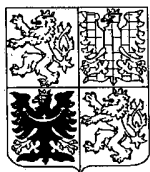


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 03.12.1998
(32) Datum podání prioritní přihlášky: 03.06.1998
(31) Číslo prioritní přihlášky: 1998/087844
(33) Země priority: US
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 14.03.2001
(Věstník č. 3/2001)
(86) PCT číslo: PCT/US98/25570
(87) PCT číslo zveřejnění: WO99/62879

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 4473

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. 7:

C 07 D 207/16	C 07 D 413/04
C 07 D 207/08	C 07 D 207/04
C 07 D 207/12	C 07 D 417/04
C 07 D 211/60	C 07 D 207/40
C 07 D 211/36	A 61 K 31/40
C 07 D 211/40	A 61 K 31/445
C 07 D 403/04	A 61 K 31/55
C 07 D 207/09	A 61 K 7/06
C 07 D 211/54	

/(C 07 D 403/04, C 07 D 257:00, C 07 D 207:00)

(71) Přihlašovatel:
GPI NIL HOLDINGS, INC., Wilmington, DE, US;
AMGEN INC., Thousand Oaks, CA, US;

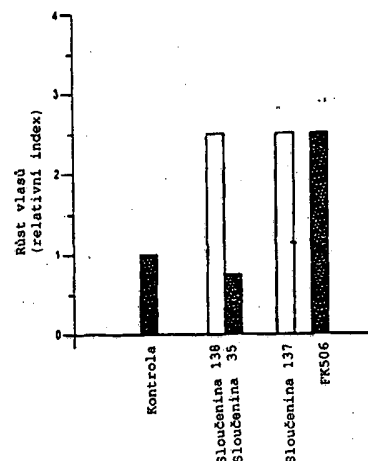
(72) Původce:
Hamilton Gregory S., Catonsville, MD, US;
Norman Mark H., Thousand Oaks, CA, US;
Wu Yong-Qian, Columbia, MD, US;

(74) Zástupce:
Reichel Pavel Ing., Lopatecká 14, Praha 4, 14700;

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Močoviny a karbamáty N-heterocyklických
karboxylových kyselin a isosterů karboxylových
kyselin**

(57) Anotace:

Řešení se týká nových močoviny a karbamátů N-heterocyklických karboxylových kyselin a isosterů karboxylových kyselin, způsobu jejich přípravy a použití pro léčbu neurologických poruch včetně fyzicky poškozených nervů a neurodegenerativních nemocí a pro léčbu alopecie a podporu růstu vlasů neuroimunofilinovými ligandy, jak je znázorněno na diagramu.



Močoviny a karbamáty N-heterocyklických karboxylových kyselin a isosterů karboxylových kyselin

Údaje k přihlášce

Tato přihláška je částečným pokračováním US patentové přihlášky pořadové číslo 60/087844 k Hamilton a kol., nazvané " Ureas and Carbamates of N-Heterocyclic Carboxylic Acids and Carboxylic Acid Isosters", podané 3. června, 1998.

Oblast techniky

Tento vynález se týká nových močovín a karbamátů N-heterocyklických karboxylových kyselin a isosterů karboxylových kyselin, jejich přípravy a použití pro léčbu neurologických poruch, včetně fyzicky poškozených nervů a neurodegenerativních nemocí a pro léčbu alopecie a podporu růstu vlasů.

Dosavadní stav techniky

Zjistilo se že, pikomolární koncentrace imunosupresivních látek jako FK506 a rampacyn stimulují růst neuritů v buňkách PC12 a sensorických nervech, jmenovitě dorsálních kořenových ganglionových buňkách (DKGB). Lyons a kol., Proc. of Natl. Acad. Sci., sv. 91, str. 3191 až 3195, 1994. Při všech pokusech na zvířatech, se ukázalo, že FK506 stimuluje regeneraci nervů, která následuje po poranění obličejových nervů a má za výsledek funkční uzdravení u zvířat s poškozením sedacího nervu.

Podářilo se identifikovat několik neurotropních faktorů ovlivňujících počet neuronů v centrálním nervovém systému. Například, se vyslovila hypotéza, že Alzheimerova nemoc vyplývá ze snížení nebo ztráty růstového faktoru nervů (RFN). Proto se

navrhlo léčit alzheimerické pacienty exogenním růstovým faktorem nervů nebo jinými neurotrofními proteiny, jako jsou faktor nervového mozkového přenosu (FNMP), faktor gliálního nervového přenosu, ciliární neurotropický factor, a použít neurotropin-3 k zvýšení doby přežití degenerujících neuronů.

Klinické aplikaci těchto proteinů, při různých stavech neurologických nemocí, překáží potíže s dodávkou a biodosažitelností cílových míst nervového systému pro velké proteiny. V protikladu, imunosupresivní látky s neurotropickou aktivitou jsou poměrně malé a vykazují výbornou biodosažitelnost a specificitu. Avšak, když se trvale podávají, vykazují imunosupresivní látky mnoho potenciálně závažných vedlejších účinků včetně nefrotoxicity, jako jsou poškození glomerulární filtrace a nevratná intersticiální fibróza (Kopp a kol., J. Am. Soc. Nephrol., 1, 162, 1991); neurologické nedostatečnosti, jako jsou autonomní nádory nebo nespecifická mozková angina, jako jsou nelokalizované bolesti hlavy (De Groen a kol., N. Engl. J. Med., 317, 861, 1987); a vaskulární hypertenze s komplikacemi z toho vyplývajícími (Kahan a kol., N. Engl. J. Med., 321, 1725, 1989).

Proto, jsou potřeba sloučeniny s malou molekulou, které jsou užitečné pro neurotropické účinky a pro léčbu neurodegenerativních poruch.

Ztráta vlasů se vyskytuje v nejrůznějších stavech. Tyto stavy zahrnují mužský typ alopecie, stařeckou alopecii, lokální alopecii, nemoci doprovázené poruchami kožního základu nebo nádory, a systémovými poruchami jako jsou poruchy výživy a poruchy vnitřní sekrece. Mechanismy způsobující ztrátu vlasů jsou velmi komplikované, ale v některých případech k nim může přispívat stárnutí, genetická dispozice, aktivace mužských

hormonů, ztráta přívodu krve do vlasových váčků a abnormality vlasové pokožky hlavy.

Imunosupresivní látky FK506, rapamycin a cyklosporin jsou dobře známé jako silné specifické imunosupresanty T-buněk, a jsou účinné proti odmítnutí transplantátu po transplantaci orgánu. Bylo zveřejněno, že místní, ale ne orální aplikace FK506 (Yamamoto a kol., J. Invest. Dermatol., 102, 160 až 164, 1994; Jiang a kol., J. Invest. Dermatol., 104, 523 až 525, 1995) a cyklosporinu (Iwabuchi a kol., J. Dermatol. Sci., , 9, 64 až 69, 1995) stimuluje růst vlasů v závislosti na způsobu dávkování. Jedna z forem ztráty vlasů lokální alopecie, je známá tím, že je spojena s autoimunními aktivitami; tudíž se očekává, že lokálně podávané sloučeniny modulující imunitu prokáží svou účinnost pro léčbu tohoto typu padání vlasů. Účinky FK506 stimuluje růst vlasů jsou předmětem mezinárodní patentové přihlášky kryjící FK506 a sloučeniny vztahující se k stimulaci růstu vlasů (Honbo a kol., EP 0 423 714 A2). Honbo a kol. popisuje použití relativně velkých tricyklických sloučenin, známých pro jejich imunosupresivní účinky, jako činidel pro revitalizaci vlasů.

Účinky FK506 a příbuzných činidel na růst vlasů a jejich revitalizaci jsou popsány v mnoha US patentech (Goulet a kol., US patent č. 5 258 389; Luly a kol., US patent č. 5 457 111; Goulet a kol., US patent č. 5 189 042 a Ok a kol., US patent č. 5 208 241; Rupprecht a kol., US patent č. 5 284 840; Organ a kol., US patent č. 5 284 877). Tyto patenty pokrývají FK506 a příbuzné sloučeniny. Ačkoliv nekryjí metody revitalizace vlasů, popisují známé použití FK506 pro ovlivnění růstu vlasů. Podobně jako FK506 (a varianty kryté patenty v Honbo a kol.), jsou sloučeniny kryté těmito patenty relativně velké. Dále se citované patenty zabývají imunitu modulujícími sloučeninami a

použitím těchto sloučenin při nemocích spojených s autoimunitou, na niž je účinnost sloučenin FK506 velmi dobře známá.

Jiné US patenty popisují použití cyklosporinu a příbuzných sloučenin pro revitalizaci vlasů (Hauer a kol., US patent č. 5 342 625; Eberle, US patent č. 5 284 826; Hewitt a kol., US patent č. 4 996 193). Tyto patenty se také zabývají sloučeninami užitečnými pro léčbu onemocnění autoimunity a citují známé použití cyklosporinu a příbuzných imunosupresivních sloučenin pro růst vlasů.

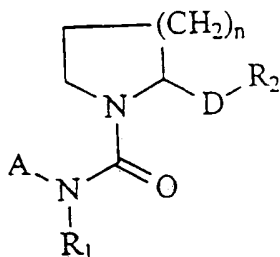
Avšak, imunosupresivní sloučeniny podle definice potlačují imunitní systém a také vykazují jiné toxické vedlejší účinky. Tudíž, existuje potřeba sloučenin s malou molekulou, které jsou užitečné jako sloučeniny pro revitalizaci vlasů.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká překvapivého zjištění, že močoviny a karbamáty N-heterocyklických sloučenin obsahující částice karboxylových kyselin nebo isosterů karboxylových kyselin mohou být užitečné pro léčbu neurodegenerativních poruch a pro léčbu alopecie a příbuzných poruch spojených se ztrátou vlasů. Tudíž, vynález poskytuje novou třídu sloučenin obsahujících částice kyselin nebo jejich isosterů připojených k 2. uhlíku N-heterocyklického derivátu močoviny nebo derivátu karbamátu. Tyto sloučeniny stimulují regeneraci neuronů a jejich rozrůstání a jsou tak užitečné pro léčbu neurologických poruch a neurodegenerativních onemocnění. Tyto sloučeniny rovněž podporují růst vlasů a tak jsou užitečné pro léčbu poruch spojených s padáním vlasů. Výhodným rysem sloučenin

podle předkládaného vynálezu je, že nejeví žádnou významnou imunosupresivní aktivitu a/nebo jsou neimunosupresivní.

Upřednostňovaným ztělesněním tohoto vynálezu je sloučenina, obecného vzorce (I):



ve kterém

n je 1 až 3;

R₁ a A jsou nezávisle vybrané ze skupiny, která se skládá z vodíku, C₁-C₉ rovného nebo rozvětveného alkylového řetězce, C₂-C₉ rovného nebo rozvětveného alkenylového řetězce, arylu, heteroarylu, karbocyklu a heterocyklu;

D je vazba nebo C₁-C₁₀ rovný nebo rozvětvený alkylový řetězec, C₂-C₁₀ alkenylový nebo C₂-C₁₀ alkynylový řetězec;

R₂ je karboxylová kyselina nebo isoster karboxylové kyseliny;

kde řečený alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, karbocykl, heterocykl nebo isoster karboxylové kyseliny je popřípadě substituován jedním nebo více substituenty vybranými z R³, kde

R³ je vodík, hydroxy skupina, halogen, halogenalkyl, thiokarbonyl, skupiny: alkoxy, alkenoxy, alkylaryloxy, aryloxy, arylalkyloxy, kyano, nitro, imino, alkylamino, aminoalkyl, merkpto, thioalkyl, alkylthio, sulfonyl; C₁-C₆ přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec, C₂-C₆ přímý nebo rozvětvený

alkenylový nebo alkynylový řetězec, aryl, heteroaryl, karbocykl, heterocykl, a CO_2R^4 kde R^4 je vodík nebo $\text{C}_1\text{-C}_9$ přímý nebo rozvětvený alkylový nebo alkenylový řetězec; nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl, ester nebo solvát; za předpokladu, že;

A a R_1 nejsou substituovány jak hydroxy skupinou tak kyslíkem aby vytvořily karboxy skupinu, nebo A a R_1 nejsou substituovány jak alkoxy skupinou tak kyslíkem aby vytvořily alkoxykarbonyl, nebo A a R_1 nejsou substituovány jak aminem tak kyslíkem aby vytvořily amid;

dále za předpokladu, že:

když R_2 je COOH , pak A a R_1 nejsou buď vodík nebo fenyl;

dále za předpokladu, že:

když $n=1$, a D je vazba, a R_2 je COOH , a A je vodík,

potom R_1 není vodík, methyl, ethyl, isopropyl, terc.butyl, oktyl, chloroethyl, cyklohexyl, substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, fenylmethyl, fenylethyl, naftylenylmethyl, naftylenylethyl, thiazolyl, alkoxythiazolyl, substituovaný nebo nesubstituovaný benzothiazolyl, quinolin, nebo thioalkyl;

dále za předpokladu, že:

když D je vazba, a R_2 je COOH , a A je 4-chlorfenyl, pak R_1 není methoxymethyl;

dále za předpokladu, že:

když $n=2$, a D je vazba, a R_2 je COOH , a A je vodík, pak R_1 není vodík, substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, nebo alkoxythiazolyl;

dále za předpokladu, že:

když $n=1$, a D je vazba, a R_2 je $\text{CON}(\text{R}_3)_2$, a A je vodík,

pak R_1 není isopropyl, terc.butyl, cyklohexyl, kyano substituovaný alkyl, nebo substituovaný fenyl;

dále za předpokladu, že:

když $n=1$, a D je vazba, potom R_2 není methoxy skupina;

dále za předpokladu, že:

když $n=1$ nebo 2 , a D je vazba, a R_2 je hydroxy skupina, pak R_1 není substituovaný fenyl;

dále za předpokladu, že:

když $n=1$ nebo 2 , a D je substituovaný nebo nesubstituovaný methyl, a R_2 je hydroxy nebo methoxy skupina a A je vodík, pak R_1 není substituovaný fenyl, vodík, methyl, ethyl, substituovaný propyl nebo hydroxy skupina;

dále za předpokladu, že:

když $n=2$, a D je hydroxypentyl, a R_2 je hydroxy skupina, a A je vodík, pak R_1 není fenyl;

dále za předpokladu, že:

když $n=2$ a D je ethyl, a R_2 je $N(R_3)_2$, pak R_1 a A nemohou být stejné;

dále za předpokladu, že:

když $n=1$ a D je methoxy skupina, a R_2 je $CON(R_3)_2$, a A je methyl, pak R_1 není benzyl;

dále za předpokladu, že:

když $n=1$, a D je methyl, a R_2 je $N(R_3)_2$, a A je vodík, pak R_1 není hydroxy skupina;

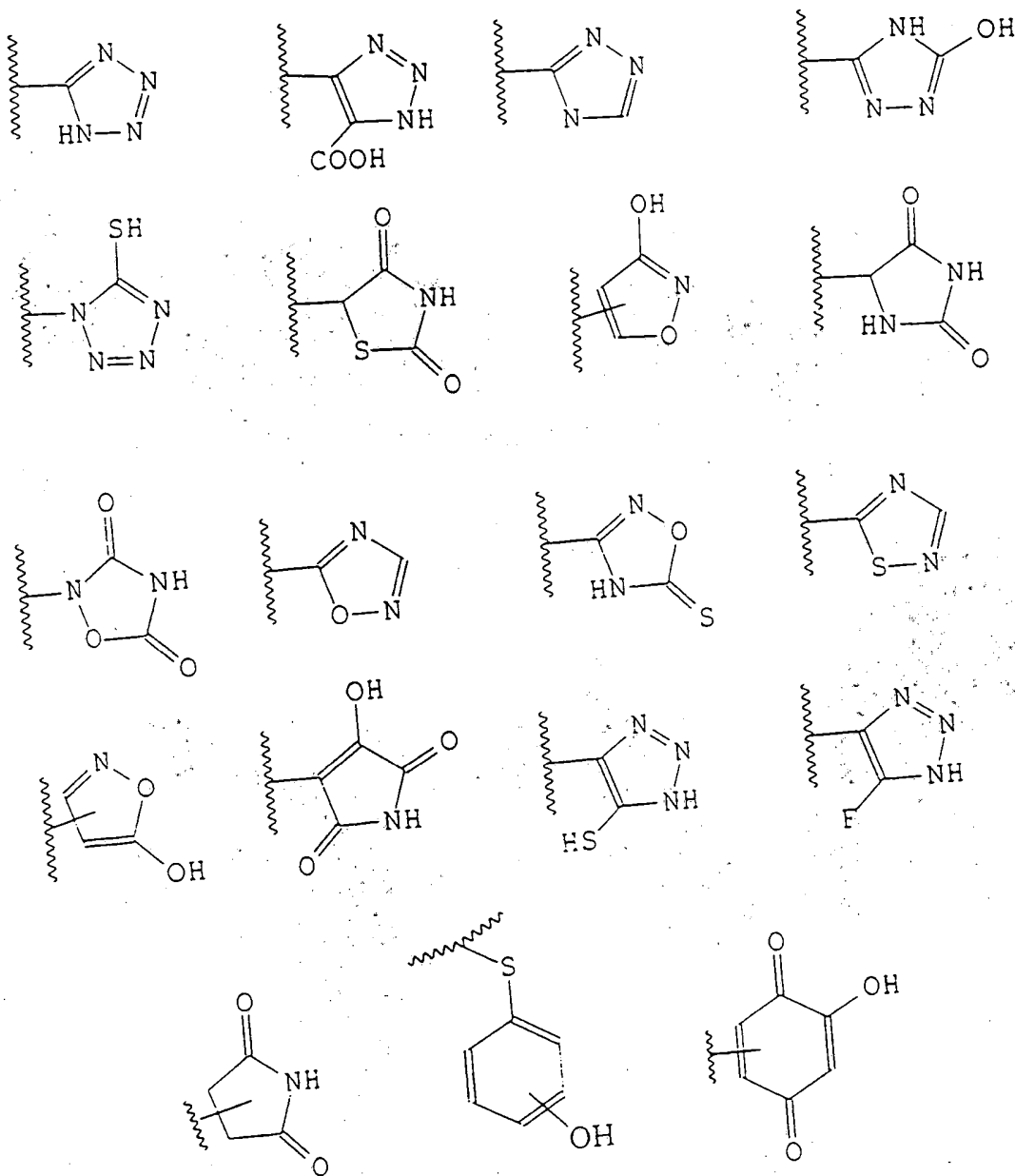
dále za předpokladu, že:

když D je C_1 - C_2 alkyl, a A je vodík, pak R_1 není butyl.

Preferovaným ztělesněním tohoto vynálezu je (2S)-1-(cyklohexyl)karbamoyl-2-pyrrolidin karboxylová kyselina.

Preferovaná ztělesnění tohoto vynálezu jsou taková, kde R_2 je karbocykl nebo heterocykl obsahující jakoukoliv kombinaci CH_2 , O , S nebo N v jakémkoliv chemicky stabilním oxidačním stupni, kde kterékoliv z atomů řečené kruhové struktury jsou volitelně substituované v jedné nebo více pozicích skupinou R^3 .

Obzvláště preferovaná ztělesnění tohoto vynálezu jsou ta, kde R_2 je vybrán z níže uvedené skupiny:



kde atomy řečené kruhové struktury mohou být volitelně substituované v jedné nebo více pozicích skupinou R^3 .

Další preferované ztělesnění tohoto vynálezu je to, kde R_2 je vybrán ze skupiny skládající se z $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{HNR}^3$, $-\text{PO}_2(\text{R}^3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{PO}_3(\text{R}^3)_2$, $-\text{OR}^3$, $-\text{SR}^3$, $-\text{NHCOR}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $-\text{CONH}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{CONHNHSO}_2\text{R}^3$, $-\text{COHNSO}_2\text{R}^3$ a $-\text{CONR}^3\text{CN}$.

Dalším preferovaným ztělesněním tohoto vynálezu je farmaceutická kompozice obsahující: účinné množství sloučeniny obecného vzorce (I); a farmaceuticky vhodný a přijatelný nosič. Pro neurotropické kompozice platí, že mohou být také podávány s neurotropickým faktorem nebo může být tento faktor odlišný od sloučeniny obecného vzorce (I) v kompozici jinak obsažen.

Dalším preferovaným ztělesněním tohoto vynálezu je způsob podpory regenerace a růstu neuronů u savců, zahrnující podávání účinného množství močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny savci nebo zvířeti k stimulaci růstu poškozených periferních nervů nebo k podpoře regenerace neuronů.

Dalším preferovaným ztělesněním tohoto vynálezu je způsob léčby neurologických poruch u zvířat, zahrnující podávání účinného množství močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny zvířeti, k stimulaci růstu poškozených periferních nervů nebo podpoře regenerace neuronů

Ještě dalším preferovaným ztělesněním tohoto vynálezu je způsob prevence neurodegenerace u zvířat, zahrnující podávání účinného množství močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické

karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny zvířeti.

Ještě dalším preferovaným ztělesněním vynálezu je způsob léčby alopecie nebo podpory růstu chlupů u zvířat, zahrnující podávání účinného množství močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosterů karboxylové kyseliny zvířatům.

Stručný popis obrazů

Obraz 1 je fotografie vzorku C57, 6 černých myší před tím než byly oholeny pro pokus s regenerací chlupů.

Obraz 2 je fotografie myší ošetřovaných vehikulem po 6 týdnech. Obraz 2 ukazuje, že méně než 3 % oholené oblasti jsou pokryta nově vyrostlými chlupy, když bylo aplikováno (kontrolní) vehikulum.

