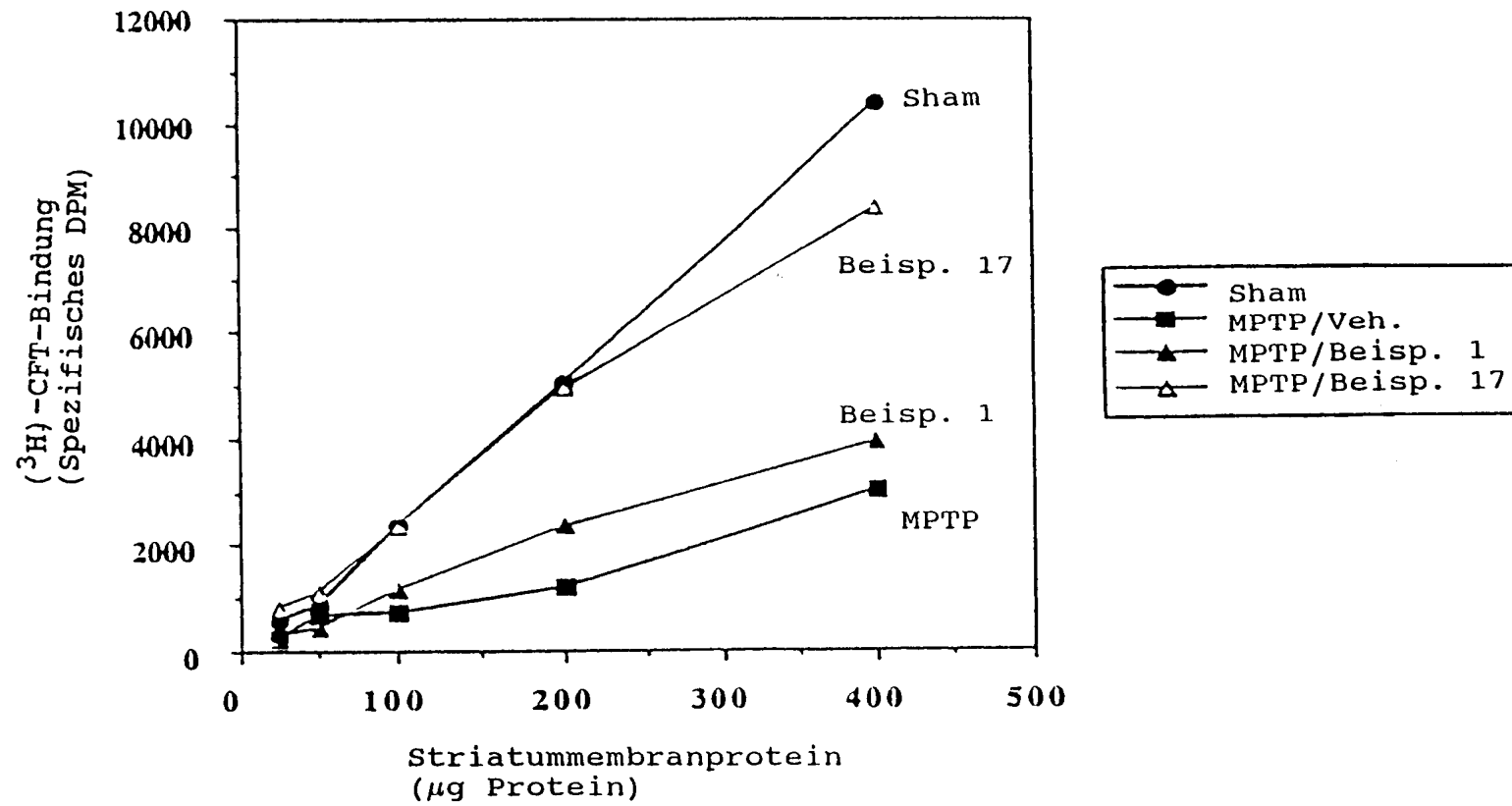
