

(19)



(10) **LT 99-027 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

(21) Paraiškos numeris: **99-027**

(51) Int. Cl. (2006): **A61K 31/185**

(22) Paraiškos padavimo data: **1999 03 17**

A61K 31/665

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2000 04 25**

A61K 31/675

A61K 38/05

A61K 38/06

C07F 9/00

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US97/14344**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1997 08 15**

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **1999 03 17**

(30) Prioritetas: **718703, 1996 09 27, US**

842360, 1997 04 24, US

863624, 1997 05 27, US

858985, 1997 05 27, US

884479, 1997 06 27, US

(71) Pareiškėjas:

**GUILFORD PHARMACEUTICALS INC., 611 Tributary Street, Baltimore, MD
21224, US**

(72) Išradėjas:

Barbara S. SLUSHER, US

Paul F. JACKSON, US

Kevin L. TAYS, US

Keith M. MACLIN, US

(74) Patentinis patikėtinis/atstovas:

—

(54) Pavadinimas:

**NAALADazės inhibitoriaus panaudojimas farmacinės kompozicijos, skirtos
glutamato anomalijos gydymui bei poveikiui į neuronų aktyvumą gyvūnuose,
paruošimui**

(57) Referatas:

Išradimas skirtas NAALADazės inhibitorių panaudojimui farmacinės kompozicijos, skirtos glutamato anomalijos gydymui ir poveikiui į gyvūnų neuronų aktyvumą, paruošimui, ir farmacinei kompozicijai, turinčiai efektyvų NAALADazės inhibitoriaus kiekį, tinkantį gyvūnų glutamato anomalijos gydymui bei poveikiui į neuronų aktyvumą.

NAALADAZĖS INHIBITORIAUS PANAUDOJIMAS FARMACINĖS KOMPOZICIJOS, SKIRTOS GLUTAMATO ANOMALIJOS GYDYMUI BEI POVEIKIUI Į NEURONŲ AKTYVUMĄ GYVŪNUOSE, PARUOŠIMUI

Išradimo sritis

Išradimas skirtas NAALADazės inhibitoriaus panaudojimui glutamato anomalijos gydymui ir poveikiui į neuronų aktyvumą gyvūnuose ir farmacinei kompozicijai, turinčiai efektyvų glutamato anomalijos gydymui bei poveikiui į neuronų aktyvumą gyvūnuose NAALADazės inhibitoriaus kieki.

Žinomų šaltinių aprašymas

Glutamato anomalijos

Glutamatas stebimas daugelyje neurologinių ligų ir būsenų, įskaitant epilepsiją, insultą, Alzheimerio ligą, Parkinsono ligą, lateralinę amiotrofinę sklerozę (ALS), Hantingtono ligą, šizofreniją, nuolatinius skausmus, išemiją ir neuronų žūtį, po kurių seka hipoksija, hipoglikemija, išemija, traumos ir nervų pažeidimas. Neuronai atpalaiduoja didelius glutamato kiekius, netekdami deguonies, kas gali įvykti išeminio smegenų pažeidimo, tokio kaip insultas ar širdies infarktas, metu. Šis perteklinis glutamato išskyrimas savo ruožtu sukelia NMDA, AMPA, Kainate ir MGR receptorių superstimuliaciją (ekscitotoksiškumą). Kuomet glutamatas prisiriša prie šių receptorių, atsidaro jonų kanalai neuronų ląstelių membranose, leisdami tekėti jonams per ląstelių membranas, pavyzdžiui, Ca^{2+} ir Na^+ į ląsteles ir K^+ iš ląstelių. Šie jonų srautai, ypač Ca^{2+} , sukelia neuronų superstimuliaciją. Superstimuluoti neuronai išskiria daugiau glutamato, sukeldami "domino efektą", kuris galiausiai pasireiškia ląstelės žūtimi proteazių, lipazių ir laisvųjų radikalų gamybos metu.