Obraz 3 je sloupkový diagram zobrazující relativní růst chlupů na oholených myších ošetřovaných N-heterocyklickými karboxylovými kyselinami nebo isostery karboxylových kyselin v množství 1 μmol na mililitr třikrát týdně. Růst chlupů byl vyhodnocen po 14 dnech léčby.

Podrobný popis vynálezu

Definice

"Alkyl" znamená rozvětvený nebo nerozvětvený nasycený uhlovodíkový řetězec obsahující určený počet uhlíkových atomů. Například C_1 - C_6 přímý nebo rozvětvený řetězec alkylového uhlovodíku obsahuje 1-6 uhlíkových atomů a obsahuje, ale není jimi limitován, substituenty jako jsou methyl, ethyl, propyl,

isopropyl, butyl, isobutyl, terc.butyl, n-pentyl, n-hexyl a podobné. V rozsahu předkládaného vynálezu se také uvažuje, že "alkyl" se také může vztahovat k uhlovodíkovému řetězci, kde kterékoli z uhlíkových atomů řečeného alkylu jsou popřípadě nahrazeny O, NH, S nebo SO₂. Například uhlíkový atom č. 2 n-pentylu může být nahrazen O, aby vytvořil propyloxymethyl.

"Alkenyl" znamená rozvětvený nebo nerozvětvený nenasycený uhlovodíkový řetězec obsahující stanovený počet uhlíkových atomů. Například, C₂-C₆ rovný nebo rozvětvený alkenylový uhlovodíkový řetězec obsahuje 2 až 6 uhlíkových atomů, které mají nejméně jednu dvojitou vazbu, a obsahuje, ale není tím limitován, substituenty jako ethynyl, propenyl, isopropenyl, butenyl, isobutenyl, terc.butenyl, n-pentenyl, n-hexenyl a podobné. V rozsahu předkládaného vynálezu se také uvažuje, že "alkenyl" se může také vztahovat k nenasycenému uhlovodíkovému řetězci, kde kterékoli z uhlíkových atomů řečeného alkenylu jsou případně nahrazeny O, NH, S nebo SO₂. Například uhlík č. 2 4-pentenu se může nahradit O, aby vytvořil (2-propen)oxymethyl.

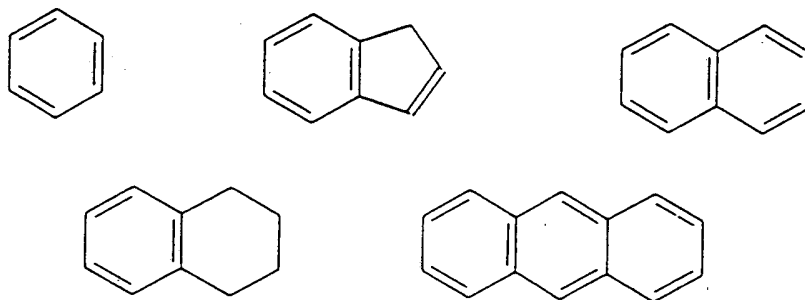
"Alkoxy" znamená skupinu -OR, kde R je alkyl, tak jak je zde definován. Přednostně, R je rozvětvený nebo nerozvětvený nasycený uhlovodíkový řetězec obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů.

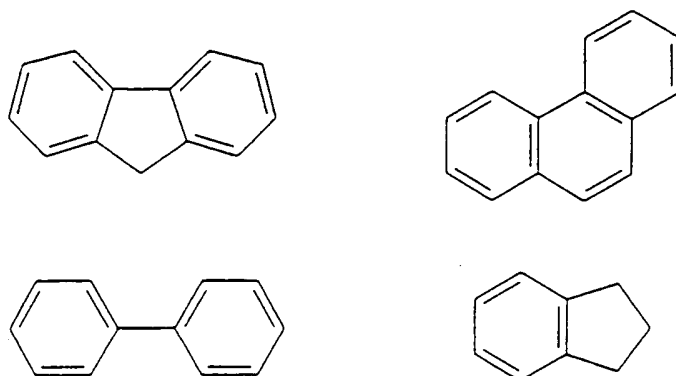
Termín "karbocykl" se vztahuje k organické cyklické sloučenině ve které se cyklická kostra skládá pouze z atomů uhlíku zatímco termín "heterocykl" se vztahuje k organické cyklické sloučenině ve které cyklická kostra obsahuje jeden nebo více heteroatomů vybraných z dusíku, kyslíku nebo síry a která může nebo nemusí obsahovat uhlíkové atomy.

Tudíž se termín "karbocykl" vztahuje ke karbocyklické sloučenině obsahující naznačený počet uhlíkových atomů. Termín "C₃-C₈ cykloalkyl" se proto, týká organického cyklického substituentu, ve kterém 3 až 8 uhlíkových atomů tvoří 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8-člený kruh, včetně, například, cyklopropylového, cyklobutylového, cyklopentylového, cyklohexylového, cykloheptylového nebo cyklooktylového kruhu. Pokud je zde použit, může se "karbocykl" také vztahovat k systému dvou nebo více cyklických kruhů, které jsou spojeny do sloučeniny, například bicyklické, tricyklické nebo jiné podobné vytvořené můstky tvořícími substituenty (například adamantyl).

"Aryl" se týká aromatické karbocyklické skupiny, která má jeden kruh, například fenylový kruh; násobné kruhy, například bifenyl; nebo násobné kondenzované kruhy, ve kterých je nejméně jeden kruh aromatický, například naftyl, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl, anthryl nebo fenanthryl, který může být nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo více substituenty jak je definováno výše. Substituenty připojené k fenylovému kruhu z arylové části sloučeniny obecného vzorce (I) mohou být konfiguračně orientovány orto-, meta- nebo para-.

Příklady typických arylových částí obsažených v rozsahu předkládaného vynálezu mohou zahrnovat, ale nejsou jimi limitovány, následující:





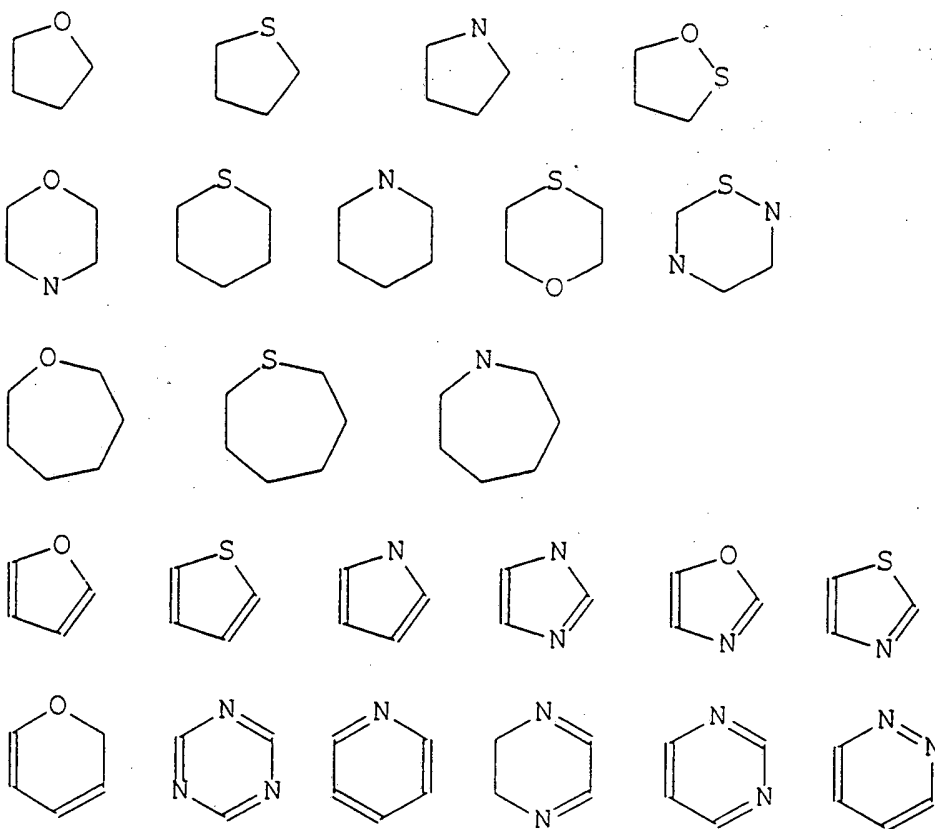
"Aralkyl" se vztahuje k alkylovému nebo alkylenovému (alkenylovému) řetězci, který je substituován arylem, heteroarylem, karbocyklem nebo heterocyklem nebo alternativně jedním nebo více aryly, heteroaryly, karbocykly nebo heterocyklem/cykly, který je/jsou substituovány alkylem nebo alkenylem tj. alkyl/alkylenem, který je substituován Ar' nebo Ar skupinou, která je substituována alkylem/alkylenem.

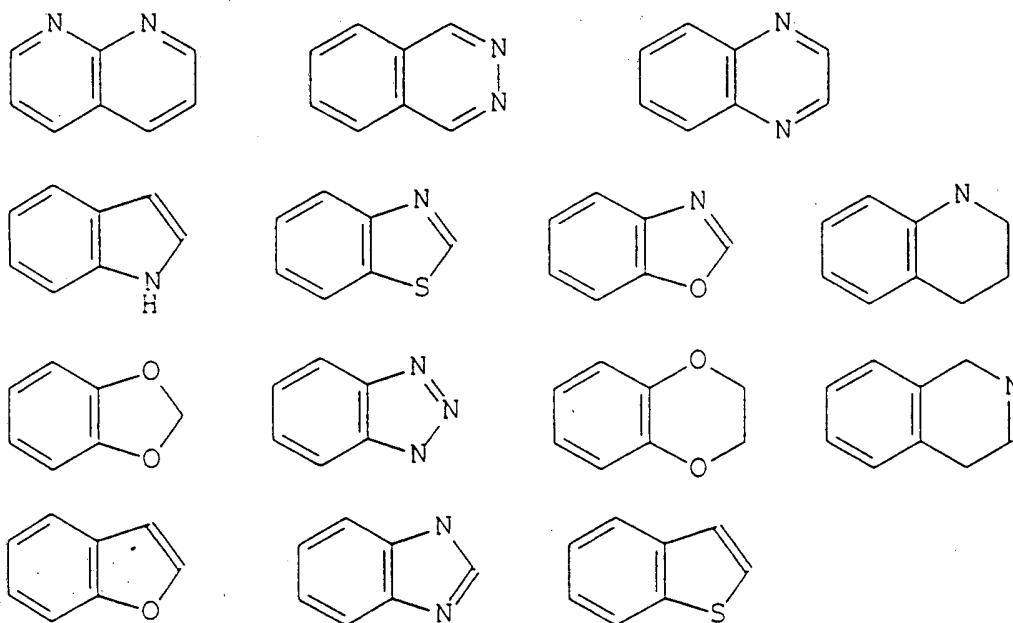
"Heterocykl" se týká nasycené, nenasycené nebo aromatické karbocyklické skupiny, která má jednoduchý kruh, násobné kruhy nebo násobné kondenzované kruhy, a má nejméně jeden heteroatom jako jsou dusík, kyslík nebo síra v nejméně jednom z kruhů. "Heteroaryl" se vztahuje k heterocyklu ve kterém je nejméně jeden kruh aromatický. Jakákoliv z heterocyklických nebo heteroarylových skupin může být nesubstituovaná nebo případně substituovaná jednou nebo více skupinami definovanými výše. Dále, bi- nebo tricyklické heteroarylové sloučeniny mohou obsahovat nejméně jeden kruh, který je buď úplně nebo částečně nasycený.

Jak ocení osoba znalá oboru, takové heterocyklické sloučeniny mohou existovat v několika isomerních formách, z nichž všechny jsou pokryty předkládaným vynálezem. Například,

1,3,5-triazinová skupina je isomerní k 1,2,4-triazinové skupině. Takové polohové isomery by se měly posuzovat v rámci předkládaného vynálezu. Podobně, heterocyklické nebo heteroarylové skupiny mohou být spojeny s jinými částicemi v sloučeninách podle předkládaného vynálezu. Bod(y) spojení k těmto jiným částicím by se neměly chápat jako limitující pro rozsah vynálezu. Tudiž například, pyridylová částice může být vázána k jiným skupinám přes 2-, 3-, nebo 4- pozici pyridylové skupiny. Všechny takové konfigurace by se měly chápat jako části rozsahu předkládaného vynálezu.

Příklady heterocyklických nebo heteroarylových částic (sloučenin) obsažené v rozsahu předkládaného vynálezu mohou obsahovat, ale nejsou jimi limitovány, následující:





„Halogen“ znamená alespoň jednu fluoro, chloro, bromo, nebo iodo částici.

Termín "farmaceuticky přijatelná sůl, ester nebo solvát" se týká solí, esterů nebo solvátů předmětných sloučenin, které mají požadované farmakologické účinky a které nejsou ani biologicky ani jinak nežádoucí. Soli, estery nebo solváty mohou být tvořeny s anorganickými nebo organickými kyselinami jakou jsou acetáty, adipáty, algináty, aspartáty, benzoáty, benzensulfonáty, bisulfáty, butyráty, citráty, kafráty, kafrosulfonáty, cyklopentanpropionáty, diglukonáty, dodecylsulfát, ethansulfonáty, fumaráty, glucoheptanáty, glukonáty, glycerofosfáty, hemisulfáty, heptanoáty, hexanoáty, hydrochloridy, hydrobromidy, hydrojodidy, 2-hydroxyethansulfonáty, laktáty, maleináty, methansulfonáty, naftyláty, 2-naftalensulfonáty, nikotináty, oxaláty, sulfáty, thiokyanáty, tosyláty a undecanáty. Zásadité soli, estery nebo solváty zahrnují amoniové soli, soli alkalických kovů jako jsou soli lithia, sodíku a draslíku, soli kovů alkalických zemin jako jsou vápenaté a hořečnaté soli, soli organických zásad jako jsou dicyklohexylaminové soli, soli N-methyl-D-glukaminu, a soli amino kyselin jako jsou arginin, lysin a tak dále. Také

zásadité dusík obsahující skupiny mohou být kvartovány s takovými činidly jako: 1) nižší alkyhalogenidy jako jsou methyl, ethyl, propyl a butylchlorid, bromidy a jodidy; 2) dialkylsulfáty jako dimethyl, diethyl, dibutyl a diamylsulfáty; 3) alkyly s dlouhým řetězcem jako jsou decyly, lauryly, myristyly a stearyly substituované s jedním nebo více halogenidy jako jsou chlorid, bromid a jodid; 4) aryl nebo arylalkyl halogenidy jako benzyl a fenetylchlorid a další.

Sloučeniny z tohoto vynálezu mohou mít nejméně jedno asymetrické centrum a tak mohou být vyráběny jako směsi stereoisomerů nebo jako jednotlivé enantiomery nebo diastereomery. Jednotlivé stereoisomery mohou být získány použitím opticky aktivního počátečního materiálu, znovurozpuštěním racemické nebo neracemické směsi meziproductu při nějakém vhodném stadiu syntézy nebo znovurozpuštěním sloučeniny obecného vzorce (I). Rozumí se, že jednotlivé stereoisomery stejně jako směsi (racemická nebo neracemická) stereoisomerů jsou zahrnuty do rozsahu předkládaného vynálezu. S-stereoisomer na atomu 1 sloučeniny obecného vzorce (I) je nejvíce preferovaným ztělesněním vynálezu.

"Stereoisomery" jsou isomery, které se liší pouze způsobem prostorového uspořádání atomů.

"Isomery" jsou různé sloučeniny, které mají stejný molekulární vzorec a obsahují cyklické isomery jako jsou (iso)indol a jiné isomerní formy cyklických částí.

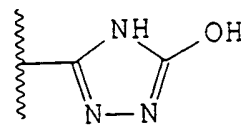
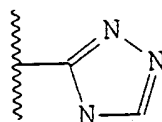
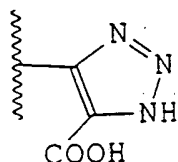
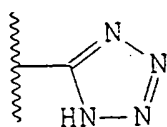
"Enantiomery" jsou párové stereoisomery, které jsou nepřekrývajícím se zrcadlovým obrazem jeden druhého.

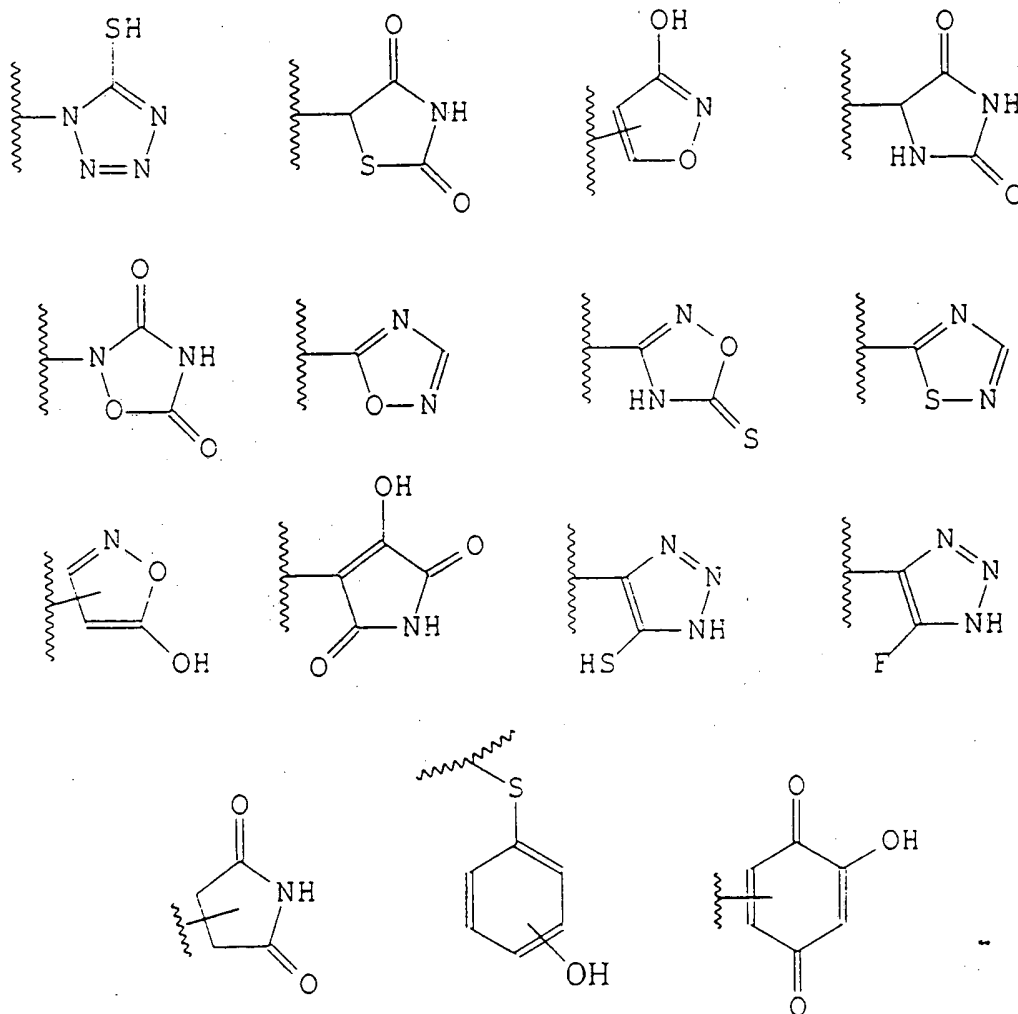
"Diastereoisomery" jsou stereoisomery, které nejsou zrcadlovým obrazem jeden druhého.

"Racemická směs" znamená směs obsahující stejné části jednotlivých enantiomerů. "Neracemická směs" je směs obsahující nestejně části jednotlivých enantiomerů nebo stereoisomerů.

"Isostery" jsou různé sloučeniny, které mají různé molekulové vzorce, ale vykazují stejné nebo podobné vlastnosti. Například, tetrazol je isoster karboxylové kyseliny protože napodobuje vlastnosti karboxylové kyseliny i když oba mají velice rozdílné molekulární složení. Tetrazol je jedna z mnoha možných isosterických náhrad karboxylových kyselin. Jiné isostery karboxylových kyselin zvažované předkládaným vynálezem zahrnují $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{HNR}^3$, $-\text{PO}_2(\text{R}^3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{PO}_3(\text{R}^3)_2$, $-\text{OR}^3$, $-\text{SR}^3$, $-\text{NHCOR}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $-\text{CONH}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{CONHNHSO}_2\text{R}^3$, $-\text{COHNSO}_2\text{R}^3$, a $-\text{CONR}^3\text{CN}$.

Navíc, isostery karboxylových kyselin mohou obsahovat 5-7 členné karbocykly nebo heterocykly obsahující jakoukoliv kombinaci CH_2 , O , S nebo N v jakémkoliv chemicky stabilním oxidačním stupni, kde kterékoliv z atomů řečené kruhové struktury jsou volitelně v jedné nebo více pozicích substituovány. Následující struktury jsou nelimitujícími příklady preferovaných karbocyklických a heterocyklických isosterů zvažovaných tímto vynálezem.