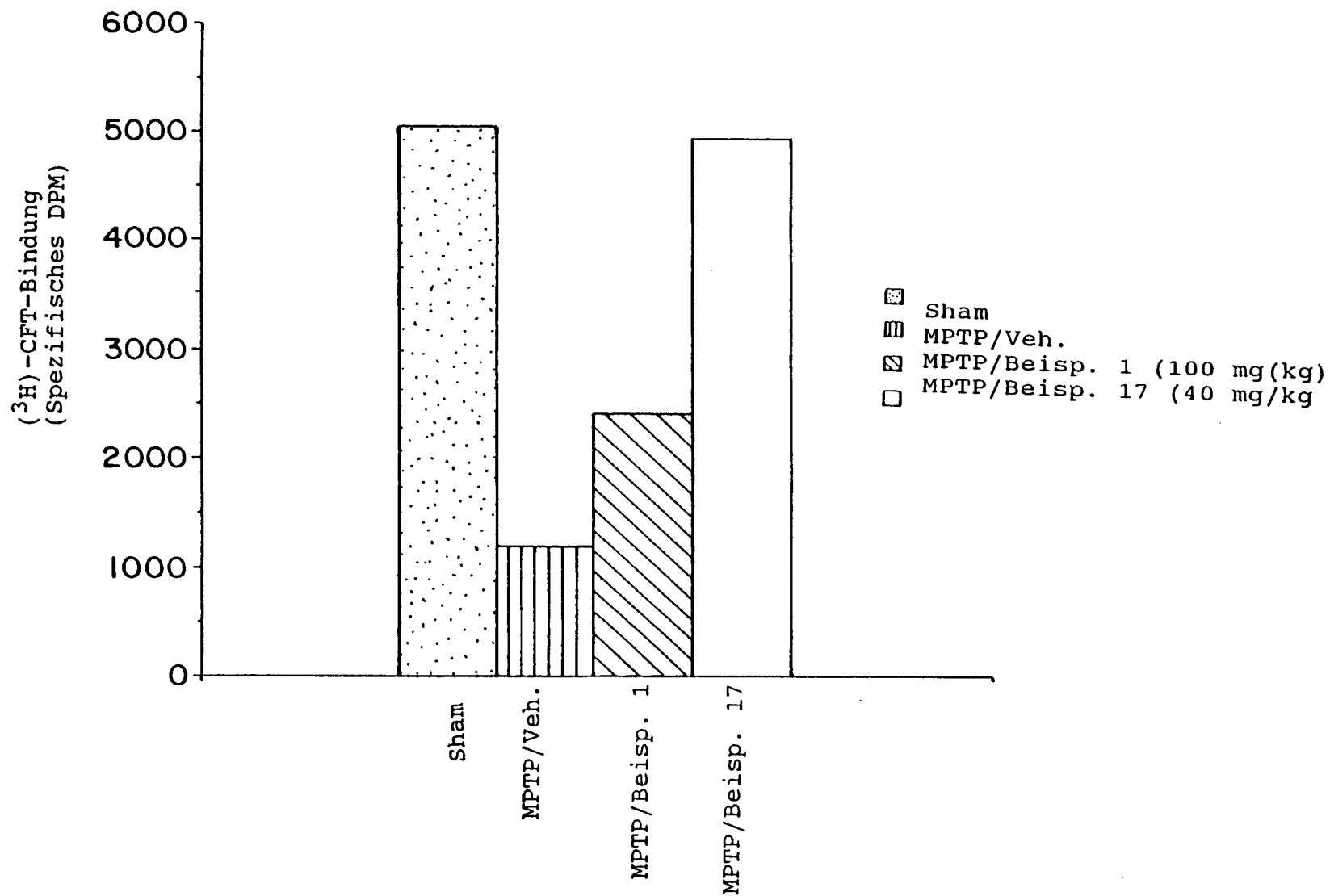