Bandymai išvengti eksitotoksiškumo, blokuojant NMDA, AMPA, Kainate ir MGR receptorių, pasirodė sudėtingi, nes kiekvienas receptorių turi daugybę pusių, prie kurių gali prisirišti glutamatas. Daugelis efektyvių blokuojant receptorių kompozicijų dar yra ir toksiškos gyvūnams. Todėl šiuo metu nežinomas efektyvus glutamato anomalijų gydymas.

NAALADazės inhibitoriai

NAAG ir NAALADazė stebimi daugelyje žmonių ir gyvūnų patologinių būsenų. Pavyzdžiui, buvo pademonstruota, kad NAAG injekcijos į intrahipokampą prailgina priepuolio aktyvumą. Visai neseniai buvo atskleista, kad žiurkių, turinčių genetinį polinkį į epilepsinius priepuolius, NAALADazės aktyvumo bazinis lygis yra nuolat padidėjęs. Šie stebėjimai patvirtina hipotezę, kad padidintas sinaptinio glutamato kiekis padidina jautrumą priepuoliams, ir perša išvadą, kad NAALADazės inhibitoriai gali sukelti antiepilepsinį aktyvumą.

NAAG ir NAALADazė taip pat stebimi ALS patogenezėje ir patologiškai panašioje gyvūnų ligoje - paveldimoje šuns nugaros raumenų atrofijoje (HCSMA). Atskleista, kad NAAG ir jo metabolitų – NAA, glutamato ir aspartato – koncentracijos padidėjusios nuo dviejų iki trijų kartų ALS pacientų ir HCSA šuns galvos ir stuburo smegenų skystyje. Be to, NAALADazės aktyvumas žymiai padidėjęs (nuo dviejų iki trijų kartų) ALS pacientų ir HCSA šuns stuburo smegenų audinyje po mirties. Vadinasi, NAALADazės inhibitoriai gali būti kliniškai naudingi slopinant ALS progresavimą, jei padidintas NAAG metabolizmas yra šių rūgščiųjų aminorūgščių ir peptidų CSF lygių kaitos priežastimi.

Anomalijos NAAG lygiuose ir NAALADazės aktyvume buvo užfiksuotos sirgusiojo šizofrenija smegenyse po mirties, ypač priekakčio ir kraštinių smegenų srityse.

Aukščiau aprašyti duomenys perša išvadą, kad NAALADazės inhibitoriai galėtų būti naudingi glutamato anomalijų gydymui. Iš tikrųjų, tyrimų, atliktų išradėjais, rezultatai patvirtina, kad NAALADazės inhibitoriai yra efektyvūs, gydant glutamato anomalijas, ypač insultą, Parkinsono ligą, lateralinę amiotrofinę sklerozę (ALS) ir stuburo smegenų pažeidimus.

Kol tėra identifikuoti tik keli NAALADazės inhibitoriai, jie gali būti panaudoti tik neklinikiniuose tyrimuose. Tokie inhibitoriai yra paprasti metalo peptidazės inhibitoriai, pavyzdžiui, α -fenantrolinas, metalo kompleksadariai, tokie kaip EGTA ir EDTA, ir peptidų analogai, tokie kaip kviskvalo rūgštis ir β -NAAG. Tuo būdu, reikalingi nauji NAALADazės inhibitoriai, o taip pat ir farmacinės kompozicijos ir

būdai, naudojantys tokius naujus ir žinomus NAALADazės inhibitorius glutamato anomalijų gydymui.

IŠRADIMO APIBENDRINIMAS

Šis išradimas skirtas farmacinei kompozicijai, turinčiai:

- (i) efektyvų glutamato anomalijos gydymui ar poveikiui į neuronų aktyvumą gyvūnuose NAALADazės inhibitoriaus kieki; ir
- (ii) farmaciškai tinkamą nešiklį.

Dar šis išradimas skirtas NAALADazės inhibitoriaus panaudojimui glutamato anomalijos gyvūnuose gydymui.

Toliau šis išradimas taip pat skirtas poveikio į neuronų aktyvumą gyvūnuose būdai, apimančiam efektyvaus NAALADazės inhibitoriaus kiekio gyvūnui paskyrimą.