Ve kterých atomy řečené kruhové struktury mohou být případně substituované v jedné nebo více pozicích skupinou R^3 . Předkládaný vynález uvažuje, že když se přidají chemické substituenty ke karboxylovým isosterům pak si nově vytvořená sloučenina zachovává vlastnosti karboxylového isosteru. Předkládaný vynález uvažuje, že když je karboxylový isoster volitelně substituován jednou nebo více skupinou vybranou z R^3 , pak substituce nemůže eliminovat vlastnosti isosteru karboxylové kyseliny u nově vytvořené sloučeniny. Předkládaný vynález uvažuje, že umístění jednoho nebo více R^3 substituentů na isoster karbocyklické nebo heterocyklické karboxylové kyseliny by nemělo být dovoleno u jednoho nebo více atomu(ů),

který(é) udržuje(i) nebo je/jsou nezbytné pro vlastnosti isosteru karboxylové kyseliny takto nově vytvořené sloučeniny, jestliže takový substituent(y) by zničil(y) vlastnosti isosteru karboxylové kyseliny u nově vytvořené sloučeniny.

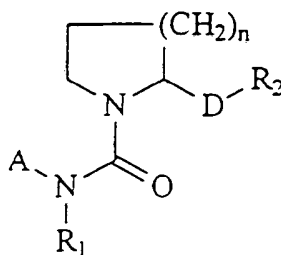
Ostatní isostery karboxylových kyselin, které nejsou specificky vysvětleny na příkladech nebo popsány v této specifikaci jsou také zvažovány předkládaným vynálezem.

Termín "předcházení neurodegeneraci" pokud je zde používán zahrnuje schopnost zastavit nebo předcházet neurodegeneraci u pacientů s čerstvou diagnosou, že mají neurodegenerativní nemoc, nebo při nebezpečí vývinu nového degenerativního onemocnění a pro zastavení nebo předcházení další neurodegeneraci u pacientů, kteří již trpí nebo mají příznaky neurodegenerativní nemoci, kdy jsou současně podávány sloučeniny.

Termín "léčba" pokud je zde používán pokrývá jakoukoliv léčbu nemoci a/nebo jejích podmínek u zvířat, zvláště u lidí a zahrnuje:

- (i) předcházení nemoci a/nebo podmínek vyskytujících se u subjektu, které mohou předcházet nemoci a/nebo jejím podmínkám, ale ještě nejsou diagnostovány jako nemoc;
- (ii) inhibice nemoci a/nebo jejích podmínek, tj. zastavení jejich vývoje; nebo
- (iii) ulehčení nemoci a/nebo jejích podmínek, tj. způsobení ústupu nemoci a/nebo jejích podmínek.

Systém používaný při pojmenovávání sloučenin podle předkládaného vynálezu jak je ukázán níže, používá jako příklad sloučeninu obecného vzorce I.



Sloučenina podle předkládaného vynálezu, zvláště obecného vzorce I, kde n je 1, X je O, D je vazba, R_1 je 1,1-dimethylpropyl, a R_2 je $-CN$, je pojmenována (2S)-1-(1,2-dioxo-3,3-dimethyl-pentyl-2-pyrrolidinkarbonitril.

"Alopecie" se týká nedostatečného růstu vlasů a částečné nebo úplné ztráty vlasů, zahrnující bez omezení androgenní alopecii (mužský typ plešatosti), toxickou alopecii, stařeckou alopecii, alopecii aerata, alopecii pelada a trichotilomanií. Alopecie končí, když je přerušen fázový cyklus. Nejčastějším jevem je zkrácení růstu vlasů nebo anagenní fáze z důvodu zastavení růstu buněk. To má za následek brzký nástup katagenní fáze, a následně je velký počet vlasů v telogenní fázi, během které jsou vlasové váčky odděleny od kožních papil a vlasy vypadávají. Alopecie má množství příčin, včetně genetických faktorů, stárnutí, místní a systémová onemocnění, horečnaté stavy, mentální stresy, hormonální problémy a sekundární účinky léků.

"Fázový cyklus" se vztahuje k životnímu cyklu vlasových váček, a zahrnuje 3 fáze:

- (1) anagenní fáze, období aktivního růstu vlasů, které pokud se týká vlasového skalpu, trvá asi 3 až 5 let,
- (2) katagenní fáze, období kdy se růst zastavuje a vlasové váčky atrofují, které pokud se týká vlasového skalpu, trvá asi 1 až 2 týdny, a
- (3) telogenní fáze, poslední období kdy se vlasy postupně oddělují a nakonec vypadávají, které pokud jde o vlasový skalp, trvá asi 3 až 4 měsíce.

Normálně 80 až 90 % vlasových váček je v anagenní fázi, méně než 1 % je v katagenní fázi, a zbytek je v telogenní fázi. V telogenní fázi mají vlasy jednotný průměr s mírně cibulovitými

nepigmentovanými kořeny. Jako protiklad, v anagenní fázi, mají vlasy na svých kořenech velkou barevnou cibulku.

"Podpora růstu vlasů" se vztahuje k zachování, vyvolání, stimulování, urychlování nebo revitalizování zárodků vlasů.

"Léčba alopecie" se vztahuje k:

- (i) prevenci alopecie u zvířat, která mohou být náchylná k alopecii, a/nebo
 - (ii) zastavení, zpomalení nebo snížení alopecie, a/nebo
 - (iii) podpoře růstu vlasů, a/nebo
 - (iv) prodloužení anagenní fáze vlasového cyklu, a/nebo
 - (v) přeměnu vlasového chmýří na růst jako dospělé vlasy.
- Dospělý vlas je hrubý, pigmentovaný, dlouhý vlas u kterého je cibulka vlasového váčku umístěna hluboko v pokožce. Vlasové chmýří, je na druhé straně jemný, tenký, nepigmentovaný krátký vlas u kterého je vlasová cibulka umístěna v pokožce povrchově. Jak alopecie postupuje, vlasy se mění z dospělých na chmýřový typ.

Termín "neurotropický" pokud je zde používán zahrnuje bez omezení schopnost stimulovat regeneraci nebo růst neuronů a/nebo schopnost předcházet nebo léčit neurodegeneraci.

Termín "neimunopresivní" se týká neschopnosti sloučenin předkládaného vynálezu spustit imunní reakci, když se srovnávají s kontrolními jako jsou FK506 nebo cyklosporin A. Zkoušky pro určení imunoprese jsou dobře známé osobám běžně kvalifikovaným v oboru. Specifické nelimitující příklady dobře známých zkoušek zahrnují zkoušky PMA a OKT3, kde se používají mitogeny k stimulaci růstu lymfocytů lidské periferní krve (PKL). Sloučeniny přidané k takovým zkuškovým systémům jsou hodnoceny podle své schopnosti zastavit takový růst.

Sloučeniny popsané vynálezem

Předkládaný vynález se vztahuje k překvapivému objevu, že karboxylové kyseliny nebo isosterické sloučeniny karboxylových kyselin jsou neurotropní a jsou schopny léčit alopecii. Tudiž, se poskytuje nová třída sloučenin. Upřednostňovaným rysem sloučenin podle předkládaného vynálezu je to, že nevyvolávají jakoukoliv významnou imunosupresivní aktivitu.

Preferované sloučeniny podle předkládaného vynálezu obsahují skupiny karboxylové kyseliny a jiné isosterické náhrady skupin karboxylových kyselin, z kterých je zde specifikováno několik příkladů. Ostatní isosterické náhrady skupin karboxylových skupin, známé osobám znalým oboru lékařské chemie, jsou zahrnuty do rozsahu vynálezu pokud není specifikováno jinak.

Neurotropické sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být periodicky podávány pacientovi prodávajícímu léčbu neurologických poruch nebo z jiných důvodů, při kterých je žádoucí stimulovat regeneraci a růst neuronů, tak jako při různých periferních neuropatiích a neurologických poruchách souvisejících s nerodegenerací. Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být také podávány savcům jiným než lidem pro léčbu různých savčích neurologických poruch.

Nové sloučeniny podle předkládaného vynálezu mají výtečný stupeň neurotropické aktivity. Tato aktivita je užitečná při stimulaci poškozených neuronů, podpoře regenerace neuronů, prevenci neurodegenerace a při léčbě několika neurologických poruch o kterých je známo, že jsou spojené s degenerací neuronů

a periferními neuropatiemi. Neurologické poruchy, které mohou být léčeny zahrnují, ale nejsou jimi limitovány: neuralgii trojklaného nervu, neuralgii jazykohltanu, Bells Palsiovu nemoc, myasthenii gravis, svalovou dystrofii, amyotrofickou laterální sklerózu, progresivní svalovou atrofii, progresivní dědičnou oční svalovou atrofii, uskřinutí, lom nebo vyhřeznutí meziobratlové ploténky, krční spondylózu, poruchy plexu, příznaky destrukce hrudního kanálu, periferní neuropatie jako jsou ty způsobované olovem, „dapsonem“, klišťaty, porfyrií nebo Gullain-Barrého syndromem, Alzheimerovou chorobou a Parkinsonovou nemocí.

Výše uvedená diskuse týkající se prospěšnosti a podávání sloučenin popsaných předkládaným vynálezem se také věnuje farmaceutickým kompozicím popsaným předkládaným vynálezem.

Termín "farmaceuticky akceptovatelný nosič" pokud se zde používá, se týká jakéhokoliv nosiče, ředidla, excipiens, suspenzního činidla, lubrikačního činidla, adjuvans, vehikula, způsobu podávání, emulgátoru, desintegrantu, absorpčního činidla, konzervačního prostředku, povrchově aktivní látky, barviva, příchuti nebo sladidla.

Pro tyto účely mohou být sloučeniny popsané předkládaným vynálezem podávány orálně, parentálně, inhalačním sprejem, lokálně, rektálně, nosem, tváří, vaginálně nebo přes implantovaný zásobník ve formě dávek obsahujících běžné netoxické farmaceuticky akceptovatelné nosiče, adjuvans a vehikula. Termín parentální pokud se zde používá zahrnuje podkožní, intravenózní, intramuskulární, intraperitonální, intratekální, intraventrikulární, intrasternální a intrakranální injekční nebo infusní techniky.

Pro orální podávání, mohou být sloučeniny popsané v předkládaném vynálezu dodávány v jakékoliv vhodné formě dávek známé v oboru. Například, kompozice mohou být utvářeny do tablet, prášků, granulí, zrněk, žvýkacích pastilek, kapslí, kapalin, vodných suspenzí nebo roztoků, nebo podobných forem dávek, využívajících běžné zařízení a techniky známé v oboru. Preferovány jsou tabletové formy dávek. Tablety mohou obsahovat nosiče jako je laktóza a obilní škrob, a/nebo lubrikační činidla jako je stearat hořečnatý. Kapsle mohou obsahovat ředidla včetně laktózy a sušeného obilního škrobu. Vodné suspenze mohou obsahovat emulgační a suspenzní činidla kombinovaná s aktivními složkami.

Když se připravují formy dávek obsahující sloučeniny popsané tímto vynálezem, mohou být sloučeniny také smíseny s běžnými excipients jako jsou pojiva, včetně želatiny, předželatinovaného škrobu a podobné; lubrikanty, jako jsou hydrogenovaný rostlinný olej, kyselina stearová, a podobné; ředidla jako jsou laktóza, manóza a sacharóza; desintegranty jako jsou karboxymethylcelulóza a natrium glykolát škrobu; suspenzními činidly jako jsou povidon, polyvinylalkohol, a podobné; absorpčními činidly jako jsou kysličník křemičitý; konzervačními látkami jako jsou methylparaben, propylparaben a benzoát sodný; povrchově aktivními látkami jako jsou laurylsulfát sodný, polysorbát 80, a podobné; barvivy jako jsou F.D. & C. barviva a laky; příchuti; a sladidla.

Kompozice a způsoby podle vynálezu také mohou využívat technologie kontrolovaného uvolňování. Tak, například, vynalezené sloučeniny mohou být pro kontrolované uvolňování v průběhu dní včleněny do sítě hydrofobního polymeru. Takové filmy kontrolovaného uvolňování jsou v oboru dobře známé. Zvláště upřednostňované systémy podávání jsou přes kůži. Jiné

příklady polymerů běžně používané pro tento účel, které mohou být použity v předkládaném vynálezu zahrnují nedegradovatelný ethylvinylacetátový kopolymer a degradovatelné kopolymery kyseliny mléčné a glykolové, které mohou být užívány externě nebo interně. Jisté hydrogely jako jsou poly(hydroxyethylmetakrylát) nebo poly(vinylalkohol) mohou být také užitečné, ale pro kratší cykly uvolnění než u ostatních polymerních uvolňovacích systémů, jako jsou ty zmíněné výše.

Aby byly terapeuticky účinné na cíle v centrálním nervovém systému, sloučeniny podle předkládaného vynálezu by měly snadno proniknout bariérou krev-mozek, když jsou periferálně podávány. Sloučeniny, které nemohou proniknout bariérou krev-mozek mohou být účinně podávány intraventrikulární cestou nebo jiným odpovídajícím systémem podávání vhodným pro podávání do mozku.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být podávány ve formě sterilního injekčního přípravku, například injekčních vodných nebo olejnatých suspenzí. Tyto suspenze mohou být vytvářeny podle technik známých v oboru použitím vhodných zvlhčovacích nebo suspenzních činidel. Sterilními injekčními přípravky mohou být také sterilní injekční roztoky nebo suspenze v netoxických parentálně přijatelných ředidlech nebo rozpouštědlech, například jako roztoky v 1,3-butandiolu. Mezi přijatelnými vehikuly a rozpouštědly, které mohou být použity jsou voda, Ringrovo rozpouštědlo a izotonický roztok chloridu sodného. Navíc, sterilní, stabilní oleje se běžně používají jako rozpouštědla nebo suspenzní media. Pro tyto účely, může být použit jakýkoliv stabilní nedráždivý olej včetně syntetických mono- nebo di-glyceridů. Mastné kyseliny jako jsou olejová kyselina a její glyceridové deriváty, včetně olivového oleje a ricinového oleje, zvláště v

jejich polyoxyetylované verzi, jsou užitečné při přípravě injekcí. Tyto olejové roztoky nebo suspenze mohou také obsahovat alkoholová ředidla nebo disperzanty s dlouhým řetězcem.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou také podávat rektálně ve formě čípků. Tyto kompozice mohou být připraveny smísením léku s vhodným nedráždivým excipiens, které je pevné při teplotě místnosti, ale taje v rektu, aby se uvolnil lék. Takové látky zahrnují kakaové máslo, včelí vosk a polyethylenové glykoly.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou také podávat lokálně, zvláště když příznaky určené k léčbě zahrnují orgány snadno lokálně přístupné, včetně neurologických poruch oka, kůže, nebo dolního střevního traktu. Vhodné lokální formulace se pro každou z těchto oblastí snadno připraví.

Pro lokální aplikaci do oka, nebo oční použití, se mohou sloučeniny utvářet do formy mikronizované suspenze v izotonickém sterilním fyziologickém roztoku s upraveným pH nebo přednostně do formy roztoků v izotonickém sterilním fyziologickém roztoku s upraveným pH, buď s nebo bez konzervačních činidel jako benzylalkonium chlorid. Alternativně se mohou sloučeniny pro oční použití utvářet do formy masti jako je petrolatum.

Pro lokální aplikaci kůže, se mohou sloučeniny utvářet do formy vhodné masti obsahující v ní suspendovanou nebo rozpuštěnou sloučeninu, například, v směsi s jednou nebo více z následujících látek: minerální olej, kapalné petrolatum, bílé petrolatum, propylenglykol, polyoxyetylenová a polyoxypropylenová sloučenina, emulgační vosk a voda.

Alternativně se mohou sloučeniny utvářet do formy vhodné pleťové vody nebo krému obsahující v ní suspendovanou nebo rozpuštěnou aktivní sloučeninu, například v směsi s jednou nebo více z následujících látek: ropný olej, monostearat sorbitanu, polysorbát 60, cetylesterový vosk, cetearylalkohol, 2-oktyldodekanol, benzylalkohol a voda.

Lokální aplikace do dolního zažívacího traktu se může provádět formou rektálních čípků (viz. výše) nebo ve vhodné klystýrové formě.

Úrovně dávek na předpis, od asi 0,1 mg až asi do 10 000 mg aktivní složky sloučeniny jsou užitečné při léčbě výše uvedených stavů, s upřednostňovanou úrovní od asi 0,1 mg do 1 000 mg. Množství aktivní složky, které se při výrobě jednotlivé dávky může kombinovat s materiálem nosiče se liší v závislosti na léčeném pacientovi a zvláště na způsobu podávání. Obecně in vitro výsledný účinek dávek poskytuje užitečné vedení ohledně správných dávek podávaných pacientovi. Užitečné jsou také studie na zvířecích modelech. Způsoby pro určení správné úrovně dávek jsou v oboru dobře známé.

Rozumí se však, že specifická úroveň dávek pro každého jednotlivého pacienta závisí na množství faktorů včetně aktivity jednotlivých použitých sloučenin, věku, tělesné váze, celkovém zdravotním stavu, pohlaví, výživě, době podávání, rychlosti vylučování, kombinaci léků a závažnosti jednotlivé léčené nemoci a způsobu podávání.

K efektivní léčbě alopecie nebo podpoře růstu vlasů musí sloučeniny používané při vynalezeném způsobu snadno zasáhnout cílové oblasti. Pro tyto účely se sloučeniny výhodně podávají místně přes kůži.

Pro místní aplikaci kůží se mohou sloučeniny utvářet do formy vhodných mastí obsahujících suspendované nebo rozpuštěné sloučeniny, například směs jedné nebo více z následujících látek: minerální olej, kapalně petrolatum, bílé petrolatum, propylenglykol, polyoxyethylenovou a polyoxypropylenovou sloučeninu, emulgační vosk a vodu. Alternativně mohou být sloučeniny zformovány do vhodné pleťové vody nebo krému obsahujícího suspendovanou nebo rozpuštěnou aktivní sloučeninu, například ve směsi jedné nebo více z následujících látek: ropný olej, monostearat sorbitanu, polysorbát 60, cetylesterový vosk, cetearylalkohol, 2-oktyldodekanol, benzylalkohol a voda.

Sloučeniny se mohou podávat s jinými činidly revitalizujícími vlasy. Specifická výše dávek ostatních vlasových revitalizačních činidel závisí na dříve uvedených faktorech a účinnosti lékové kombinace. Tento vynález také zvažuje jiné způsoby podávání známé v farmacii.

Specifická ztělesnění vynalezených sloučenin jsou uvedena v tabulce I. Předkládaný vynález zvažuje využití sloučenin z tabulky I, níže uvedené, v kompozicích a způsobech prevence a/nebo léčby neurologických poruch zvířat, a jejich využití v kompozicích a způsobech léčby alopecie a podpory růstu chlupů u zvířat, a všech ostatních způsobech použití navržených v této specifikaci.