FIG.4



FIG.5

CFT-Bindung an Striatummembranen von MPTP-behandelten Mäusen
200 µg Membranprotein



TH-Immunanfärbung im Striatum

Veh/Veh

MPTP/Veh

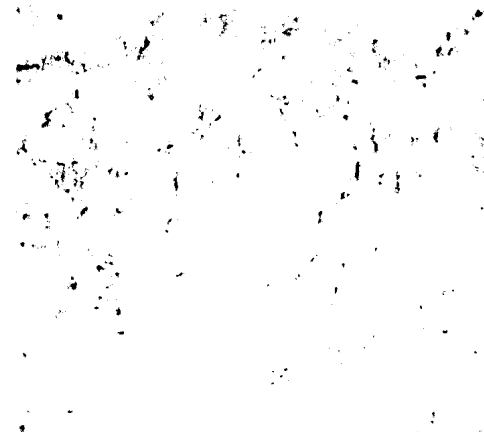
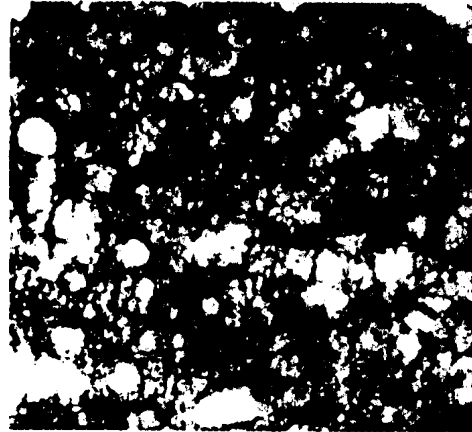
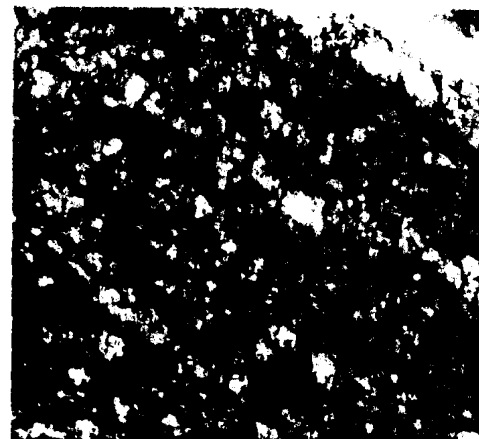
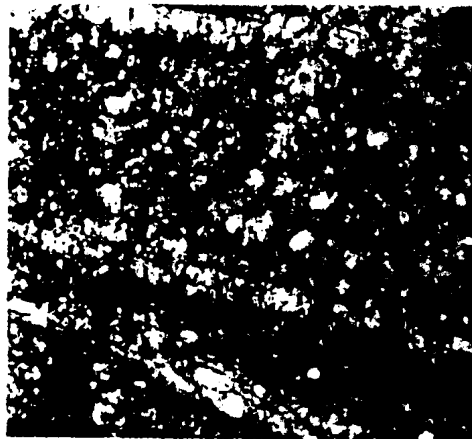


FIG.6A

FIG.6B



MPTP/40 mg/kg Beispiel 17

MPTP/20 mg/kg Beispiel 17

MPTP/10 mg/kg Beispiel 17

FIG.6C

FIG.6D

FIG.6E

630X



TH-Immunanfärbung in Zellkörpern

Veh/Veh

MPTP/Veh

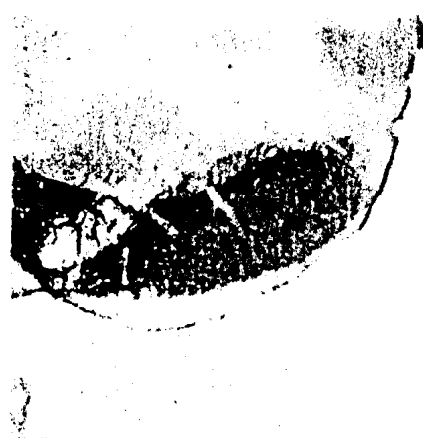
FIG.7A



FIG.7B



MPTP/40 Beispiel 17



MPTP/20 Beispiel 17



MPTP/10 Beispiel 17

FIG.7C

FIG.7D

FIG.7E

50X



TH-Immunanfärbung der medialen Vorderhirnbündelaxone

Sham

MPTP/Veh

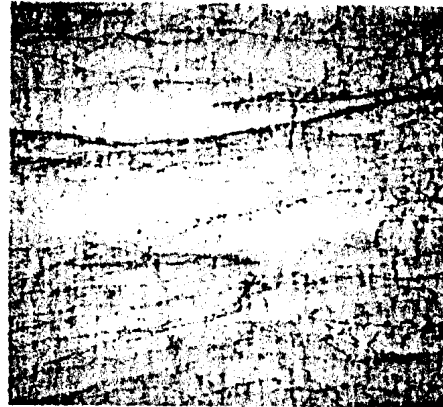


FIG.8A

FIG.8B



MPTP/40 Beispiel 17



MPTP/20 Beispiel 17



MPTP/10 Beispiel 17

FIG.8C

FIG.8D

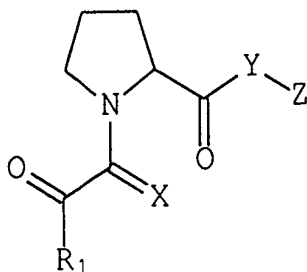
FIG.8E

400X



(Neue) Patentansprüche 1 und 5:

1. Nicht-immunsuppressive Verbindung der Formel:



worin

R₁ eine C₁ - C₉ geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe ist, gegebenenfalls substituiert mit C₃ - C₈ Cycloalkyl, C₃ oder C₅ Cycloalkyl, C₅ - C₇ Cycloalkenyl, wobei in den Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppen gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch C₁ - C₄ Alkyl, C₁ - C₄ Alkenyl oder Hydroxy ersetzt sein können, oder Ar₁ ist, wobei Ar₁ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 2-Indolyl, 3-Indolyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Thiazolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl oder Phenyl mit einem bis drei Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, Hydroxyl, Nitro, Trifluormethyl, C₁ - C₆ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl, C₁ - C₄ Alkoxy oder C₁ - C₄ Alkenyloxy, Phenoxy, Benzyl-oxy und Amino;