TRUMPAS BRĖŽINIŲ APRAŠYMAS

Fig.1 yra diagrama, vaizduojanti in vitro išeminio pažeidimo toksiškumą (kalio cianidas ir 2-deoksigliukozė), esant įvairioms 2-(fosfometil)pentandikarboksirūgšties, kuria buvo gydytos kortikaliųjų ląstelių kultūros, dozėms.

Fig.2 yra diagrama, vaizduojanti in vitro toksiškumą, esant įvairioms NAAG, kuria buvo gydytos kortikaliųjų ląstelių kultūros, dozėms.

Fig.3 yra diagrama, vaizduojanti in vitro toksiškumą, gydant 2-(fosfometil)pentandikarboksirūgštimi, esant įvairioms NAAG, kuria buvo gydytos kortikaliųjų ląstelių kultūros, dozėms.

Fig.4 yra diagrama, vaizduojanti in vitro išeminio pažeidimo toksiškumą, esant įvairiems kortikaliųjų ląstelių kultūrų gydymo 2-(fosfometil)pentandikarboksirūgštimi laikotarpiams.

Fig.5 yra diagrama, vaizduojanti in vivo kortikaliųjų ląstelių pažeidimo apimtį, esant įvairioms 2-(fosfometil)pentandikarboksirūgšties, kuria buvo gydytos patyrusios vidurinės cerebrinės arterijos okliuziją žiurkės, dozėms.

Fig.6 yra diagrama, vaizduojanti in vivo totalinį žiurkių smegenų infarktą, esant įvairiems žiurkių, patyrusių vidurinės cerebrinės arterijos okliuziją, gydymo 2-(fosfometil)pentandikarboksirūgštimi laikotarpiams.

Fig.7 yra diagrama, vaizduojanti in vivo ekstraceliulinius glutamato padidėjimus žiurkių smegenų dryžuotame kūne, esant įvairiems žiurkių, patyrusių vidurinės cerebrinės arterijos okliuziją, gydymo skiedikliu ar 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštimi laikotarpiams.

Fig.8 yra diagrama, vaizduojanti in vivo ekstraceliulinius glutamato padidėjimus žiurkių parietalinėje smegenų žievėje, esant įvairiems žiurkių, patyrusių vidurinės cerebrinės arterijos okliuziją, gydymo skiedikliu ar 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštimi laikotarpiams.

Fig.9 yra diagrama, vaizduojanti in vivo ekstraceliulinius glutamato padidėjimus žiurkių frontalinėje smegenų žievėje, esant įvairiems žiurkių, patyrusių vidurinės cerebrinės arterijos okliuziją, gydymo skiedikliu ar 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštimi laikotarpiams.

Fig.10(a) yra pelės sėdmeninio nervo, gydyto skiedikliu po kriolezijos, mikrofotonuotrauka.

Fig.10(b) yra pelės sėdmeninio nervo, gydyto 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštimi po kriolezijos, mikrofotonuotrauka.

Fig.11 yra diagrama, vaizduojanti procentinę dryžuotojo TH inervacijos tankio priklausomybę nuo pelės gydymo vien tik skiedikliu, skiedikliu po MPTP ar 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštimi po MPTP.

Fig.12 yra diagrama, vaizduojanti neurologinės funkcijos kitimą, gydant žiurkes vien tik dinorfinu A ar 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštimi su dinorfinu A.

Fig.13 yra diagrama, vaizduojanti žiurkės stuburo smegenų organotipinių kultūrų ChAT aktyvumo kitimą, gydant kultūras vien tik 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštimi, vien tik THA ar THA su 2-(fosfonometil)-pentandikarboksirūgštimi.

Fig.14 yra diagrama, vaizduojanti žiurkės stuburo smegenų organotipinių kultūrų ChAT aktyvumo kitimą, esant įvairioms 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgšties, kuria buvo gydytos kultūros THA aplinkoje, dozėms.