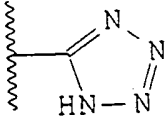
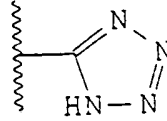
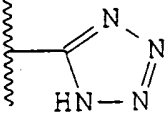
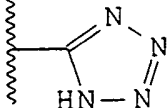
Tabulka I

Č.	n	D	R2	A	R1
1	1	vazba	COOH	H	cyklohexyl
2	1	vazba	COOH	H	α -methylbenzyl
3	1	vazba	COOH	H	4-methylbenzyl
4	1	vazba	tetrazol	H	benzyl
5	1	vazba	SO ₃ H	H	α -methylbenzyl
6	1	CH ₂	COOH	H	4-methylbenzyl
7	1	vazba	SO ₂ HNMe	H	Benzyl
8	1	vazba	CN	H	α -methylbenzyl
9	1	vazba	PO ₃ H ₂	H	4-methylbenzyl
10	2	vazba	COOH	H	benzyl
11	2	vazba	COOH	H	α -methylbenzyl
12	2	vazba	COOH	H	2-butyl
13	2	vazba	COOH	H	2-butyl
14	2	vazba	COOH	H	cyklohexyl
15	2	vazba	PO ₂ Het	H	isopropyl
16	2	vazba	PO ₃ Hpropyl	H	ethyl
17	2	vazba	PO ₃ (Et) ₂	H	methyl
18	2	vazba	Ome	H	terc.butyl
19	2	vazba	OEt	H	n-pentyl
20	2	vazba	Opropyl	H	n-hexyl
21	1	vazba	Obutyl	H	cyklohexyl
22	1	vazba	Opentyl	H	cyklopentyl
23	1	vazba	Ohexyl	H	heptyl
24	1	vazba	Sme	H	n-oktyl
25	1	vazba	SEt	H	n-hexyl
26	2	vazba	Spropyl	H	n-hexyl
27	2	vazba	Sbutyl	H	n-hexyl
28	2	vazba	NHCOMe	H	n-hexyl
29	2	vazba	NHCOEt	H	2-thienyl
30	1	CH ₂	N(Me) ₂	H	adamantyl
31	1	(CH ₂) ₂	N(Me)Et	H	adamantyl
32	1	(CH ₂) ₃	NOC(Me) ₂	H	adamantyl

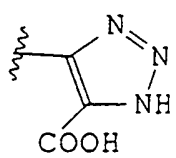
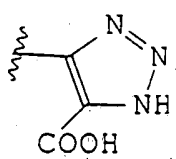
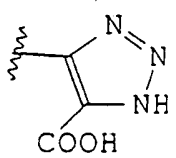
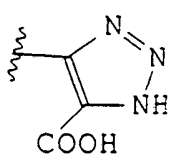
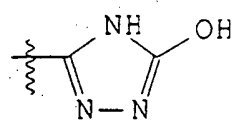
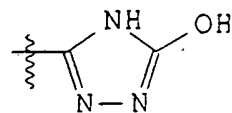
Pokračování tabulky I

Č.	n	D	R2	A	R1
33	1	(CH ₂) ₄	CONHMe	H	adamantyl
34	1	(CH ₂) ₅	CONHEt	H	adamantyl
35	1	(CH ₂) ₆	CONHpropyl	H	adamantyl
36	1	vazba	CONH(O)Me	H	benzyl
37	1	vazba	CONH(O)Et	H	α-methylfenyl
38	1	vazba	CONH(O)propyl	H	4-methylfenyl
39	2	vazba	COOH	H	benzyl
40	2	vazba	COOH	H	α-methylfenyl
41	2	vazba	COOH	H	4-methylfenyl
42	1	CH ₂	COOH	Me	cyklohexyl
43	1	(CH ₂) ₂	COOH	Et	cyklohexyl
44	1	(CH ₂) ₃	COOH	prop	cyklohexyl
45	1	(CH ₂) ₄	COOH	but	cyklohexyl
46	1	(CH ₂) ₅	COOH	H	cyklohexyl
47	1	(CH ₂) ₆	COOH	H	cyklohexyl
48	1	(CH ₂) ₇	COOH	H	cyklohexyl
49	1	(CH ₂) ₈	COOH	H	cyklohexyl
50	1	(CH ₂) ₉	COOH	H	cyklohexyl
51	1	(CH ₂) ₁₀	COOH	H	cyklohexyl
52	1	C ₂ H ₂	COOH	H	cyklohexyl
53	1	2-OH, Et	COOH	H	cyklohexyl
54	1	2-butylen	COOH	H	cyklohexyl
55	1	1-propyl	COOH	H	cyklohexyl
56	1	terc.butyl	COOH	H	cyklohexyl
57	1	2-nitro- hexyl	COOH	H	cyklohexyl
58	3	(CH ₂) ₂	CN	H	cyklohexyl
59	1	(CH ₂) ₃	CN	H	cyklohexyl
60	3	vazba	CONHNHSO ₂ Me	H	benzyl
61	3	vazba	CONHNHSO ₂ Et	H	α-methylfenyl
62	3	vazba	CONHSO ₂ Me	H	4-methylfenyl

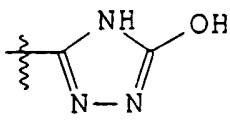
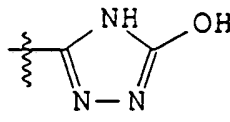
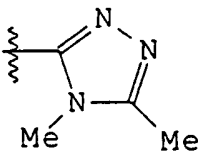
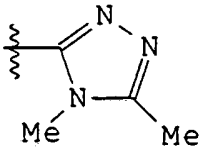
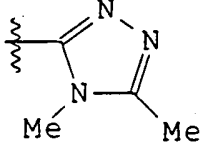
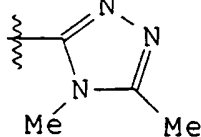
Pokračování tabulky I

Č.	n	D	R2	A	R1
63	2	vazba	CONHNHSO ₂ Et	H	fenyl
64	2	vazba	CON(Me)CN	H	α-methylfenyl
65	2	vazba	CON(Et)CN	H	4-methylfenyl
66	1	(CH ₂) ₂	COOH	H	methyl
67	1	(CH ₂) ₃	COOH	H	ethyl
68	1	(CH ₂) ₄	COOH	H	n-propyl
69	1	(CH ₂) ₅	COOH	H	terc.butyl
70	1	(CH ₂) ₆	COOH	H	pentyl
71	1	(CH ₂) ₇	COOH	H	hexyl
72	1	(CH ₂) ₈	COOH	H	heptyl
73	1	(CH ₂) ₉	COOH	H	oktyl
74	1	(CH ₂) ₁₀	COOH	H	nonyl
75	1	C ₂ H ₂	COOH	H	cyklohexyl
76	1	vazba		H	cyklohexyl
77	1	vazba		H	adamantyl
78	1	vazba		H	1,1-dimethylpropyl
79	1	vazba		H	trimetoxyfenyl

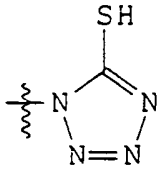
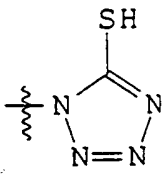
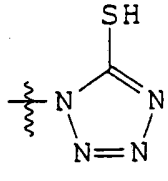
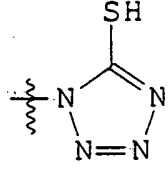
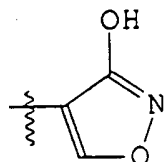
Pokračování tabulky I

Č.	n	D	R2	A	R1
80	1	vazba		H	cyklohexyl
81	1	vazba		H	adamantyl
82	1	vazba		H	1,1-dimethylpropyl
83	1	vazba		H	trimetoxifenyl
84	1	vazba		H	cyklohexyl
85	1	vazba		H	adamantyl

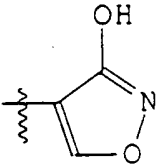
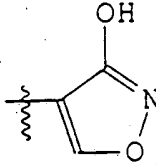
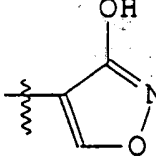
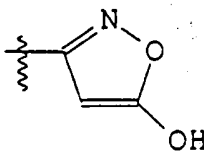
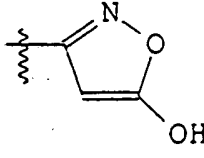
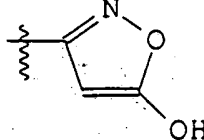
Pokračování tabulky I

Č.	n	D	R2	A	R1
86	1	vazba		H	1,1-dimethylpropyl
87	1	vazba		H	trimetoxifenyl
88	1	vazba		H	cyklohexyl
89	1	vazba		H	adamantyl
90	1	vazba		H	1,1-dimethylpropyl
91	1	vazba		H	trimetoxifenyl

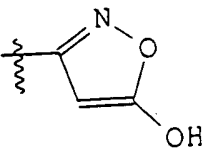
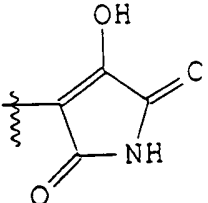
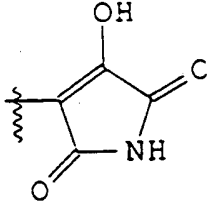
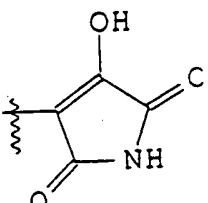
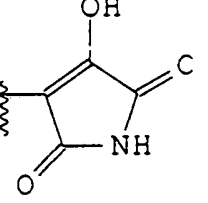
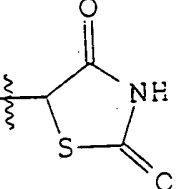
Pokračování tabulky I

Č.	n	D	R2	A	R1
92	1	vazba		H	cyklohexyl
93	1	vazba		H	adamantyl
94	1	vazba		H	1,1-dimethylpropyl
95	1	vazba		H	trimetoxifenyl
96	1	vazba		H	cyklohexyl

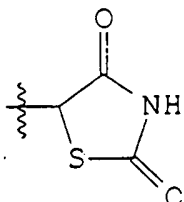
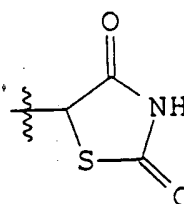
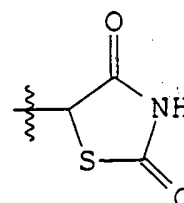
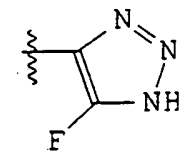
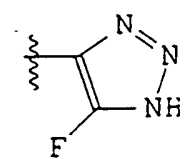
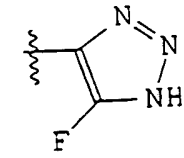
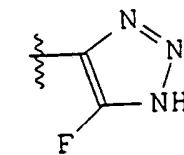
Pokračování tabulky I

Č.	n	D	R2	A	R1
97	1	vazba		H	adamantyl
98	1	vazba		H	1,1-dimethylpropyl
99	1	vazba		H	trimetoxifenyl
100	1	vazba		H	cyklohexyl
101	1	vazba		H	adamantyl
102	1	vazba		H	1,1-dimethylpropyl

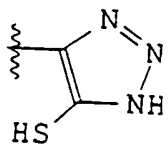
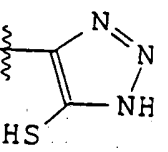
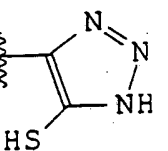
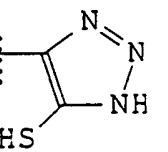
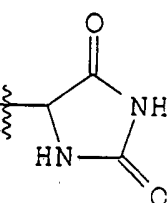
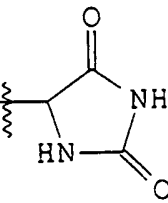
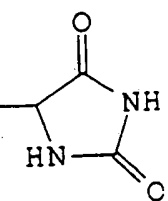
Pokračování tabulky I

Č.	n	D	R2	A	R1
103	1	vazba		H	trimetoxifenyl
104	1	vazba		H	cyklohexyl
105	1	vazba		H	adamantyl
106	1	vazba		H	1,1-dimethylpropyl
107	1	vazba		H	trimetoxifenyl
108	1	vazba		H	cyklohexyl

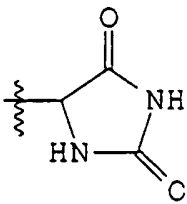
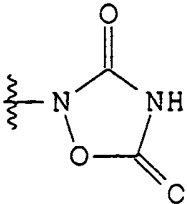
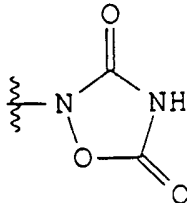
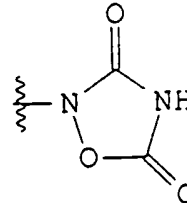
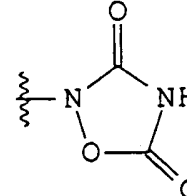
Pokračování tabulky I

Č.	n	D	R2	A	R1
109	1	vazba		H	adamantyl
110	1	vazba		H	1,1-dimethylpropyl
111	1	vazba		H	trimetoxifenyl
112	1	vazba		H	cyklohexyl
113	1	vazba		H	adamantyl
114	1	vazba		H	1,1-dimethylpropyl
115	1	vazba		H	trimetoxifenyl

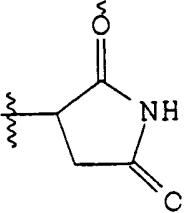
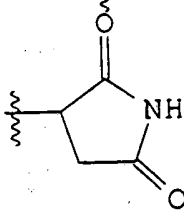
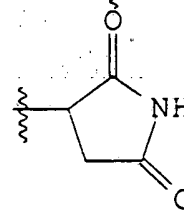
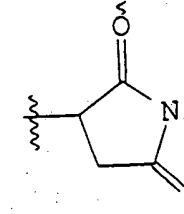
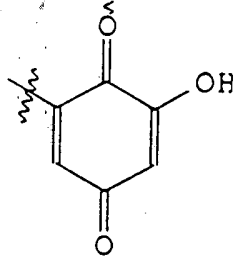
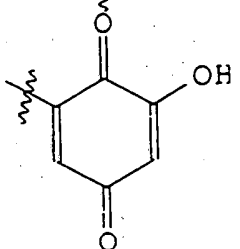
Pokračování tabulky I

Č.	n	D	R2	A	R1
116	1	vazba		H	cyklohexyl
117	1	vazba		H	adamantyl
118	1	vazba		H	1,1-dimethylpropyl
119	1	vazba		H	trimetoxifenyl
120	1	vazba		H	cyklohexyl
121	1	vazba		H	adamantyl
122	1	vazba		H	1,1-dimethylpropyl

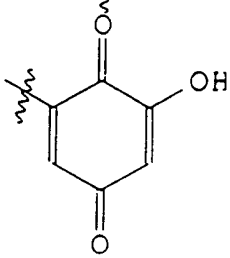
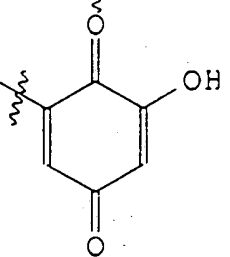
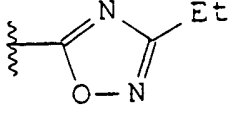
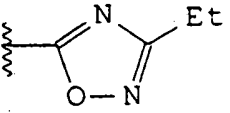
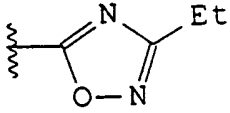
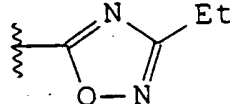
Pokračování tabulky I

Č.	n	D	R2	A	R1
123	1	vazba		H	trimetoxifenyl
124	1	vazba		H	cyklohexyl
125	1	vazba		H	adamantyl
126	1	vazba		H	1,1-dimethylpropyl
127	1	vazba		H	trimetoxifenyl

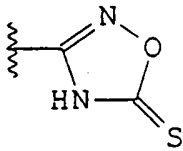
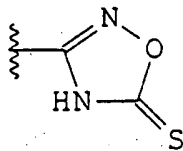
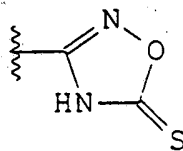
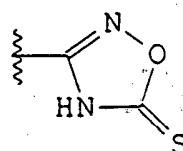
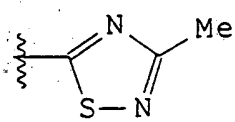
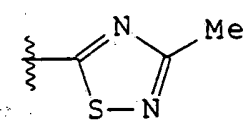
Pokračování tabulky I

Č.	n	D	R2	A	R1
128	1	vazba		H	cyklohexyl
129	1	vazba		H	adamantyl
130	1	vazba		H	1,1-dimethylpropyl
131	1	vazba		H	trimetoxifenyl
132	1	vazba		H	cyklohexyl
133	1	vazba		H	adamantyl

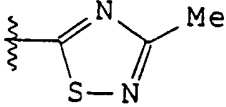
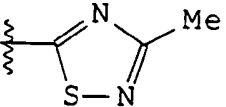
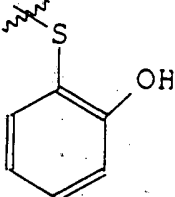
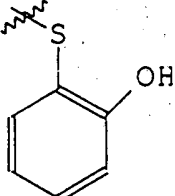
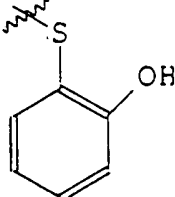
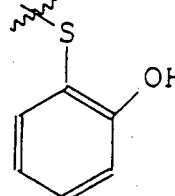
Pokračování tabulky I

Č.	n	D	R2	A	R1
134	1	vazba		H	1,1-dimethylpropyl
135	1	vazba		H	trimetoxifenyl
136	1	vazba		H	cyklohexyl
137	1	vazba		H	adamantyl
138	1	vazba		H	1,1-dimethylpropyl
139	1	vazba		H	trimetoxifenyl

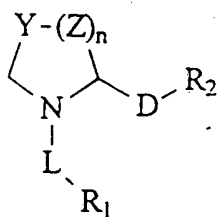
Pokračování tabulky I

Č.	n	D	R2	A	R1
140	1	vazba		H	cyklohexyl
141	1	vazba		H	adamantyl
142	1	vazba		H	1,1-dimethylpropyl
143	1	vazba		H	trimetoxifenyl
144	1	vazba		H	cyklohexyl
145	1	vazba		H	adamantyl

Pokračování tabulky I

Č.	n	D	R2	A	R1
146	1	vazba		H	1,1-dimethylpropyl
147	1	vazba		H	trimetoxifyfenyl
148	1	vazba		H	cyklohexyl
149	1	vazba		H	adamantyl
150	1	vazba		H	1,1-dimethylpropyl
151	1	vazba		H	trimetoxifyfenyl

Dodatečně nárokované nebo komparativní karboxylové kyseliny a isostery N-heterocyklických sloučenin podle předkládaného vynálezu, které také vykazují významné neurotropické účinky a účinky na růst vlasů jsou zobrazeny níže:



Slč.	N	D	R ₂	L	R ₁
A	1	vazba	COOH	1,2-dioxoethyl	1,1-dimethylpropyl
B	2	vazba	COOH	1,2-dioxoethyl	1,1-dimethylpropyl
C	1	vazba	COOH	SO ₂	benzyl
D	1	CH ₂	OH	1,2-dioxoethyl	1,1-dimethylpropyl
E	1	vazba	tetrazol	1,2-dioxoethyl	1,1-dimethylpropyl
F	1	vazba	-CN	1,2-dioxoethyl	1,1-dimethylpropyl
G	2	vazba	CONH ₂	1,2-dioxoethyl	1,1-dimethylpropyl

kde Y a Z jsou pro sloučeniny A-G uhlíkové atomy

H	1	vazba	COOH	1,2-dioxoethyl	1,1-dimethylpropyl
I	1	vazba	COOH	1,2-dioxoethyl	1,1-dimethylpropyl

kde Z je pro sloučeninu H atom S a
kde je Y atom S pro sloučeninu I.

Farmaceutické kompozice podle předkládaného vynálezu

Předkládaný vynález se týká farmaceutických kompozic, které obsahují:

- (i) účinné množství močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny, a
- (ii) farmaceuticky přijatelný nosič.

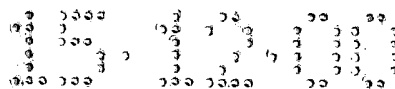
Předkládaný vynález se také týká farmaceutických kompozic, které obsahují:

- (i) účinné množství močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny pro léčbu neurodegenerativních onemocnění, neurologických poruch a poškození nervů nebo podporu růstu nervů u zvířat, a
- (ii) farmaceuticky přijatelný nosič.

Předkládaný vynález se také týká farmaceutických kompozic, které obsahují:

- (i) účinné množství močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny pro léčbu alopecie nebo podporu růstu vlasů u zvířat, a
- (ii) farmaceuticky přijatelný nosič.

Neurotropická činidla, sloučeniny se mohou podávat s dalšími neurotropickými činidly jako jsou neurotropický růstový faktor, mozkový růstový faktor, gliální růstový faktor, ciliární neurotropický faktor, insulinový růstový faktor a jejich aktivními, dělením získanými deriváty, kyselým růstovým faktorem fibroblastů, zásaditým růstovým faktorem fibroblastů,



růstovými faktory krevních destiček, neurotropinem-3 nebo neurotropinem 4/5. Úroveň dávek dalších neurotropických látek závisí na dříve konstatovaných činitelích a neurotropické účinnosti kombinace látek.

Způsoby podle předkládaného vynálezu

Předkládaný vynález se týká použití kterékoliv ze sloučenin zde popsané, k přípravě léku pro léčbu nemocí jako je periferní neuropatie způsobená fyzickým zraněním nebo onemocněním, fyzickým poškozením mozku, fyzickým poškozením míchy, mrtvicí spojenou s poškozením mozku, Alzheimerovou nemocí, Parkinsonovou nemocí a amyotropní laterální sklerózou. Předkládaný vynález se také vztahuje k použití sloučenin karboxylových kyselin a isosterů karboxylových kyselin k léčbě výše uvedených neuropatií, neurologických poruch a neurologického poškození.

Předkládaný vynález se také týká způsobu léčby alopecie nebo podpory růstu chlupů u zvířat, který zahrnuje podávání účinného množství močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosterů karboxylových kyselin řečenému zvířeti. Předkládaný vynález se také vztahuje k použití nově vytvořených sloučenin a kompozic k přípravě léku pro léčbu alopecie nebo podporu růstu chlupů u zvířat.

Vynalezený způsob je obzvláště užitečný pro léčbu mužského typu alopecie, stařecké alopecie, alopecie aerata, alopecie vzniklé z důvodu poruch pokožky nebo nádorů, alopecie vzniklé z léčby rakoviny jako je chemoterapie nebo ozařování, a alopecie vzniklé ze systémových poruch jako jsou poruchy výživy a poruchy vnitřní sekrece.

Rozumí se však také, že specifická úroveň dávek pro každého jednotlivého pacienta závisí na různých faktorech včetně aktivity použitých specifických sloučenin, věku, tělesné váze, celkovém zdravotním stavu, pohlaví, stravování, době podávání, rychlosti vylučování, kombinaci léků a závažnosti jednotlivé nemoci nebo poruchy, která se léčí a způsobu podávání.

MPTP model Parkinsonovy nemoci u myši

Jako zvířecí model Parkinsonovy nemoci se použilo MPTP poškození dopomenergických neuronů u myši. Čtyři týdny staří samci CD1 bílých myši dostávali dávku intraperitonálně 30 mg/kg MPTP po dobu 5 dní. Vynalezené sloučeniny (4mg/kg) nebo vehikulum se podávaly podkožně společně s MPTP po dobu 5 dní, stejně jako po dobu dalších 5 dní následujících po zastavení podávání MPTP. Po 18 dnech od podávání MPTP byla zvířata utracena, striata byla odpitvána a homogenizována. Aby se kvantifikovalo přežití a obnova dopomenergických neuronů provádělo se imunovybarvení sagitálních a koronárních částí mozku anti-tyrosin hydroxylázou Ig. Ve srovnání k nepoškozenými zvířaty, byl u zvířat ošetřovaných MPTP a vehikulem zpozorován podstatný úbytek funkčních dopomenergických zakončení. Při jiném pokusu, se testovací sloučeniny podávaly pouze následně po poškození způsobeném MPTP. Takže, po té co se zvířatům 5 dní podával MPTP, uplynuly další 3 dny než se 8. den zahájilo podávání léku ústy. Zvířata byla ošetřována vynalezenými sloučeninami (0,4 mg/kg), podávanými ústně, jednou za den celkem 5 dní. 18. den se zvířata utratila a analyzovala se jak je uvedeno výše. Tabulka II představuje procentickou obnovu dopomenergických neuronů v prvním (současně dávkovaném) vzorku

zvířat, kterým se podávaly sloučeniny karboxylové kyseliny nebo isosterů karboxylové kyseliny.