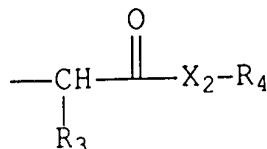
X Sauerstoff oder Schwefel ist;

Y Sauerstoff oder NR₂ ist, wobei R₂ Wasserstoff oder C₁ - C₆ Alkyl ist, und

Z ein C₂ - C₆ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl, worin die Alkyl- oder Alkenylkette in einer oder mehreren Positionen substituiert ist mit AR₁, wie es oben definiert ist, C₃ - C₈ Cycloalkyl, Cycloalkyl verbunden mit einer C₁ - C₆ geradkettigen oder verzweigten Alkyl- oder Alkenylkette oder Ar₂ ist, wobei Ar₂ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus 2-Indolyl, 3-Indolyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Thiazolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl oder Phenyl mit einem bis drei

Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, Hydroxyl, Nitro, Trifluormethyl, C₁ - C₆ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl, C₁- C₄ Alkoxy oder C₁ - C₄ Alkenyloxy, Phenoxy, Benzyloxy und Amino;

Z auch das Fragment der Formel sein kann:



worin

R₃ ausgewählt ist aus geradkettigem oder verzweigtem C₁- C₈ Alkyl gegebenenfalls substituiert mit C₃ - C₈ Cycloalkyl oder Ar₁, das wie oben definiert ist, und unsubstituiertem Ar₁;

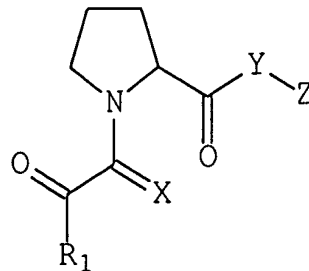
X₂ O oder NR₅ ist, wobei R₅ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁ - C₆ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl;

R₄ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Benzyl, C₁ - C₅ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl und C₁ - C₅ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl substituiert mit Phenyl;

und pharmazeutisch zulässige Salze oder Hydrate hiervon.

und X₂, R₁, R₃ und R₄ wie in Anspruch 1 definiert sind.

5. Nicht-immunsuppressive N-Glyoxylprolylesterverbindung der Formel:



worin

R_1 eine $C_1 - C_5$ geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe ist, gegebenenfalls substituiert mit $C_3 - C_6$ Cycloalkyl, oder eine Gruppe ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 2-Furyl, 2-Thienyl oder Phenyl;

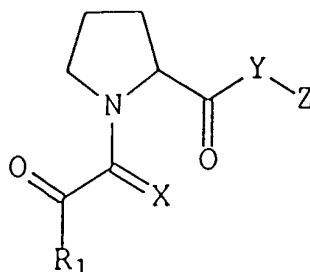
X ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Sauerstoff und Schwefel;

Y Sauerstoff ist und

Z ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl ist, worin die Alkyl- oder Alkenylkette in einer oder mehreren Positionen substituiert ist mit Ar_1 , $C_3 - C_6$ Cycloalkyl oder Ar_2 , wobei Ar_1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 2-Indolyl, 3-Indolyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Thiazolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl oder Phenyl mit einem bis drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, Hydroxyl, Nitro, Trifluormethyl, $C_1 - C_6$ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl, $C_1 - C_4$ Alkoxy oder $C_1 - C_4$ Alkenyloxy, Phenoxy, Benzyloxy und Amino, und wobei Ar_2 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 2-, 3- oder 4-Pyridyl oder Phenyl mit einem bis drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und $C_1 - C_4$ Alkoxy, oder pharmazeutisch zulässige Salze oder Hydrate hiervon.

Patentansprüche:

1. Nicht-immunosuppressive Verbindung der Formel:



worin

R₁ eine C₁ - C₉ geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe ist, gegebenenfalls substituiert mit C₃ - C₈ Cycloalkyl, C₃ oder C₅ Cycloalkyl, C₅ - C₇ Cycloalkenyl, wobei in den Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppen gegebenenfalls ein oder mehrere Wasserstoffatome durch C₁ - C₄ Alkyl, C₁ - C₄ Alkenyl oder Hydroxy ersetzt sein können, oder Ar₁ ist, wo Ar₁ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 2-Indolyl, 3-Indolyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Thiazolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl oder Phenyl mit einem bis drei Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, Hydroxyl, Nitro, Trifluormethyl, C₁ - C₆ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl, C₁ - C₄ Alkoxy oder C₁ - C₄ Alkenyloxy, Phenoxy, Benzyl-oxy und Amino;

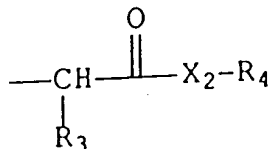
X Sauerstoff, Schwefel, Methylen (CH₂) oder H₂ ist;