IŠSAMUS IŠRADIMO APRAŠYMAS

Apibrėžimai

“3 junginys” reiškia 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštį (PMPA).

“Glutamato anomalija” reiškia ligą, negalavimą ar reiškinį, sukeltą glutamato, įskaitant pataloginius reiškinius, kurių metu stebimi padidėję glutamato kiekiai. Glutamato anomalijų pavyzdžiai yra epilepsija, insultas, Alzheimerio liga, Parkinsono liga, lateralinė amiotrofinė sklerozė (ALS), Hantingtono liga, šizofrenija, chroniški skausmai, išemija ir neuronų pažeidimas.

“Glutamato modulatorius” reiškia bet kokią medžiagos kompoziciją, kuri viena ar kartu su kita medžiaga veikia glutamato lygį gyvūnuose.

“Inhibavimas”, kalbant apie fermentus, reiškia grįžtamą fermentų inhibavimą, tokį kaip konkurencinis, bekonkurencinis ir nekonkurencinis inhibavimas. Konkurencinis, bekonkurencinis ir nekonkurencinis inhibavimas gali skirtis inhibitoriaus poveikiais į fermento kinetines reakcijas. Konkurencinis inhibavimas susidaro, kuomet inhibitorius grįžtamai jungiasi su fermentu tokiu būdu, kad jis konkuruoja su normalia medžiaga, siekdamas prisirišti prie aktyvios pusės. Panašumas tarp inhibitoriaus ir fermento gali būti išmatuotas inhibitoriaus pastoviaja K_i , išreiškiama formule:

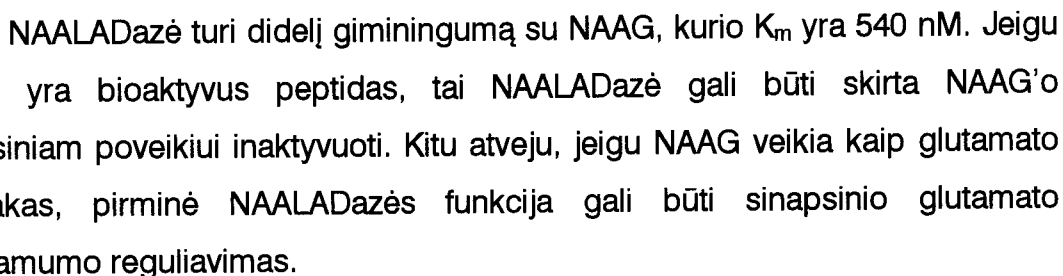
$$K_i = \frac{[E][I]}{[EI]}$$

kurioje [E] yra fermento koncentracija, [I] yra inhibitoriaus koncentracija ir [EI] yra fermento-inhibitoriaus komplekso, suformuoto, fermentui reaguojant su inhibitoriumi, koncentracija. Jei kitaip nepažymėta, inhibavimo pastoviajai K_i būdingas cheminis giminingumas tarp išradimo junginių ir NAALADazės. "IC₅₀" yra giminingas terminas, naudojamas apibrėžti junginio, kuris yra reikalingas sukelti galutinio fermento 50% inhibavimą, koncentraciją ar kiekį.

"Išemija" reiškia lokalizuotą audinio anemiją dėl nepakankamo arterinio kraujo pritekėjimo. Globalinė išemija susidaro, nutrūkus kuriam laikui kraujo tekėjimui į smegenis, kas gali įvykti, nustojus plakti širdžiai. Židininė išemija susidaro, kuomet dalis smegenų neaprūpinama normaliai krauju, kas gali atsitikti dėl galvos cerebrinių kraujagyslių tromboembolinės okliuzijos, galvos traumos, edemos ar smegenų naviko. Net ir būdama trumpalaikė, tiek globalinė, tiek ir židininė išemija gali sukelti žymius neuronų sutrikimus. Nors nervo audinio pažeidimai susidaro per valandas ar net per dienas, po kurių seka išemijos priepuolis, kai kurie nuolatiniai nervo audinio pažeidimai gali išsivystyti per kelias pirmąsias minutes, po ko kraujas nustoja tekėti į smegenis. Daugelis šių pažeidimų priskiriami glutamato toksiškumui ir audinio reperfuzijos antriniais padariniais, tokiems kaip pažeisto endotelio vazoaktyvių produktų išskyrimas bei pažeisto audinio citotoksinių produktų, tokių kaip laisvieji radikalai ir leukotrienai, išskyrimas.