Tabulka II, níže uvedená, zobrazuje výrazný neuroregenerativní účinek vynalezených sloučenin karboxylové kyseliny nebo isosterům karboxylové kyseliny příbuzných sloučenin a představuje neurotropickou schopnost isosterů karboxylových kyselin jako skupinový jev, že poškozená zvířata, kterým se podávají sloučeniny karboxylových kyselin nebo isosterů karboxylových kyselin vykazují výraznou obnovu vybarvených TH dopomínergických neuronů.

Tabulka II - MPTP neurodegenerativní model

	% Obnovy
Sloučenina A	26,7 %
Sloučenina B	není definováno
Sloučenina C	24,4 %
Sloučenina D	23,2 %
Sloučenina E	19,6 %
Sloučenina F	34,1 %
Sloučenina G	46,5 %
Sloučenina H	14,0 %
Sloučenina I	není definováno

Procento hustoty striatální inervace se v částech mozku kvantifikovalo pomocí anti-tyrosinové hydroxylázy imunoglobulinu, která je indikativní pro funkční dopomínergické neurony. 23% hustota striatální inervace u zvířat předem ošetřovaných pouze vehikulem, kterým se podávalo vehikulum během ošetřování ústně, naznačuje normální nepoškozenou striatální tkáň. Hustota striatální inervace se snížila na 5 % u zvířat předem ošetřených MPTP, kterým se podávalo vehikulum během léčby ústy, a naznačuje poškození způsobené MPTP.

Překvapivě se hustota striatální inervace zvýšila na 8 až 13 % u zvířat předem ošetřených MPTP, kterým se podávalo během léčby 0,4 mg/kg sloučenin podle tohoto vynálezu ústy, a naznačuje podstatnou regeneraci neuronů po poškození způsobeném MPTP.

In vivo **Test tvorby chlupů na 6 černých myších C57**

6 černých myši C57 se použilo k demonstraci vlasových revitalizačních vlastností močovin a karbamátů N-heterocyklických karboxylových kyselin nebo isosterů karboxylových kyselin. Původci se nyní odvolávají na obrázky. Obrázky 1 a 2, zobrazují 6 černých myši C57, přibližně 7 týdnů starých, které mají na svých zadních čtvrtinách vyholenou oblast asi 5 cm x 5 cm, z které jsou odstraněny všechny chlupy. Postupovalo se opatrně, aby se pod chlupy ležící vrstvy pokožky nepořezaly nebo neodřely. Jak naznačovala narůžovělá barva kůže, byla zvířata v anagení růstové fázi. S odvoláním na obraz 2, ošetřovala se 4 zvířata ze skupiny místním podáváním 20% propylenglykolového vehikula (obr. 2) nebo příbuzných sloučenin rozpuštěných ve vehikulu. Zvířata byla každých 48 hodin (celkem 3 aplikace během 5 dní) ošetřována vehikulem nebo N-heterocyklickými karboxylovými kyselinami nebo isostery a růst chlupů se nechal probíhat po 6 týdnů. Růst chlupů byl kvantifikován procenty vyholené oblasti pokryté nově vyrostlými chlupy během tohoto časového období.

Obr.2 ukazuje, že zvířata ošetřovaná vehikulem vykazovala pouze malý růst chlupů v skvrnách nebo chomáčích, s méně než 3 % vyholené oblasti pokryté novým růstem.

V protikladu, obr.3 ukazuje, že zvířata ošetřovaná po 2 týdny sloučeninami N-heterocyklických karboxylových kyselin tj. sloučenou A, sloučeninou B a sloučeninou G vykazují pro dvě

sloučeniny dramatický růst chlupů, pokrývající více než 25 % vyholené oblasti u všech zvířat.

Obr.3 ukazuje relativní růst chlupů na 6 oholených černých myších ze vzorku C57 po 14 dnech potom, když byly ošetřovány N-heterocyklickými karboxylovými kyselinami nebo isostery karboxylových kyselin. Myším byla na zádech vyholena oblast asi 5 x 5 cm, ze které byly odstraněny všechny chlupy. Postupovalo se opatrně, aby se pod chlupy ležící vrstvy pokožky nepořezaly nebo neodřely. Sloučeniny v koncentraci 1 μmol na mililitr se opatrně aplikovaly na vyholenou oblast myši (5 myši ve skupině) třikrát týdně. Růst chlupů se vyhodnotil po 14 dnech od počátku ošetřování uvedenými látkami. Relativní stupnice pro hodnocení růstu chlupů byla následující:

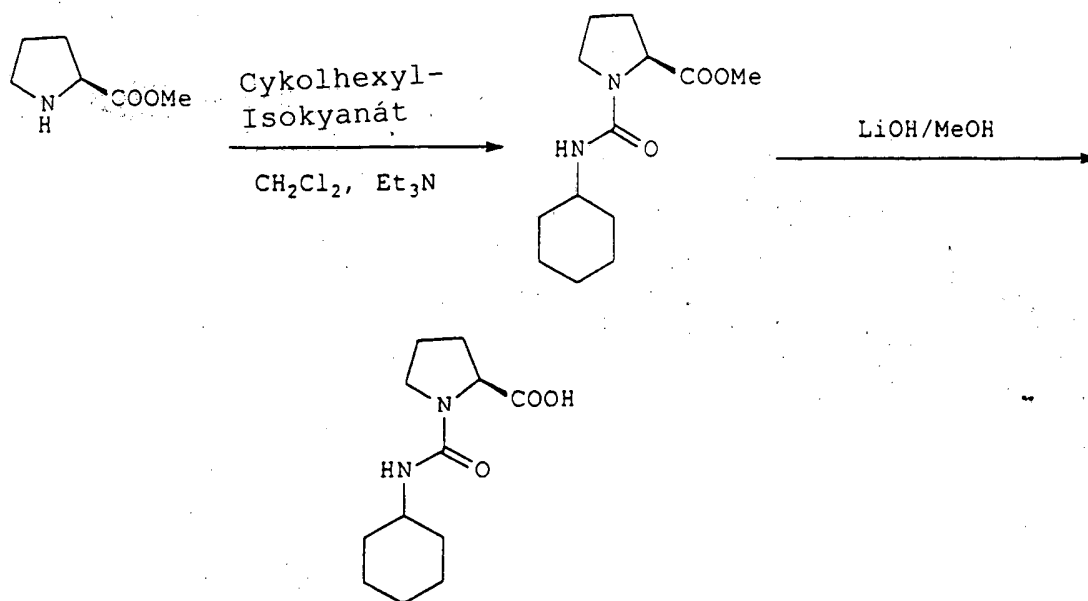
- 0 = žádný růst,
- 1 = začátek růstu v malých chomáčích,
- 2 = růst chlupů pokrývající <25 % vyholené oblasti,
- 3 = růst chlupů pokrývající >25 % vyholené oblasti, ale méně než 50 % vyholené oblasti,
- 4 = růst chlupů pokrývajících >50 % vyholené oblasti, ale méně než 75 % vyholené oblasti,
- 5 = kompletní pokrytí vyholené oblasti chlupy

Následující příklady vysvětlují upřednostňované ztělesnění tohoto vynálezu a současně mimoto nejsou pro tento vynález konstruovány jako limitující. Všechny molekulární hmotnosti polymerů vyjadřují průměrné molekulární hmotnosti. Pokud není jinak naznačeno jsou všechna procentická vyjádření založena na procentech hmotnostních konečného systému podávání nebo připravené formulace a všechny se v součtu rovnají 100% hmotnostním.

Příklady použití vynálezu

Vynalezené sloučeniny se mohou při využití zavedených chemických přeměn připravit různými syntézními kroky. Ukázkový obecný způsob syntézy předkládaných sloučenin je popsán ve schématu I.

Schéma I



Příklad 1 (Sloučenina 1)

Syntéza (2S)-1-(N-cyklohexylkarbamoyl)pyrrolidin-2-karboxylové kyseliny

a. Methyl (2S)-1-(N-cyklohexylkarbamoyl)pyrrolidin-2-karboxylát.

Směs cyklohexylisokyanátu (3,88 g, 31 mmol), hydrochloridového esteru L-prolinu (5,0 g, 30,19 mmol) a triethylamin (9 ml) v methylchloridu (150 ml) se přes noc míchala při teplotě místnosti. Reakční směs se promyla 2 x 100 ml 1 N HCl a 1 x 100 ml vody. Organická fáze se sušila, koncentrovala a čistila v silikagelové koloně (50 % EtOAc/hexan) za získání močoviny jako hustého oleje, ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): d 1,09 až 1,15 (m, 3H), 1,33 (m, 2H), 1,68 (m, 3H), 1,93 až 2,05 (m, 6H), 3,33 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,39 (m, 1H), 4,41 (m, 1H).

b. (2S)-1-(N-cyklohexylkarbamoyl)pyrrolidin-2-karboxylová kyselina.

Methyl (2S)-1-(N-cyklohexylkarbamoyl)pyrrolidin-2-karboxylová kyselina (3,50 g) se rozpustí v methanolu (60 ml), ochladí se na 0 °C a zpracuje se s 2N LiOH (20 ml). Po míchání přes noc, se směs rozdělila mezi éter a vodu. Éterová vrstva byla odstraněna a vodní vrstva se okyselila (pH 1) 1N HCl a extrahovala se methylenchloridem. Sušením a odstraněním rozpouštědla se získalo 2,20 g produktu jako bílé pevné látky, ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): d 1,14 až 1,18 (m, 3H), 1,36 až 1,38 (m, 2H), 1,71 až 1,75 (m, 3H), 1,95 až 2,04 (m, 5H), 2,62 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,30 až 3,33 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 4,38 (br, 1H), 4,46 (m, 1H).

Příklad 2

Může se připravit pleťová voda obsahující následující kompozici.

	(%)
95% ethanol	80,0
Derivát močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny	10,0
acetát α -tokoferolu	0,01
Ethylenoxid (40 molů) produkty adice ztuženého ricínového oleje	0,5
Čištěná voda	9,0
Vůně a barvivo	Podle potřeby

Do 95% ethanolu se přidá derivát močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylické kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny, acetát α -tokoferolu, ethylen oxid (40 molů) produkt adice ztuženého ricínového oleje, vůně a barvivo. Výsledná směs se míchá a rozpustí, a k směsi se přidá čištěná voda, abychom získali průhlednou kapalnou pleťovou vodu.

Denně se může jednou nebo dvakrát aplikovat 5 ml pleťové vody na místo jevící výraznou plešatost nebo alopecii.

Příklad 3

Může se připravit pleťová voda obsahující následující kompozici.

	(%)
95% ethanol	80,0
Derivát močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny	0,005

Hinokitol	0,01
Ethylenoxid (40 molů) produkty adice ztuženého ricínového oleje	0,5
Čištěná voda	19,0
Vůně a barvivo	Podle potřeby

Do 95% ethanolu se přidá derivát močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylické kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny, acetát α -tokoferolu, ethylen oxid (40 molů) produkt adice ztuženého ricínového oleje, vůně a barvivo. Výsledná směs se míchá a rozpustí, a k směsi se přidá čištěná voda, abychom získali průhlednou kapalnou pleťovou vodu.

Pleťová voda se může aplikovat sprejem jednou až 4-krát denně na místo jevící výraznou plešatost nebo alopecii.

Příklad 4

Může se připravit emulze z fáze A a fáze B, které má následující složení.

Fáze A	(%)
Velrybí vosk	0,5
Cetanol	2,0
Vazelína	5,0
Skvalan	10,0
Monostearat polyoxyethylenu (10 molů)	2,0
Monooleát sorbitanu	1,0
Derivát močoviny nebo karbamátu N- heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny	0,01

Fáze B	%
Glycerin	10,0
Čištěná voda	69,0
Vůně, barvivo a konzervační činidlo	Podle pořeby

Fáze A a fáze B se jedna po druhé zahřívají, roztaví a udržují se při 80 °C. Obě fáze se potom smísí a ochladí se za míchání na normální teplotu, aby se získala emulze.

Emulze může být na místa s výraznou plešatostí nebo alopecií aplikována sprejem jednou až čtyřikrát za den.

Příklad 5

Z fáze A a fáze B, které mají následující složení se také může připravit krém.

Fáze A	(%)
Kapalný parafin	5,0
Cetostearol	5,5
Vazelína	5,5
Monostearát glycerinu	33,0
Polyoxyethylen (20 molů) 2-okyldodecylether	3,0
Propylparaben	0,3
Fáze B	(%)
Derivát močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosterů karboxylových kyselin	0,8
Glycerin	7,0
Dipropylenglykol	20,0
Polyethylenglykol 4000	5,0
Natrium hexametafosfát	0,005
Čištěná voda	44,895

Fáze A se zahřeje a roztaví a udržuje se při 70 °C. Fáze B se přidá do fáze A a směs se míchá, aby se získala emulze. Emulze se potom ochladí, aby se získal krém.

Krém se na místa postižená výraznou plešatostí nebo alopecií může aplikovat jednou až 4-krát denně.

Příklad 6

Může se připravit kapalina obsahující následující kompozici.

	(%)
Polyoxyethylenbutylether	20,0
Ethanol	50,0
Deriváty močoviny nebo karbamátů N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isostery karboxylových kyselin	0,001
Propylenglykol	5,0
Polyoxyethylenový derivát ztuženého ricínového oleje (80 molů ethylenoxidového produktu adice)	0,4
Vůně	Podle potřeby
Čištěná voda	Podle potřeby

Do ethanolu se přidá polyoxyethylenbutylether, propylenglykol, polyoxyethylenový derivát ztuženého ricínového oleje a derivát močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny a vůně. Výsledná směs se míchá a do směsi se přidá čištěná voda, aby se získala kapalina.

Kapalina se může na místa postižená výraznou plešatostí nebo alopecií aplikovat jednou až 4-krát denně.

Příklad 7

Může se připravit šampon obsahující následující kompozici.

	(%)
Natrium laurylsulfát	5,0
Laurylsulfát triethanolaminu	5,0
Betainlauryldimethylaminoacetát	6,0
Distearát ethylenglykolu	2,0
Polyethylenglykol	5,0
Derivát močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny	5,0
Ethanol	2,0
Vůně	0,3
Čištěná voda	69,7

Do 69,7 g čištěné vody se přidá 5,0 g natrium laurylsulfátu, 5,0 g laurylsulfátu triethanolaminu, 6,0 g betainlauryldimethylaminoacetátu. Potom se směs, která se získá po přidání 5,0 g derivátu močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny, 5,0 g polyethylenglykolu a 2,0 g distearátu ethylenglykolu v 2,0 g ethanolu, dále míchá, a následně se přidá 0,3g vůně. Výsledná směs se zahřeje a následně se ochladí, aby se získal šampon.

Šampon se může používat na vlasovou pokožku hlavy jednou nebo třikrát denně.

Příklad 8

Pacient trpí stařeckou alopecií. Derivát močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny nebo farmaceutická kompozice, která ho obsahuje se mohou pacientovi podávat. Očekává se, že se po ošetřování objeví zvýšený růst vlasů.

Příklad 8

Pacient trpí mužským typem alopecie. Derivát močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny nebo farmaceutická kompozice, která ho obsahuje se mohou pacientovi podávat. Očekává se, že se po ošetřování objeví zvýšený růst vlasů.

Příklad 10

Pacient trpí lokální alopecií. Derivát močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny nebo farmaceutická kompozice, která ho obsahuje se mohou pacientovi podávat. Očekává se, že se po ošetřování objeví zvýšený růst vlasů.

Příklad 11

Pacient trpí ztrátou vlasů způsobenou poškozeními kůže. Derivát močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny nebo farmaceutická kompozice, která ho obsahuje se mohou pacientovi podávat. Očekává se, že se po ošetřování objeví zvýšený růst vlasů.

Příklad 12

Pacient trpí ztrátou vlasů způsobenou nádory. Derivát močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny nebo farmaceutická kompozice, která ho obsahuje se mohou pacientovi podávat. Očekává se, že se po ošetřování objeví zvýšený růst vlasů.

Příklad 13

Pacient trpí ztrátou vlasů způsobenou systémovými poruchami, jako jsou poruchy výživy nebo poruchy vnitřní sekrece. Derivát močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny nebo farmaceutická kompozice, která ho obsahuje se mohou pacientovi podávat. Očekává se, že se po ošetřování objeví zvýšený růst vlasů

Příklad 14

Pacient trpí ztrátou vlasů způsobenou chemoterapií. Derivát močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny nebo farmaceutická kompozice, která ho obsahuje se mohou pacientovi podávat. Očekává se, že se po ošetřování objeví zvýšený růst vlasů.

Příklad 15

Pacient trpí ztrátou vlasů způsobenou ozařováním. Derivát močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny nebo farmaceutická kompozice, která ho obsahuje se mohou pacientovi podávat. Očekává se, že se po ošetřování objeví zvýšený růst vlasů.

Příklad 16

Pacient trpí neurodegenerativním onemocněním. Podává se mu derivát močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny nebo farmaceutická kompozice, která ho obsahuje. Očekává se, že selepší stav pacienta nebo se pacient vyléčí.

Příklad 17

Pacient trpí neurologickou poruchou. Podává se mu derivát močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny nebo farmaceutická kompozice, která ho obsahuje. Očekává se, že selepší stav pacienta nebo se pacient vyléčí.

Příklad 18

Pacient trpí mrtvicí. Podává se mu derivát močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny nebo farmaceutická kompozice, která ho obsahuje. Očekává se, že selepší stav pacienta nebo se pacient vyléčí.

Příklad 19

Pacient trpí Parkinsonovou nemocí. Podává se mu derivát močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny nebo farmaceutická kompozice, která ho obsahuje. Očekává se, že selepší stav pacienta nebo se pacient vyléčí.

Příklad 20

Pacient trpí Alzheimerovou chorobou. Podává se mu derivát močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny nebo farmaceutická kompozice, která ho obsahuje. Očekává se, že se zlepší stav pacienta nebo se pacient vyléčí.

Příklad 21

Pacient trpí periferní neuropatií. Podává se mu derivát močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny nebo farmaceutická kompozice, která ho obsahuje. Očekává se, že se zlepší stav pacienta nebo se pacient vyléčí.

Příklad 22

Pacient trpí amyotrofickou laterální sklerózou. Podává se mu derivát močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny nebo farmaceutická kompozice, která ho obsahuje. Očekává se, že se zlepší stav pacienta nebo se pacient vyléčí.

Příklad 23

Pacient utrpěl poranění páteře. Podává se mu derivát močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny nebo farmaceutická

kompozice, která ho obsahuje. Očekává se, že se zlepší stav pacienta nebo se pacient vyléčí.

Příklad 24

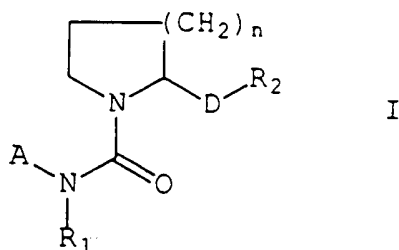
Pacient je ohrožen neurodegenerativním onemocněním nebo neurologickou poruchou. Podává se mu profilakticky karboxylová kyselina nebo isoster karboxylové kyseliny N-heterocyklického kruhu nebo farmaceutická kompozice, která obsahuje stejnou sloučeninu. Očekává se, že pacient bude ochráněn před některými nebo všemi účinky nemoci nebo poruchy nebo se podstatně zlepší jeho stav nebo se pacient proti neléčeným pacientům vyléčí.

Vynález je takto popsán, je zřejmé, že může být variován mnoha způsoby. Tyto variace by se neměly považovat za odchylky od myšlenky a rozsahu vynálezu a všechny takové modifikace jsou určeny k tomu, aby byly zahrnuty do následujících nároků.