Y Sauerstoff oder NR₂ ist, wo R₂ Wasserstoff oder C₁ - C₆ Alkyl ist, und

Z ein C₂ - C₆ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl, worin die Alkylkette in einer oder mehreren Positionen substituiert ist mit AR₁, wie es oben definiert ist, C₃ - C₈ Cycloalkyl, Cycloalkyl verbunden mit einer C₁ - C₆ geradkettigen oder verzweigten Alkyl- oder Alkenylkette oder Ar₂ ist, wo Ar₂ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus 2-Indolyl, 3-Indolyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Thiazolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl oder Phenyl mit einem bis drei Substituenten, die un-

NACHGEREICHT

abhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, Hydroxyl, Nitro, Trifluormethyl, C₁ - C₆ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl, C₁ - C₄ Alkoxy oder C₁ - C₄ Alkenyloxy, Phenoxy, Benzyloxy und Amino; Z auch das Fragment sein kann:



worin

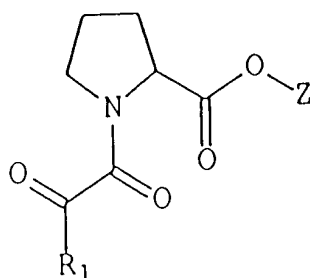
R₃ ausgewählt ist aus geradkettigem oder verzweigtem C₁ - C₈ Alkyl gegebenenfalls substituiert mit C₃ - C₈ Cycloalkyl oder Ar₁, das wie oben definiert ist, und unsubstituiertem Ar₁;

X₂ O oder NR₅ ist, wo R₅ ausgewählt ist aus Wasserstoff, C₁ - C₆ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl;

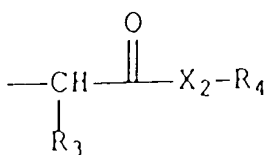
R₄ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Benzyl, C₁ - C₅ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl und C₁ - C₅ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl substituiert mit Phenyl;

und pharmazeutisch zulässige Salze oder Hydrate hiervon.

2. Nicht-immunosuppressive Verbindung nach Anspruch 1 der Formel:



worin Z anders ist als ein Fragment der Formel

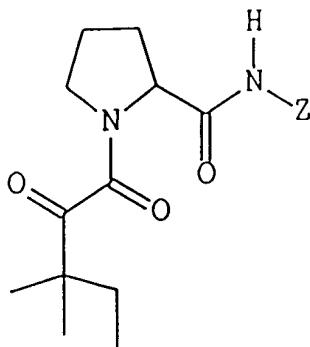


und X₂, R₁, R₃ und R₄ wie in Anspruch 1 definiert sind.

NACHGEREICHT

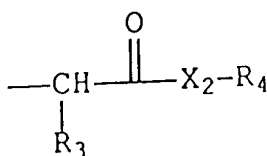
3. Nicht-immunosuppressive Verbindung nach Anspruch 2, worin R_1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus einer geradkettigen oder verzweigten Alkylkette, 2-Cyclohexyl, 4-Cyclohexyl, 2-Furanyl, 2-Thienyl, 2-Thiazolyl und 4-Hydroxybutyl.

4. Nicht-immunosuppressive Verbindung nach Anspruch 1 der Formel:



worin

Z ein Fragment der Formel ist:



worin

R_3 ausgewählt ist aus geradkettigem oder verzweigtem C_1 - C_8 Alkyl gegebenenfalls substituiert mit C_3 - C_8 Cycloalkyl oder Ar_1 , das wie oben definiert ist, und unsubstituiertem Ar_1 ;

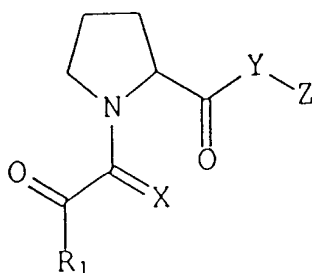
X_2 O oder NR_5 ist, wo R_5 ausgewählt ist aus Wasserstoff, C_1 - C_6 geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl;

R_4 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Phenyl, Benzyl, C_1 - C_5 geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl und C_1 - C_5 geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl substituiert mit Phenyl;

oder pharmazeutisch zulässige Salze oder Hydrate hiervon.

NACHGEREICHT

5. Nicht-immunosuppressive N-Glyoxylprolylesterverbindung der Formel:



worin

R_1 eine $C_1 - C_5$ geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe ist, gegebenenfalls substituiert mit $C_3 - C_6$ Cycloalkyl oder eine Gruppe ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 2-Furyl, 2-Thienyl oder Phenyl;

X ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Sauerstoff und Schwefel;

Y Sauerstoff ist und

Z ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl ist, worin die Alkylkette in einer oder mehreren Positionen substituiert ist mit Ar_1 , $C_3 - C_6$ Cycloalkyl oder Ar_2 , wo Ar_1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 2-Indolyl, 3-Indolyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Thiazolyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl oder Phenyl mit einem bis drei Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Halogen, Hydroxyl, Nitro, Trifluormethyl, $C_1 - C_6$ geradkettigem oder verzweigtem Alkyl oder Alkenyl, $C_1 - C_4$ Alkoxy oder $C_1 - C_4$ Alkenyloxy, Phenoxy, Benzyl-oxy und Amino und wo Ar_2 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 2-, 3- oder 4-Pyridyl oder Phenyl mit einem bis drei Substituenten, die unabhängig ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und $C_1 - C_4$ Alkoxy, oder pharmazeutisch zulässige Salze oder Hydrate hiervon.

6. Nicht-immunosuppressive Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin Z und R_1 lipophile Gruppen sind.



7. Nicht-immunosuppressive Verbindung nach Anspruch 1, die ausgewählt ist aus der Gruppe von:

3-(3-Pyridyl)-1-propyl (2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat, *neu*
3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
3-Phenyl-1-prop-2-(E)-enyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-1-prop-2-(E)-enyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
3-(4,5-dichlorphenyl)-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
3-(4,5-dichlorphenyl)-1-prop-2-(E)-enyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
3-(4,5-Methylenedioxyphenyl)-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
3-(4,5-Methylenedioxyphenyl)-1-prop-2-(E)-enyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
3-Cyclohexyl-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
3-Cyclohexyl-1-prop-2-(E)-enyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
(1R)-1,3-Diphenyl-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
(1R)-1,3-Diphenyl-1-prop-2-(E)-enyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
(1R)-1-Cyclohexyl-3-phenyl-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
(1R)-1-Cyclohexyl-3-phenyl-1-prop-2-(E)-enyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
(1R)-1-(4,5-Dichlorphenyl)-3-phenyl-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(1,2-dioxo-2-cyclohexyl)ethyl-2-pyrrolidincarboxylat,
3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(1,2-dioxo-4-cyclohexyl)butyl-2-pyrrolidincarboxylat,
3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(1,2-dioxo-2-(2-furanyl))-ethyl-2-pyrrolidincarboxylat,

NACHGEREICHT

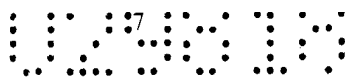


3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(1,2-dioxo-2-(thienyl))-ethyl-2-pyrrolidincarboxylat,
3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(1,2-dioxo-2-(2-thiazolyl))-ethyl-2-pyrrolidincarboxylat,
3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(1,2-dioxo-2-phenyl)-ethyl-2-pyrrolidincarboxylat,
1,7-Diphenyl-4-heptyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
3-Phenyl-1-propyl(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxo-4-hydroxybutyl)-2-pyrrolidincarboxylat,
3-Phenyl-1-propyl-(2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxamid,
1-[1-(3,3-Dimethyl-1,2-dioxopentyl)-L-prolin]-L-phenyl-alaninethylester,
1-[1-(3,3-Dimethyl-1,2-dioxopentyl)-L-prolin]-L-leucin-ethyl-ester,
1-[1-(3,3-Dimethyl-1,2-dioxopentyl)-L-prolin]-L-phenyl-glycinethylester,
1-[1-(3,3-Dimethyl-1,2-dioxopentyl)-L-prolin]-L-phenyl-alaninphenylester,
1-[1-(3,3-Dimethyl-1,2-dioxopentyl)-L-prolin]-L-phenyl-alaninbenzylester, und
1-[1-(3,3-Dimethyl-1,2-dioxopentyl)-L-prolin]-L-isoleucinethylester.

8. Nicht-immunosuppressive N-Glyoxylprolylesterverbindung nach Anspruch 5, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus:

3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-propyl (2S)-1-(3,3,dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat;
3-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1-prop-2-(E)-enyl (2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat;
3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-1-ethyl (2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat;
3-(3-Pyridyl)-1-propyl (2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat;
3-(2-Pyridyl)-1-propyl (2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat;