P a t e n t o v é n á r o k y :

Původci přihlášky nárokují:

1. Sloučeninu obecného vzorce (I):



ve které

n je 1 až 3

R_1 a A jsou nezávisle vybrané ze skupiny obsahující vodík, C_1-C_9 přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec, C_2-C_9 přímý nebo rozvětvený alkenylový řetězec, aryl, heteroaryl, karbocykl a heterocykl;

D je vazba nebo C_1-C_{10} přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec, C_2-C_{10} alkenyl nebo C_2-C_{10} alkynyl;

R_2 je karboxylová kyselina nebo isoster karboxylové kyseliny;

kde řečený alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, karbocykl, heterocykl nebo isoster karboxylové kyseliny je popřípadě substituován jedním nebo více substituenty vybranými z R^3 , kde

R^3 je vodík, hydroxy skupina, halogen, halogenalkyl, thiokarbonyl, skupiny: alkoxy, alkenoxy, alkylaryloxy, aryloxy, arylalkyloxy, kyano, nitro, imino, alkylamino, aminoalkylo, merkpto, thioalkylo, alkylthio, sulfonylo; C_1-C_6 přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec, C_2-C_6 přímý nebo rozvětvený alkenylový nebo alkynylový řetězec, aryl, heteroaryl, karbocykl, heterocykl nebo CO_2R^4 ,

kde R^4 je vodík nebo C_1-C_9 přímý nebo rozvětvený alkylový nebo alkenylový řetězec;

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl, ester nebo solvát;
za předpokladu, že;

A a R_1 nejsou substituovány jak hydroxy skupinou tak kyslíkem, aby vytvořily karboxy skupinu, nebo A a R_1 nejsou substituovány jak alkoxy skupinou tak kyslíkem aby vytvořily alkoxykarbonyl, nebo A a R_1 nejsou substituovány jak aminem tak kyslíkem aby vytvořily amid;

dále za předpokladu, že:

když R_2 je COOH, pak A a R_1 nejsou buď vodík nebo fenyl;

dále za předpokladu, že:

když $n=1$, a D je vazba, a R_2 je COOH, a A je vodík, potom R_1 není vodík, methyl, ethyl, isopropyl, terc.butyl, oktyl, chloroethyl, cyklohexyl, substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, fenylmethyl, fenylethyl, naftylenylmethyl, naftylenylethyl, thiazolyl, alkoxythiazolyl, substituovaný nebo nesubstituovaný benzothiazolyl, quinolin, nebo thioalkyl;

dále za předpokladu, že:

když D je vazba, a R_2 je COOH, a A je 4-chlorfenyl, pak R_1 není methoxymethyl;

dále za předpokladu, že:

když $n=2$, a D je vazba, a R_2 je COOH, a A je vodík, pak R_1 není vodík, substituovaný nebo nesubstituovaný fenyl, nebo alkoxythiazolyl;

dále za předpokladu, že:

když $n=1$, a D je vazba, a R_2 je $CON(R_3)_2$, a A je vodík, pak R_1 není isopropyl, terc.butyl, cyklohexyl, kyano substituovaný alkyl, nebo substituovaný fenyl;

dále za předpokladu, že:

když $n=1$, a D je vazba, potom R_2 není methoxy skupina;

dále za předpokladu, že:

když $n=1$ nebo 2 , a D je vazba, a R_2 je hydroxy skupina, pak R_1 není substituovaný fenyl;

dále za předpokladu, že:

když $n=1$ nebo 2 , a D je substituovaný nebo nesubstituovaný methyl, a R_2 je hydroxy nebo methoxy skupina a A je vodík, pak R_1 není substituovaný fenyl, vodík, methyl, ethyl, substituovaný propyl nebo hydroxy skupina;

dále za předpokladu, že:

když $n=2$, a D je hydroxypentyl, a R_2 je hydroxy skupina, a A je vodík, pak R_1 není fenyl;

dále za předpokladu, že:

když $n=2$ a D je ethyl, a R_2 je $N(R_3)_2$, pak R_1 a A nemohou být stejné;

dále za předpokladu, že:

když $n=1$ a D je methoxy skupina, a R_2 je $CON(R_3)_2$, a A je methyl, pak R_1 není benzyl;

dále za předpokladu, že:

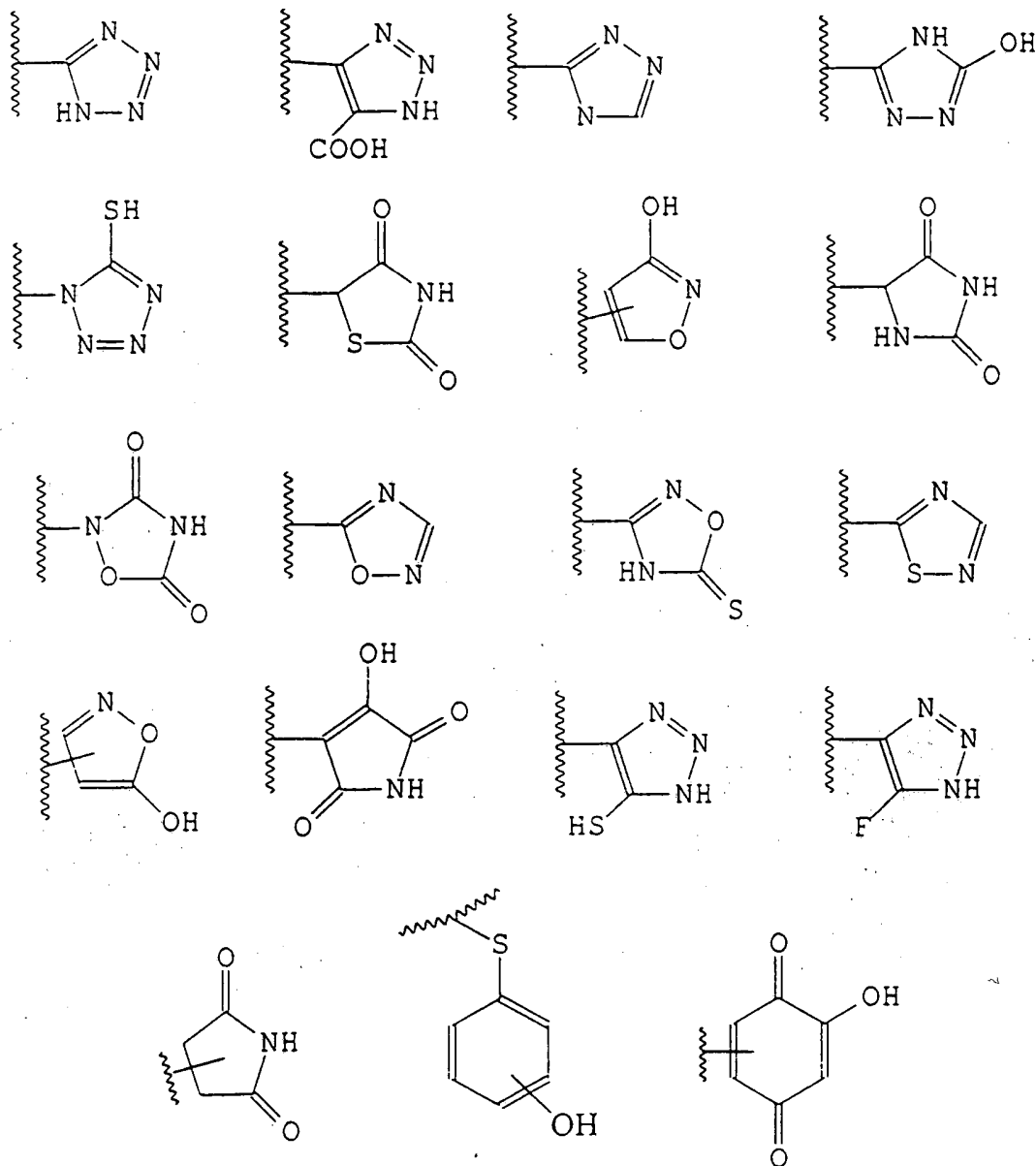
když $n=1$, a D je methyl, a R_2 je $N(R_3)_2$, a A je vodík, pak R_1 není hydroxy skupina;

dále za předpokladu, že:

když D je C_1 - C_2 alkyl, a A je vodík, pak R_1 není butyl.

2. Sloučeninu podle nároku 1, ve které R_2 je karbocykl nebo heterocykl obsahující jakoukoliv kombinaci CH_2 , O , S nebo N v jakémkoliv chemicky stabilním oxidačním stupni, kde kterékoliv z atomů řečené kruhové struktury jsou volitelně substituované v jedné nebo více pozicích skupinou R^3 .

3. Sloučeninu podle nároku 1, ve které je R_2 vybrán z níže uvedené skupiny:



kde atomy řečené kruhové struktury mohou být volitelně substituované v jedné nebo více pozicích skupinou R³.

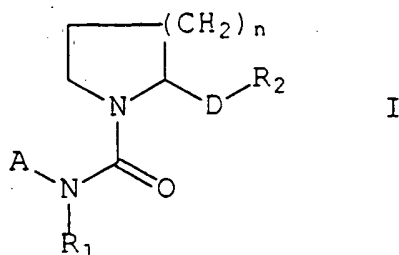
4. Sloučeninu podle nároku 1, ve které je karboxylová kyselina nebo isoster karboxylové kyseliny skupiny R_2 vybrán ze skupiny skládající se z $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{HNR}^3$, $-\text{PO}_2(\text{R}^3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{PO}_3(\text{R}^3)_2$, $-\text{OR}^3$, $-\text{SR}^3$, $-\text{NHCOR}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $-\text{CONH}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{CONHNHSO}_2\text{R}^3$, $-\text{COHNSO}_2\text{R}^3$ a $-\text{CONR}^3\text{CN}$.

5. Sloučeniny: (2S) - 1 - (cyklohexyl)karbamoyl - 2 -
-pyrrolidinkarboxylové kyseliny, a sloučeniny 2 až 151.

6. Farmaceutickou kompozici, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje:

- a) účinné množství močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny, a
- b) farmaceuticky přijatelný nosič.

7. Farmaceutickou kompozici podle nároku 6, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že močovina nebo karbamát N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isoster karboxylové kyseliny obsahují sloučeninu obecného vzorce (I):



ve které

n je 1 až 3

R_1 a A jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, C_1 - C_9 přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec, C , C_2 - C_9 přímý nebo

rozvětvený alkenylový řetězec, aryl, heteroaryl, karbocykl nebo heterocykl;

D je vazba nebo C₁-C₁₀ přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec, C₂-C₁₀ alkenyl nebo C₂-C₁₀ alkynyl;

R₂ je karboxylová kyselina nebo isoster karboxylové kyseliny;

kde řečený alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, karbocykl nebo heterocykl je popřípadě substituován jedním nebo více substituenty vybranými z R³, kde

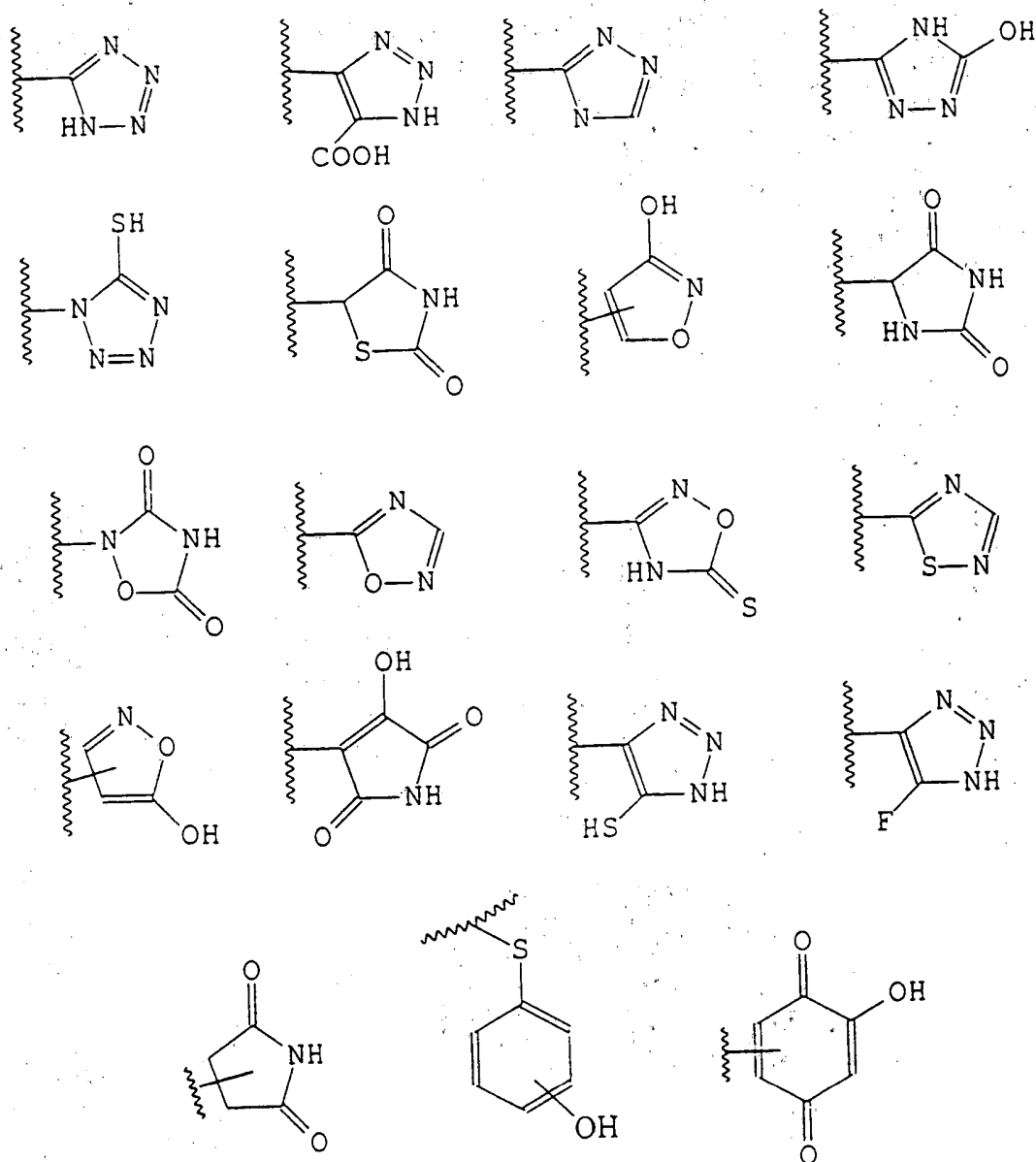
R³ je vodík, hydroxy skupina, halogen, halogenalkyl, thiokarbonyl, skupiny: alkoxy, alkenoxy, alkylaryloxy, aryloxy, arylalkyloxy, kyano, nitro, imino, alkylamino, aminoalkylo, merkpto, thioalkylo, alkylthio, sulfonylo; C₁-C₆ přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec, C₂-C₆ přímý nebo rozvětvený alkenylový nebo alkynylový řetězec, aryl, heteroaryl, karbocykl, heterocykl nebo CO₂R⁴,

kde R⁴ je vodík nebo C₁-C₉ přímý nebo rozvětvený alkylový nebo alkenylový řetězec;

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl, ester nebo solvát.

8. Farmaceutickou kompozici podle nároku 7, **v y z n a č u - j í c í s e t í m**, že R₂ je karbocykl nebo heterocykl obsahující jakoukoliv kombinaci CH₂, O, S nebo N v jakémkoliv chemicky stabilním oxidačním stupni, kde kterékoliv z atomů řečené kruhové struktury jsou volitelně substituované v jedné nebo více pozicích skupinou R³.

9. Farmaceutickou kompozici podle nároku 7, **v y z n a č u - j í c í s e t í m**, že R₂ je vybrán z následující skupiny:



kde atomy řečené kruhové struktury mohou být popřípadě substituovány v jedné nebo více pozicích skupinou R^3 .

10. Farmaceutickou kompozici podle nároku 7, **v y z n a č u j í**
c í s e t í m, že R_2 je vybrán ze skupiny skládající se z
 $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{HNR}^3$, $-\text{PO}_2(\text{R}^3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{PO}_3(\text{R}^3)_2$, $-\text{OR}^3$, $-\text{SR}^3$,
 $-\text{NHCOR}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $-\text{CONH}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{CONHNHSO}_2\text{R}^3$, $-\text{COHNSO}_2\text{R}^3$
a $-\text{CONR}^3\text{CN}$.

11. Farmaceutickou kompozici podle nároku 7, **v y z n a č u - j í c í s e t í m**, že močovina nebo karbamát N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo sloučenina isosteru karboxylové kyseliny je vybrána ze skupiny obsahující sloučeniny 1 až 151.

12. Farmaceutickou kompozici podle nároku 6, **v y z n a č u - j í c í s e t í m**, že dále obsahuje neurotropický faktor odlišný od sloučeniny obecného vzorce (I).

13. Farmaceutickou kompozici podle nároku 12, **v y z n a č u - j í c í s e t í m**, že neurotropický faktor odlišný od sloučeniny obecného vzorce (I) je vybrán z neurotropického růstového faktoru, nervového faktoru mozkového přenosu, gliálního faktoru nervového přenosu, ciliálního neurotropického faktoru, insulinového růstového faktoru a aktivních z nich odvozených derivátů, acidického faktoru růstu fibroblastů, bazického faktoru růstu fibroblastů, růstového faktoru trombocytů, neurotropinu-3 a neurotropinu 4/5.

14. Způsob léčby neurologické poruchy u zvířat, **v y z n a č u - j í c í s e t í m**, že zahrnuje:

podávání účinného množství močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny k stimulaci růstu poškozených periferních nervů nebo k podpoře regenerace neuronů, zvířeti.

15. Způsob podle nároku 14, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že neurologická porucha pochází ze skupiny zahrnující periferní neuropatie způsobené fyzickým zraněním nebo stavem nemoci, fyzickým poškozením mozku, fyzickým poškozením míchy, mrtvicemi spojenými s poškozením mozku a neurologické poruchy týkající se neurodegenerace.

16. Způsob podle nároku 14, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že neurologická porucha pochází ze skupiny zahrnující Alzheimerovu nemoc, Parkinsonovu chorobu a amyotropickou laterální sklerózu.

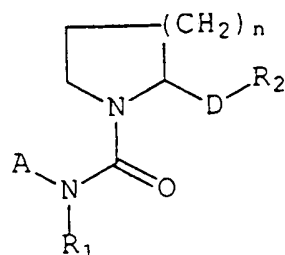
17. Způsob podle nároku 14, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že neurologická porucha je Alzheimerova nemoc.

18. Způsob podle nároku 14, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že neurologická porucha je Parkinsonova nemoc.

19. Způsob podle nároku 14, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že neurologická porucha je amyotropní laterální skleróza.

20. Způsob podle nároku 14, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že močovina nebo karbamát N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isoster karboxylové kyseliny je neimunosupresivní látka.

21. Způsob podle nároku 14, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že močovina nebo karbamát N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isoster karboxylové kyseliny je sloučenina obecného vzorce (I):



I

ve které

n je 1 až 3

R_1 a A jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, C_1-C_9 přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec, C , C_2-C_9 přímý nebo rozvětvený alkenylový řetězec, aryl, heteroaryl, karbocykl a heterocykl;

D je vazba nebo C_1-C_{10} přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec, C_2-C_{10} alkenyl nebo C_2-C_{10} alkynyl;

R_2 je karboxylová kyselina nebo isoster karboxylové kyseliny;

kde řečený alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, karbocykl nebo heterocykl je popřípadě substituován jedním nebo více substituenty vybranými z R^3 , kde

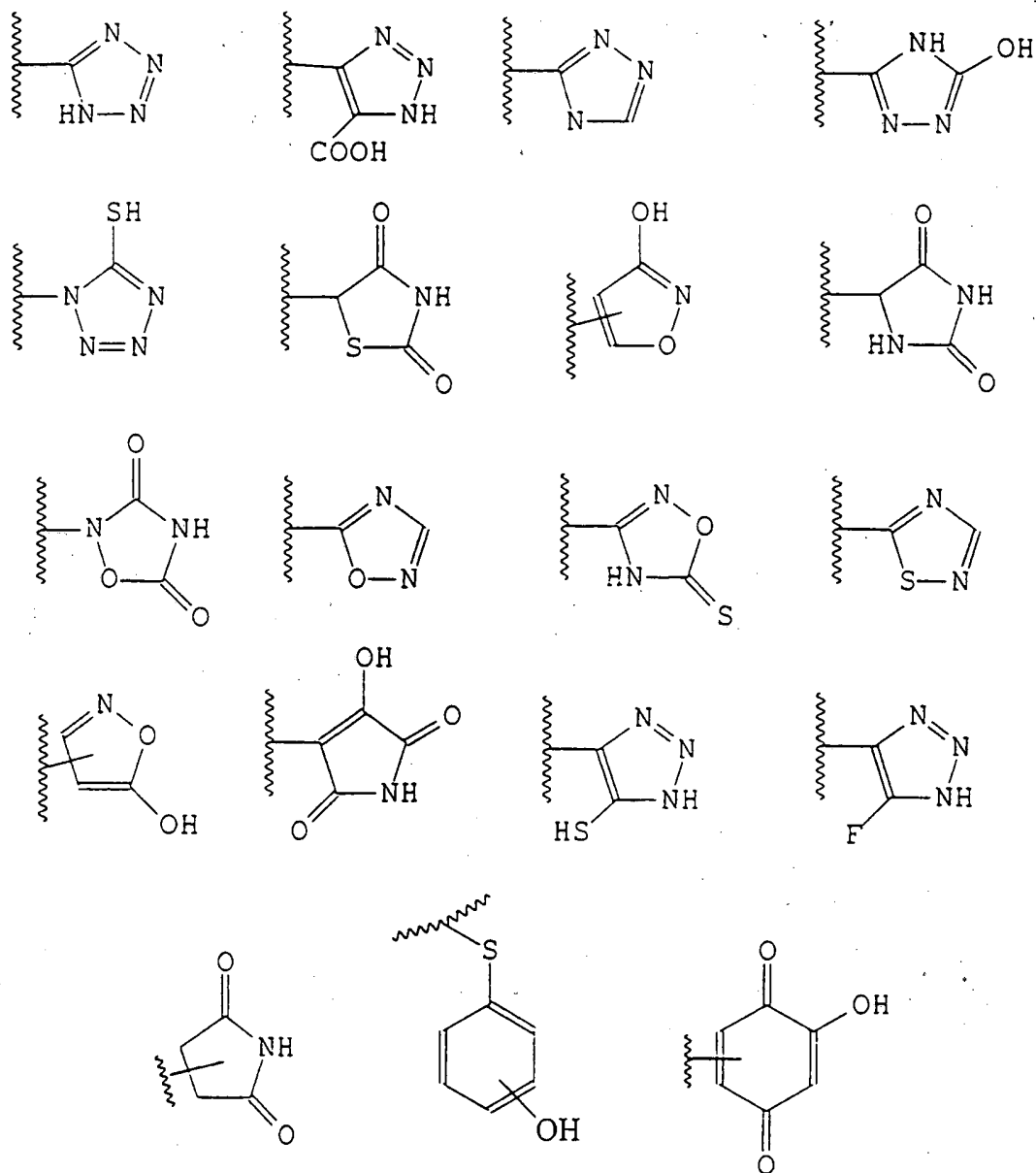
R^3 je vodík, hydroxy skupina, halogen, halogenalkyl, thiokarbonyl, skupiny: alkoxy, alkenoxy, alkylaryloxy, aryloxy, arylalkyloxy, kyano, nitro, imino, alkylamino, aminoalkylo, merkapto, thioalkylo, alkylthio, sulfonylo; C_1-C_6 přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec, C_2-C_6 přímý nebo rozvětvený alkenylový nebo alkynylový řetězec, aryl, heteroaryl, karbocykl, heterocykl nebo CO_2R^4 ,

kde R^4 je vodík nebo C_1-C_9 přímý nebo rozvětvený alkylový nebo alkenylový řetězec;

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl, ester nebo solvát.