NACHGEREICHT



3-(4-Pyridyl)-1-propyl (2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat;
3-Phenyl-1-propyl (2S)-1-(2-tert-butyl-1,2-dioxoethyl)-2-pyrrolidincarboxylat;
3-Phenyl-1-propyl (2S)-1-(2-cyclohexyl-1,2-dioxoethyl)-2-pyrrolidincarboxylat;
3-(3-Pyridyl)-1-propyl (2S)-1-(2-cyclohexylethyl-1,2-dioxoethyl)-2-pyrrolidincarboxylat;
3-(3-Pyridyl)-1-propyl (2S)-1-(2-tert-butyl-1,2-dioxoethyl)-2-pyrrolidincarboxylat;
3,3-Diphenyl-1-propyl (2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxopentyl)-2-pyrrolidincarboxylat;
3-(3-Pyridyl)-1-propyl (2S)-1-(2-cyclohexyl-1,2-dioxoethyl)-2-pyrrolidincarboxylat;
3-(3-Pyridyl)-1-propyl (2S)-N-([2-thienyl]glyoxyl)pyrrolidincarboxylat;
3,3-Diphenyl-1-propyl (2S)-1-(3,3-dimethyl-1,2-dioxobutyl)-2-pyrrolidincarboxylat;
3,3-Diphenyl)-1-propyl (2S)-1-cyclohexylglyoxyl-2-pyrrolidincarboxylat; und
3,3-Diphenyl-1-propyl (2S)-1-(2-thienyl)glyoxyl-2-pyrrolidincarboxylat.

9. Nicht-immunosuppressive Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, die eine Affinität für Immunophiline vom FKBP-Typ hat.

10. Nicht-immunosuppressive Verbindung nach Anspruch 9, worin das Immunophilin vom FKBP-Typ FKBP-12 ist.

11. Nicht-immunosuppressive Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, die fähig ist, die Rotamaseaktivität zu inhibieren.

12. Nicht-immunosuppressive Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die neurotroph ist.

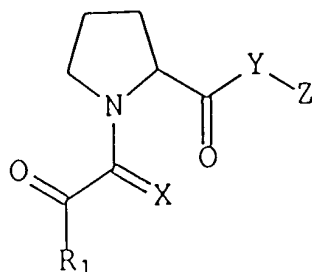
13. Nicht-immunosuppressive Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Verwendung in der Medizin.

NACHGEREICHT

14. Nicht-immunosuppressive Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Verwendung in Verbindung mit einer neurologischen Störung.

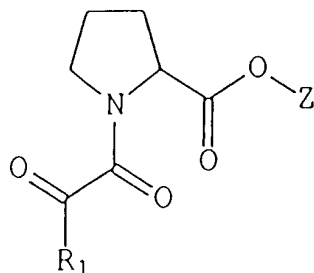
15. Pharmazeutische Masse umfassend eine Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche und einen pharmazeutisch zulässigen Träger.

16. Pharmazeutische Masse nach Anspruch 15, umfassend eine neurologisch wirksame Menge einer nicht-immunosuppressiven Verbindung und einen pharmazeutisch zulässigen Träger, worin die nicht-immunosuppressive Verbindung die Formel aufweist:



worin R_1 , X, Y und Z wie in Anspruch 1 definiert sind.

17. Pharmazeutische Masse nach Anspruch 15, umfassend eine neurologisch wirksame Menge einer nicht-immunosuppressiven Verbindung und einen pharmazeutisch zulässigen Träger, worin die nicht-immunosuppressive Verbindung die Formel aufweist:

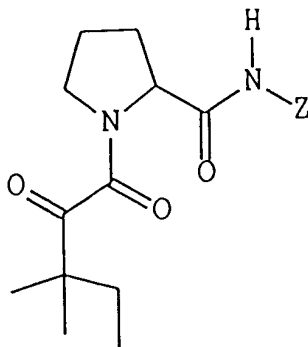


und Z und R_1 wie in Anspruch 1 definiert sind.

NACHGEREICHT

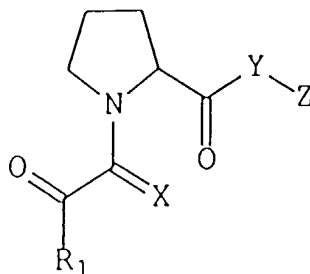
000000

18. Pharmazeutische Masse nach Anspruch 15, umfassend eine neurologisch wirksame Menge einer nicht-immunosuppressiven Verbindung und einen pharmazeutisch zulässigen Träger, worin die nicht-immunosuppressive Verbindung die Formel aufweist:



und Z wie in Anspruch 4 definiert ist.

19. Pharmazeutische Masse nach Anspruch 15, umfassend eine neurologisch wirksame Menge einer nicht-immunosuppressiven N-Glyoxylprolylverbindung und einen pharmazeutisch zulässigen Träger, worin die nicht-immunosuppressive N-Glyoxylprolylverbindung die Formel aufweist:



worin R_1 , X, Y und Z wie in Anspruch 5 definiert sind.

20. Pharmazeutische Masse nach einem der Ansprüche 15 bis 19 zur Stimulierung des Nervenwachstums und Regenerierung, zur Behandlung einer neurologischen Störung oder zur Prevention von Neurodegeneration.