22. Způsob podle nároku 21, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R_2 je karbocykl nebo heterocykl obsahující jakoukoliv kombinaci CH_2 , O, S nebo N v jakémkoliv chemicky stabilním oxidačním stupni, kde kterékoliv z atomů řečené kruhové struktury jsou volitelně substituované v jedné nebo více pozicích skupinou R^3 .

23. Způsob podle nároku 21, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R_2 je vybrán z následující skupiny:

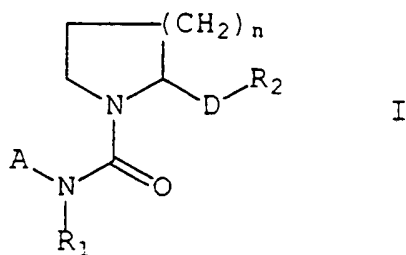


kde atomy řečené kruhové struktury mohou být popřípadě substituovány v jedné nebo více pozicích skupinou R^3 .

24. Způsob podle nároku 21, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R_2 je vybrán ze skupiny skládající se z $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{HNR}^3$, $-\text{PO}_2(\text{R}^3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{PO}_3(\text{R}^3)_2$, $-\text{OR}^3$, $-\text{SR}^3$, $-\text{NHCOR}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $-\text{CONH}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{CONHNHSO}_2\text{R}^3$, $-\text{COHNSO}_2\text{R}^3$ a $-\text{CONR}^3\text{CN}$.

25. Způsob podle nároku 14, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že močovina nebo karbamát N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny je vybrána ze skupiny obsahující sloučeniny 1 až 151.
26. Způsob podle nároku 14, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že dále zahrnuje podávání neurotropických faktorů odlišných od sloučeniny obecného vzorce (I).
27. Způsob podle nároku 26, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že řečený neurotropický faktor odlišný od sloučeniny obecného vzorce (I) je vybrán ze skupiny obsahující neurotropický růstový faktor, mozkový růstový faktor, gliální růstový faktor, ciliální neurotropický faktor, insulinový růstový faktor a aktivní z nich odvozené deriváty, acidický faktor růstu fibroblastů, bazický faktor růstu fibroblastů, růstový faktor trombocytů, neurotropinu-3 a neurotropinu 4/5.
28. Způsob stimulující růst periferních nervů, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zahrnuje: podávání účinného množství močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny poškozeným periferním nervům, aby došlo k stimulaci nebo podpoře růstu poškozených periferních nervů.
29. Způsob podle nároku 28, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že močovina nebo karbamát N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny je neimunopresivní látka.
30. Způsob podle nároku 28, **v y z n a č u j í c í s e**

t í m, že močovina nebo karbamát N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny zahrnuje sloučeninu obecného vzorce (I):



kde

n je 1 až 3

R₁ a A jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, C₁-C₉ přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec, C, C₂-C₉ přímý nebo rozvětvený alkenylový řetězec, aryl, heteroaryl, karbocykl a heterocykl;

D je vazba nebo C₁-C₁₀ přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec, C₂-C₁₀ alkenyl nebo C₂-C₁₀ alkynyl;

R₂ je karboxylová kyselina nebo isoster karboxylové kyseliny;

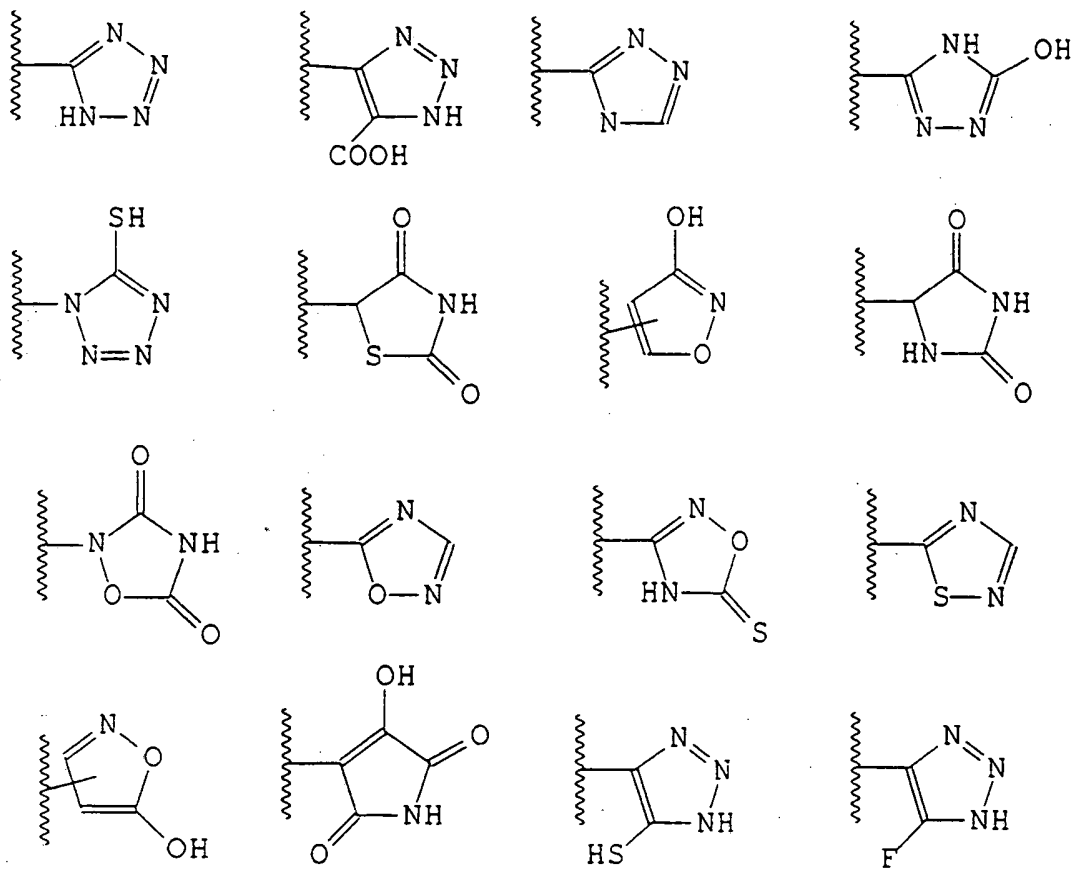
kde řečený alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, karbocykl nebo heterocykl je popřípadě substituován jedním nebo více substituenty vybranými z R³, kde

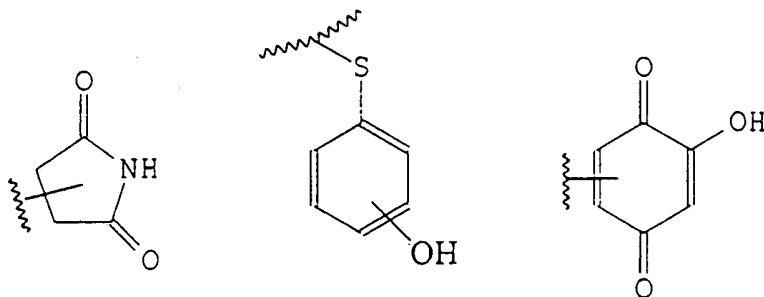
R³ je vodík, hydroxy skupina, halogen, halogenalkyl, thiokarbonyl, skupiny: alkoxy, alkenoxy, alkylaryloxy, aryloxy, arylalkyloxy, kyano, nitro, imino, alkylamino, aminoalkylo, merkpto, thioalkylo, alkylthio, sulfonylo; C₁-C₆ přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec, C₂-C₆ přímý nebo rozvětvený alkenylový nebo alkynylový řetězec, aryl, heteroaryl, karbocykl, heterocykl nebo CO₂R⁴,

kde R^4 je vodík nebo C_1-C_9 přímý nebo rozvětvený alkylový nebo alkenylový řetězec,
nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl, ester nebo solvát.

31. Způsob podle nároku 30, **vyznačující se tím**, že R_2 je karbocykl nebo heterocykl obsahující jakoukoliv kombinaci CH_2 , O, S nebo N v jakémkoliv chemicky stabilním oxidačním stupni, kde kterékoliv z atomů řečené kruhové struktury jsou volitelně substituované v jedné nebo více pozicích skupinou R^3 .

32. Způsob podle nároku 30, **vyznačující se tím**, že R_2 je vybrán z následující skupiny:





kde atomy řečené kruhové struktury mohou být popřípadě substituovány v jedné nebo více pozicích skupinou R^3 .

33. Způsob podle nároku 30, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R_2 je vybrán ze skupiny skládající se z $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{HNR}^3$, $-\text{PO}_2(\text{R}^3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{PO}_3(\text{R}^3)_2$, $-\text{OR}^3$, $-\text{SR}^3$, $-\text{NHCOR}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $-\text{CONH}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{CONHNHSO}_2\text{R}^3$, $-\text{COHNSO}_2\text{R}^3$ a $-\text{CONR}^3\text{CN}$.

34. Způsob podle nároku 28, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že močovina nebo karbamát N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isoster karboxylové kyseliny je sloučenina vybraná ze skupiny obsahující sloučeniny 1 až 151.

35. Způsob podle nároku 28, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že dále zahrnuje podávání neurotropického faktoru odlišného od sloučeniny obecného vzorce (I).

36. Způsob podle nároku 35, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že řečený neurotropický faktor odlišný od sloučeniny obecného vzorce (I) je vybrán ze skupiny obsahující neurotropický růstový faktor, mozkový růstový faktor, gliální růstový faktor, ciliální neurotropický faktor, insulinový růstový faktor a aktivní z nich odvozené deriváty, acidický

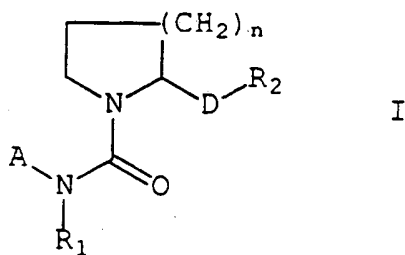
faktor růstu fibroblastů, bazický faktor růstu fibroblastů, růstový faktor trombocytů, neurotropin-3 a neurotropin 4/5.

37. Způsob podpory regenerace a růstu neuronů u zvířat **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zahrnuje:

podávání terapeuticky účinného množství neurotropické močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny zvířeti k podpoře regenerace neuronů.

38. Způsob podle nároku 37, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že močovina nebo karbamát N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isoster karboxylové kyseliny jsou neimunosupresivní látky.

39. Způsob podle nároku 37, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že N-heterocyklická karboxylová kyselina nebo isoster karboxylové kyseliny obsahují sloučeninu obecného vzorce (I):



ve které

n je 1 až 3

R₁ a A jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, C₁-C₉ přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec, C₂-C₉ přímý nebo rozvětvený alkenylový řetězec, aryl, heteroaryl, karbocykl nebo heterocykl;

D je vazba nebo C₁-C₁₀ přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec, C₂-C₁₀ alkenyl nebo C₂-C₁₀ alkynyl;

R₂ je karboxylová kyselina nebo isoster karboxylové kyseliny;

kde řečený alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, karbocykl nebo heterocykl je popřípadě substituován jedním nebo více substituenty vybranými z R³, kde

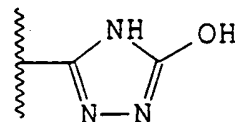
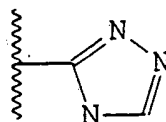
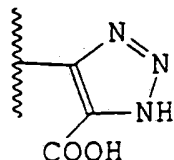
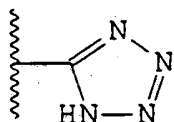
R³ je vodík, hydroxy skupina, halogen, halogenalkyl, thiokarbonyl, skupiny: alkoxy, alkenoxy, alkylaryloxy, aryloxy, arylalkyloxy, kyano, nitro, imino, alkylamino, aminoalkylo, merkapto, thioalkylo, alkylthio, sulfonylo; C₁-C₆ přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec, C₂-C₆ přímý nebo rozvětvený alkenylový nebo alkynylový řetězec, aryl, heteroaryl, karbocykl, heterocykl nebo CO₂R⁴,

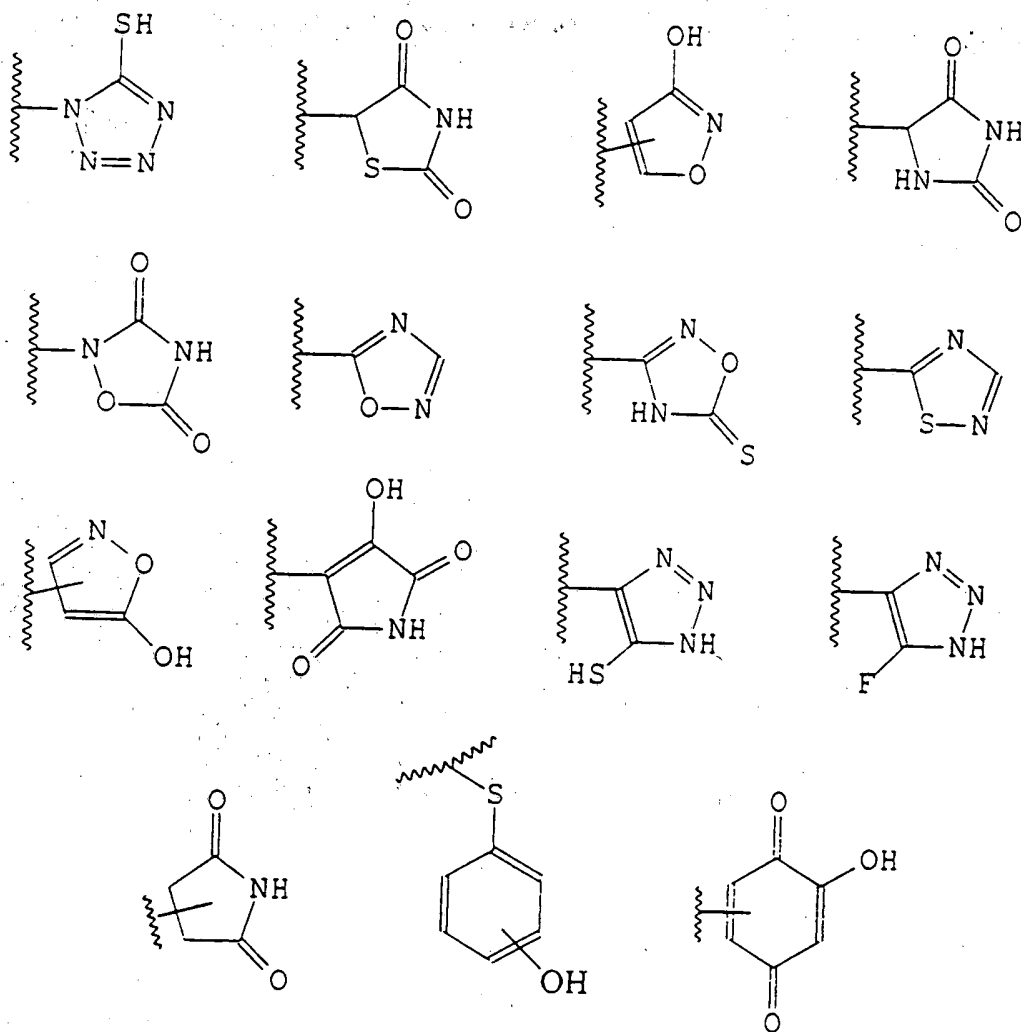
kde R⁴ je vodík nebo C₁-C₉ přímý nebo rozvětvený alkylový nebo alkenylový řetězec,

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl, ester nebo solvát.

40. Způsob podle nároku 39, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R₂ je karbocykl nebo heterocykl obsahující jakoukoliv kombinaci CH₂, O, S nebo N v jakémkoliv chemicky stabilním oxidačním stupni, kde kterékoliv z atomů řečené kruhové struktury jsou volitelně substituované v jedné nebo více pozicích skupinou R³.

41. Způsob podle nároku 39, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R₂ je vybrán z následující skupiny:





kde atomy řečené kruhové struktury mohou být popřípadě substituovány v jedné nebo více pozicích skupinou R^3 .

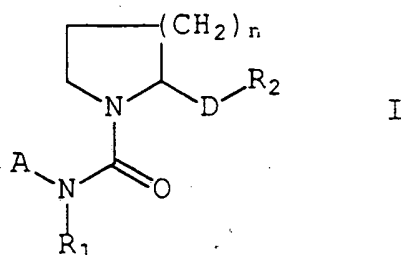
42. Způsob podle nároku 39, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R_2 je vybrán ze skupiny skládající se z $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{HNR}^3$, $-\text{PO}_2(\text{R}^3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{PO}_3(\text{R}^3)_2$, $-\text{OR}^3$, $-\text{SR}^3$, $-\text{NHCOR}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $-\text{CONH}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{CONHNHSO}_2\text{R}^3$, $-\text{COHNSO}_2\text{R}^3$ a $-\text{CONR}^3\text{CN}$.

43. Způsob podle nároku 37, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že močovina nebo karbamát N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo sloučenina isosteru karboxylové kyseliny je vybrána ze skupiny obsahující sloučeniny 1 až 151.

44. Způsob podle nároku 37, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že dále zahrnuje podávání neurotropického faktoru odlišného od sloučeniny obecného vzorce (I).
45. Způsob podle nároku 44, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že řečený neurotropický faktor odlišný od sloučeniny obecného vzorce (I) je vybrán ze skupiny obsahující neurotropický růstový faktor, mozkový růstový faktor, gliální růstový faktor, ciliální neurotropický faktor, insulinový růstový faktor, insulinový růstový faktor a aktivní z nich odvozené deriváty, kyselý růstový faktor fibroblastů, zásaditý růstový faktor fibroblastů, růstový faktor trombocytů, neurotropin 3 a neurotropin 4/5.
46. Způsob prevence neurodegenerace u zvířat, **v y z n a - č u j í c í s e t í m**, že zahrnuje:
podávání zvířeti účinného množství močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny k prevenci neurodegenerace.
47. Způsob podle nároku 46, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že neurodegenerací je Alzheimerova choroba.
48. Způsob podle nároku 46, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že neurodegenerací je Parkinsonova nemoc.
49. Způsob podle nároku 46, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že neurodegenerací je amyotrofická laterální skleróza.
50. Způsob podle nároku 46, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že močovina nebo karbamát N-heterocyklické karboxylové

kyseliny nebo isoster karboxylové kyseliny je neimunosupresivní látka.

51. Způsob podle nároku 46, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že močovina nebo karbamát N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isoster karboxylové kyseliny obsahuje sloučeninu obecného vzorce (I):



ve které

n je 1 až 3

R₁ a A jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, C₁-C₉ přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec, C₂-C₉ přímý nebo rozvětvený alkenylový řetězec, aryl, heteroaryl, karbocykl nebo heterocykl;

D je vazba nebo C₁-C₁₀ přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec, C₂-C₁₀ alkenyl nebo C₂-C₁₀ alkynyl;

R₂ je karboxylová kyselina nebo isoster karboxylové kyseliny;

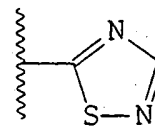
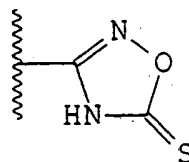
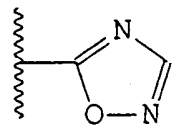
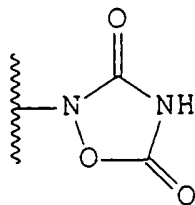
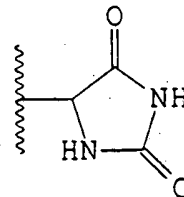
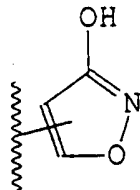
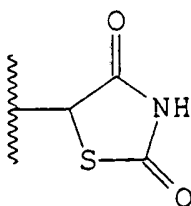
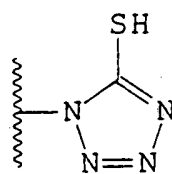
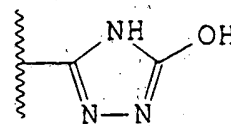
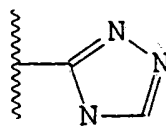
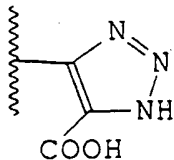
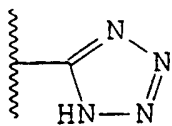
kde řečený alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, karbocykl nebo heterocykl je popřípadě substituován jedním nebo více substituenty vybranými z R³, kde

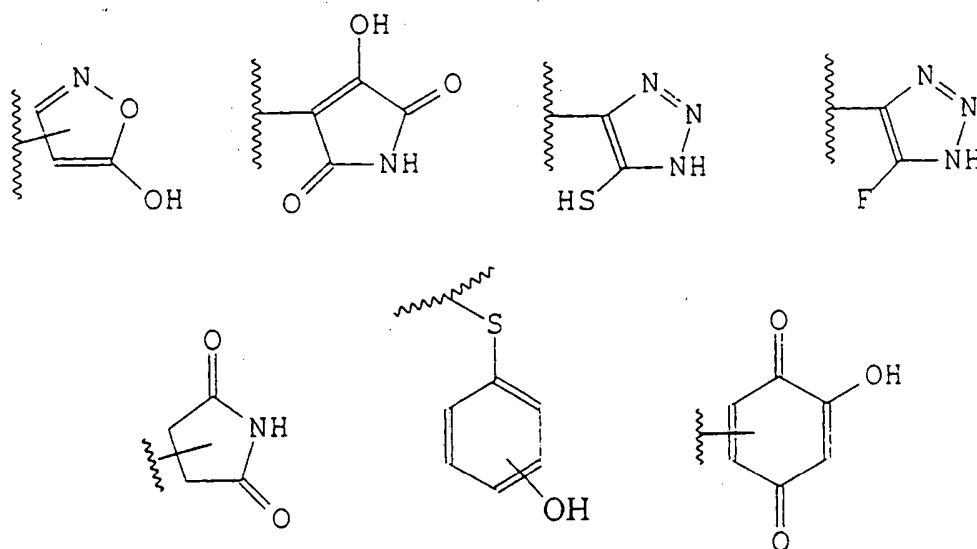
R³ je vodík, hydroxy skupina, halogen, halogenalkyl, thiokarbonyl, skupiny: alkoxy, alkenoxy, alkylaryloxy, aryloxy, arylalkyloxy, kyano, nitro, imino, alkylamino, aminoalkylo, merkpto, thioalkylo, alkylthio, sulfonylo; C₁-C₆ přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec, C₂-C₆ přímý nebo

rozvětvený alkenylový nebo alkynylový řetězec, aryl, heteroaryl, karbocykl, heterocykl nebo CO_2R^4 , kde R^4 je vodík nebo $\text{C}_1\text{-C}_9$ přímý nebo rozvětvený alkylový nebo alkenylový řetězec, nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl, ester nebo solvát.

52. Způsob podle nároku 51, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R_2 je karbocykl nebo heterocykl obsahující jakoukoliv kombinaci CH_2 , O, S nebo N v jakémkoliv chemicky stabilním oxidačním stupni, kde kterékoliv z atomů řečené kruhové struktury jsou volitelně substituované v jedné nebo více pozicích skupinou R^3 .

53. Způsob podle nároku 51, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R_2 je vybrán z následující skupiny:





kde atomy řečené kruhové struktury mohou být popřípadě v jedné nebo více pozicích substituovány skupinou R^3 .

54. Způsob podle nároku 51, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R_2 je vybrán ze skupiny skládající se z $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{HNR}^3$, $-\text{PO}_2(\text{R}^3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{PO}_3(\text{R}^3)_2$, $-\text{OR}^3$, $-\text{SR}^3$, $-\text{NHCOR}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $-\text{CONH}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{CONHNHSO}_2\text{R}^3$, $-\text{COHNSO}_2\text{R}^3$ a $-\text{CONR}^3\text{CN}$.

55. Způsob podle nároku 46, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že močovina nebo karbamát N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo sloučenina isosteru karboxylové kyseliny je vybrána ze skupiny obsahující sloučeniny 1 až 151.

56. Způsob podle nároku 46, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že dále zahrnuje podávání neurotropického faktoru odlišného od sloučeniny obecného vzorce (I).

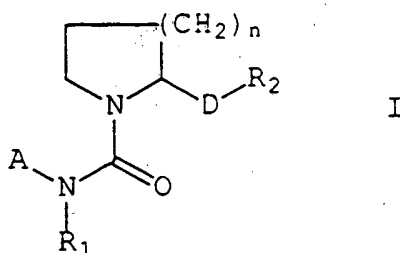
57. Způsob podle nároku 56, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že řečený neurotropický faktor odlišný od sloučeniny obecného vzorce (I) je vybrán ze skupiny obsahující neurotropický růstový faktor, mozkový růstový faktor, gliální

růstový faktor, ciliální neurotropický faktor, insulinový růstový faktor, insulinový růstový faktor a aktivní z nich odvozené deriváty, kyselý růstový faktor fibroblastů, zásaditý růstový faktor fibroblastů, růstový faktor trombocytů, neurotropin-3 a neurotropin 4/5.

58. Způsob léčby alopecie nebo podpory růstu chlupů u zvířete, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zahrnuje podávání, řečenému zvířeti, účinného množství močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny.

59. Způsob podle nároku 58, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že močovina nebo karbamát N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isoster karboxylové kyseliny jsou neimunosupresivní látky.

60. Způsob podle nároku 58, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že močovina nebo karbamát N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isoster karboxylové kyseliny je sloučenina obecného vzorce (I):



ve které

n je 1 až 3,

R₁ a A jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, C₁-C₉ přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec, C₂-C₉ přímý nebo

rozvětvený alkenylový řetězec, aryl, heteroaryl, karbocykl nebo heterocykl;

D je vazba nebo C_1-C_{10} přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec, C_2-C_{10} alkenyl nebo C_2-C_{10} alkynyl;

R_2 je karboxylová kyselina nebo isoster karboxylové kyseliny;

kde řečený alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, karbocykl, heterocykl nebo isoster karboxylové kyseliny je popřípadě substituován jedním nebo více substituenty vybranými z R^3 , kde

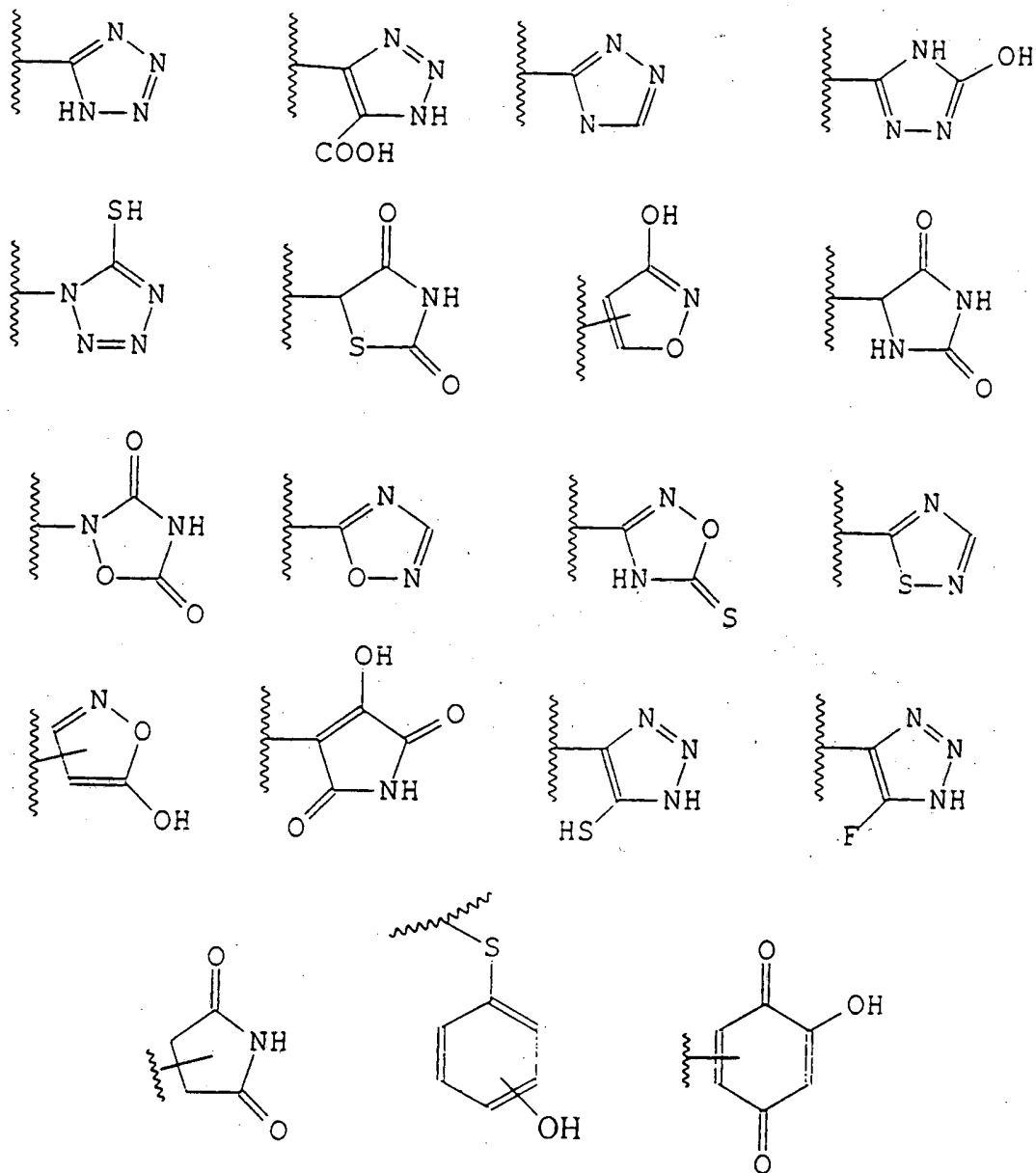
R^3 je vodík, hydroxy skupina, halogen, halogenalkyl, thiokarbonyl, skupiny: alkoxy, alkenoxy, alkylaryloxy, aryloxy, arylalkyloxy, kyano, nitro, imino, alkylamino, aminoalkylo, merkpto, thioalkylo, alkylthio, sulfonylo; C_1-C_6 přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec, C_2-C_6 přímý nebo rozvětvený alkenylový nebo alkynylový řetězec, aryl, heteroaryl, karbocykl, heterocykl nebo CO_2R^4 ,

kde R^4 je vodík nebo C_1-C_9 přímý nebo rozvětvený alkylový nebo alkenylový řetězec,

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl, ester nebo solvát.

61. Způsob podle nároku 60, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R_2 je karbocykl nebo heterocykl obsahující jakoukoliv kombinaci CH_2 , O, S nebo N v jakémkoliv chemicky stabilním oxidačním stupni, kde kterékoliv z atomů řečené kruhové struktury jsou volitelně substituované v jedné nebo více pozicích skupinou R^3 .

62. Způsob podle nároku 60, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R_2 je vybrán z následující skupiny:



kde atomy řečené kruhové struktury mohou být popřípadě v jedné nebo více pozicích substituovány skupinou R^3 .

63. Způsob podle nároku 60, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R_2 je vybrán ze skupiny skládající se z $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{HNR}^3$, $-\text{PO}_2(\text{R}^3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{PO}_3(\text{R}^3)_2$, $-\text{OR}^3$, $-\text{SR}^3$, $-\text{NHCOR}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $-\text{CONH}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{CONHNHSO}_2\text{R}^3$, $-\text{COHNSO}_2\text{R}^3$ a $-\text{CONR}^3\text{CN}$.

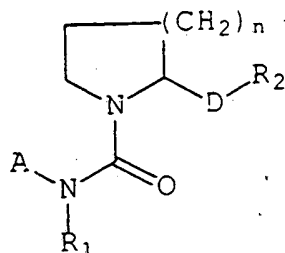
64. Způsob podle nároku 58, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že karboxylová kyselina nebo isoster karboxylové kyseliny je vybrán ze skupiny obsahující sloučeniny 1 až 151.

65. Farmaceutická kompozice, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje:

- (i) účinné množství močoviny nebo karbamátu N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isosteru karboxylové kyseliny pro léčbu alopecie nebo podporu růstu chlupů u zvířat, a
- (ii) farmaceuticky přijatelný nosič.

66. Způsob podle nároku 65, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že močovina nebo karbamát N-heterocyklické karboxylové kyseliny nebo isoster karboxylové kyseliny jsou neimunosupresivní látky.

67. Způsob podle nároku 65, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že karboxylová kyselina nebo isoster karboxylové kyseliny je sloučenina obecného vzorce (I):



ve které

n je 1 až 3,

R_1 a A jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, C_1-C_9 přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec, C_2-C_9 přímý nebo rozvětvený alkenylový řetězec, aryl, heteroaryl, karbocykl nebo heterocykl;

D je vazba nebo C_1-C_{10} přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec, C_2-C_{10} alkenyl nebo C_2-C_{10} alkynyl;

R_2 je karboxylová kyselina nebo isoster karboxylové kyseliny;

kde řečený alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, karbocykl, heterocykl nebo isoster karboxylové kyseliny je popřípadě substituován jedním nebo více substituenty vybranými z R^3 , kde

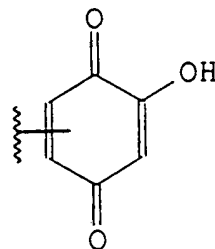
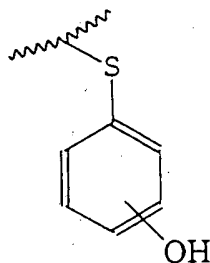
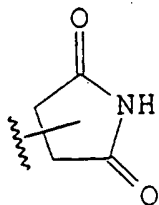
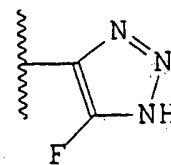
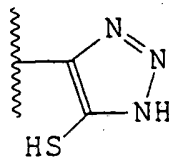
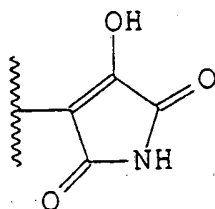
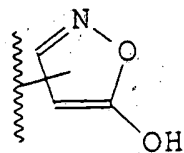
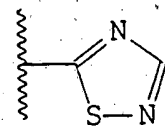
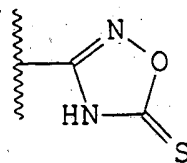
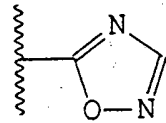
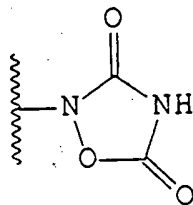
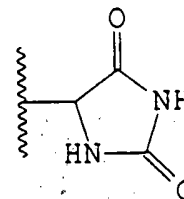
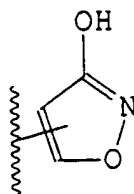
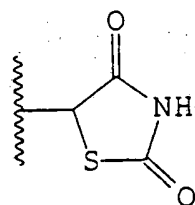
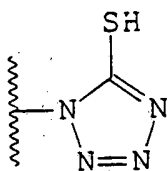
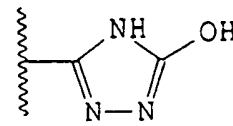
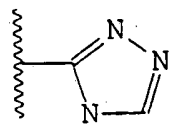
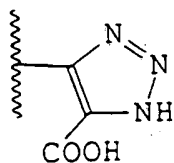
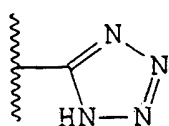
R^3 je vodík, hydroxy skupina, halogen, halogenalkyl, thiokarbonyl, skupiny: alkoxy, alkenoxy, alkylaryloxy, aryloxy, arylalkyloxy, kyano, nitro, imino, alkylamino, aminoalkylo, merkpto, thioalkylo, alkylthio, sulfonylo; C_1-C_6 přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec, C_2-C_6 přímý nebo rozvětvený alkenylový nebo alkynylový řetězec, aryl, heteroaryl, karbocykl, heterocykl nebo CO_2R^4 ,

kde R^4 je vodík nebo C_1-C_9 přímý nebo rozvětvený alkylový nebo alkenylový řetězec,

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl, ester nebo solvát.

68. Způsob podle nároku 67, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R_2 je karbocykl nebo heterocykl obsahující jakoukoliv kombinaci CH_2 , O, S nebo N v jakémkoliv chemicky stabilním oxidačním stupni, kde kterékoliv z atomů řečené kruhové struktury jsou volitelně substituované v jedné nebo více pozicích skupinou R^3 .

69. Způsob podle nároku 67, **v y z n a č u j í c í s e**
t í m, že R_2 je vybrán z následující skupiny:



kde atomy řečené kruhové struktury mohou být popřípadě substituovány v jedné nebo více pozicích skupinou R^3 .

70. Kompozice podle nároku 67, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že R_2 je vybrán ze skupiny skládající se z $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{HNR}^3$, $-\text{PO}_2(\text{R}^3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{PO}_3(\text{R}^3)_2$, $-\text{OR}^3$, $-\text{SR}^3$, $-\text{NHCOR}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^3)_2$, $-\text{CONH}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{CONHNHSO}_2\text{R}^3$, $-\text{COHNSO}_2\text{R}^3$ a $-\text{CONR}^3\text{CN}$.

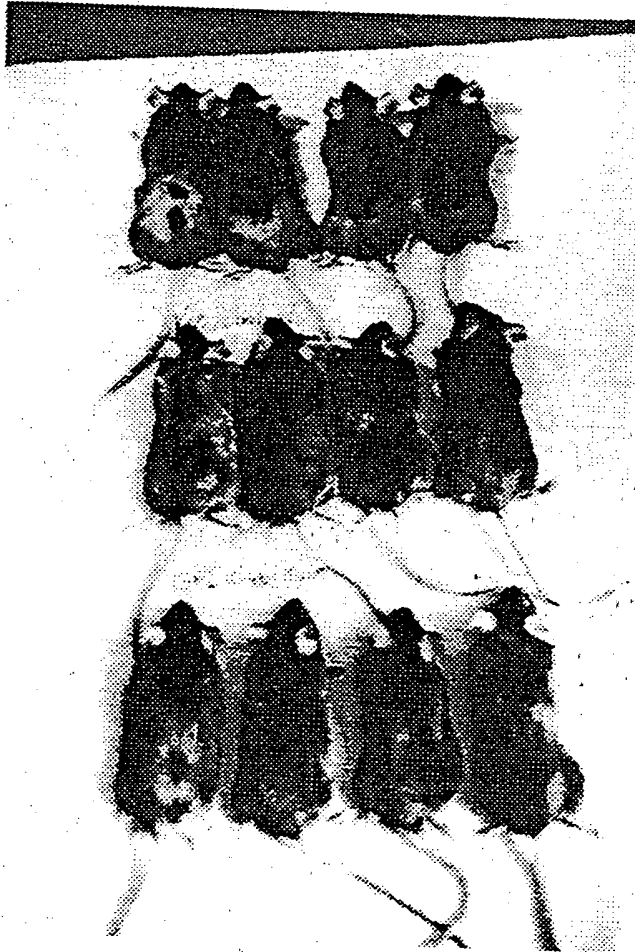
71. Kompozice podle nároku 65, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že karboxylová kyselina nebo isoster karboxylové kyseliny je vybrán ze skupiny obsahující sloučeniny 1 až 151.

1/3

15.12.00

2000-4473

Obr. 1

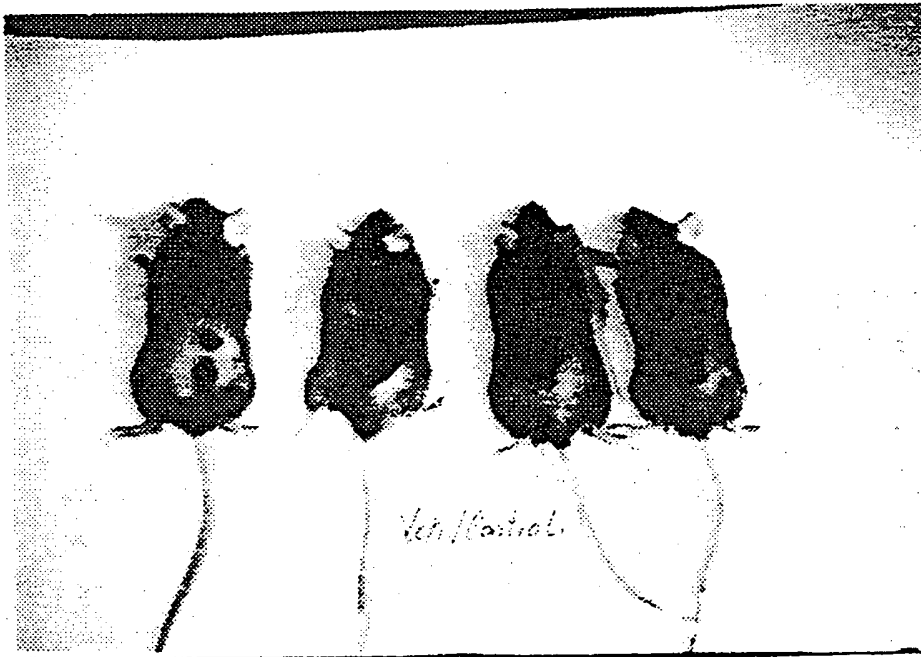


2/3

15.12.00

2000-4443

Obr. 2



3/3

15.10.00

2000-4443

Obr. 3

Podpora růstu vlasů Neuroimmunofilinovými ligandy