21. Pharmazeutische Masse nach Anspruch 20 zur Stimulierung des Wachstums geschädigter peripherer Nerven.

NACHGEREICHT

22. Pharmazeutische Masse nach Anspruch 20, wobei die neurologische Störung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus peripheren Neuropathien, neurologischen Neuropathien in Verbindung mit einer Neurodegeneration, Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit und amyotropher Lateralsklerose.

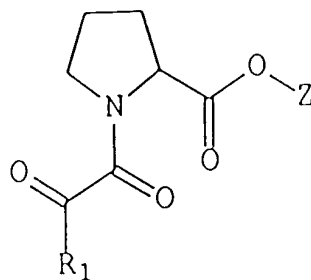
23. Verfahren zur Herstellung der nicht-immunosuppressiven Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, umfassend die Umsetzung des entsprechenden L-Prolinmethylesters mit dem entsprechenden Methyloxalylchlorid.

24. Verfahren nach Anspruch 23, worin die nicht-immunosuppressive Verbindung ein N-Glyoxylprolinderivat, wie in Anspruch 5 definiert, ist.

25. Verfahren nach Anspruch 23 oder 24 umfassend ferner die Bildung einer Zwischenverbindung durch Umsetzung des Produktes nach Anspruch 23 oder 24 mit einem nukleophilen Kohlenstoff.

26. Verfahren nach Anspruch 25 umfassend weiters die Umsetzung der Zwischenverbindung mit einem Alkohol, Amid oder einem geschützten Aminosäurerest.

27. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 26, worin die Zwischenverbindung die Formel hat:

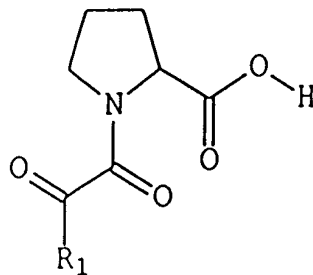


worin R_1 wie in Anspruch 1 definiert ist und Z H bedeutet.

28. Verfahren zur Herstellung der nicht-immunosuppressiven Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, umfassend die Kuppelung einer Verbindung der Formel Y-Z mit einer Verbindung der Formel:

NACHGEREICHT

029819



worin R_1 , Y und Z wie in Anspruch 1 definiert sind.

29. Nicht-immunosuppressive Verbindung im wesentlichen wie oben beschrieben.

30. Pharmazeutische Masse im wesentlichen wie oben beschrieben.

31. Verfahren im wesentlichen wie oben beschrieben.

NACHGEREICHT



Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß IPC ⁷ : C07D 207/16, A61K 31/40		
Recherchierte Prüfstoff (Klassifikation): C07D		
Konsultierte Online-Datenbank:		
Dieser Recherchenbericht wurde zu den am 18. Oktober 2000 eingereichten Ansprüchen erstellt.		
Kategorie ¹⁾	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
X	WO 9200278 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 9. Jänner 1992 (09.01.1992) <i>Ansprüche, Tabelle 1, Beispiele</i> --	1-31
X	WO 9407858 A1 ((VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 14. April 1994 (14.04.1994) <i>Ansprüche, Tabelle 1, Beispiele</i> --	1-31
PX	US 5516797 A (Armistead et al.) 14. Mai 1996 (14.05.1996) <i>das ganze Dokument</i> --	1-31
X	WO 9716190 A1 (GUILFORD PHARMACEUTICALS INC.) 9. Mai 1997 (09.05.1997) <i>das ganze Dokument</i> --	1-31
X	US 533993 A (Armistead et al.) 19. Juli 1994 (19.07.1994) <i>das ganze Dokument</i> --	1-31
Datum der Beendigung der Recherche: 27. Juli 2005 ☒ Fortsetzung siehe Folgeblatt Prüfer(in): Dr. SLABY		
¹⁾ Kategorien der angeführten Dokumente: X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung : der Anmeldungsgegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden. Y Veröffentlichung von Bedeutung : der Anmeldungsgegenstand kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist. A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert. P Dokument, das von besonderer Bedeutung ist (Kategorie X), jedoch nach dem Prioritätstag der Anmeldung veröffentlicht wurde. E Dokument, aus dem ein älteres Recht hervorgehen könnte (früheres Anmeldedatum, jedoch nachveröffentlicht, Schutz in Österreich möglich, würde Neuheit in Frage stellen). & Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist.		

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
A	US 5447915 A (Schreiber et al.) 5. September 1995 (05.09.1995) <i>das ganze Dokument</i>	1-31
	--	
A	EP 564924 A2 (MILES INC.) 13. Oktober 1993 (13.10.1993) <i>das ganze Dokument</i>	1-31