"NAAG" reiškia N-acetil-aspartil-glutamata - svarbų smegenų peptidinį komponentą - kurio kiekiai yra palyginami su pagrindinio neuoperdaviklio inhibitoriaus γ -aminosviesto rūgšties (GABA) kiekiais. NAAG yra specifinis neuronams, randamas sinaptinėse pūslelėse ir išlaisvinamas neuronų stimuliacijos metu kai kuriose sistemose, kurios laikomos glutamaterginėmis. Atlikti tyrimai leidžia manyti, kad NAAG gali funkcionuoti kaip neuoperdaviklis ir/arba neuromodulatorius centrinėje nervų sistemoje, arba kaip neuoperdaviklinio glutamato pirmtakas.

NAAG katabolizmas NAALADaze



“Nervų pažeidimas” reiškia bet kokią nervų audinio pažeidimą ir bet kokią negalią ar mirtį, ištikusią dėl šios priežasties. Nervų pažeidimo priežastys gali būti matabolinės, toksinės, neurotoksinės, jatrogeninės, terminės ar cheminės, ir jas sudaro be jokių apribojimų išemija, hipoksija, cerebravaskuliarinė trauma, mechaninė trauma, chirurgija, slėgis, masės poveikis, hemoragija, spinduliavimas, angiospazmai, neurodegeneracinė liga, neurodegeneracinis procesas, infekcija, Parkinsono liga, ALS, mielinizacijos/demielinizacijos procesai, epilepsija, pažinimo sutrikimas, glutamato anomalija ir jų šalutiniai efektai.

“Nervų audinys” reiškia įvairius papildančius nervų sistemą komponentus, įskaitant be apribojimų neuronus, nervų ląsteles, neurogliją, Schwann ląsteles, joje esančią ir maitinančią šias struktūras vaskuliatūrą, centrinę nervų sistemą,

smegenis, smegenų kamieną, stuburo smegenis, centrinės nervų sistemos jungtį su periferine nervų sistema, periferinę nervų sistemą ir giminingas struktūras.

“Nervų apsauga” reiškia poveikį, skirtą sumažinti, pristabdyti ar išvengti nervų pažeidimo, ir apsaugoti, reanimuoti ar atgaivinti pažeistą nervų audinį.

“Farmaciškai tinkama druska” reiškia šio išradimo junginio druską, kuri turi norimą farmakologinį aktyvumą ir nėra nei biologiškai, nei kaip nors kitaip nepageidaujama. Tokia druska gali būti sudaryta su organinėmis ir neorganinėmis rūgštimis, pavyzdžiui, pagaminant druskas, tokias kaip acetatas, adipatas, alginatas, aspartatas, benzoatas, benzensulfonatas, bisulfatas, butiratas, citratas, kamparatas, kamparsulfonatas, ciklopentanpropionatas, digliukonatas, dodecilsulfatas, etansulfonatas, fumaratas, gliukoheptanoatas, glicerofosfatas, hemisulfatas, heptanoatas, heksanoatas, hidrochloridas, hidrobromidas, hidrojodidas, 2-hidroksietansulfonatas, laktatas, maleatas, metansulfonatas, 2-naftalen-sulfonatas, nikotinas, oksalatas, tiocianatas, tozilas ir undekanoatas. Druskų su bazėmis pavyzdžiais gali būti amonio druskos, šarminių metalų druskos, kaip antai natrio ir kalio druskos, žemės šarminių metalų druskos, kaip antai kalcio ir magnio druskos, druskos su organinėmis bazėmis, kaip antai dicikloheksilamino, N-metil-D-gliukamino druskos, ir druskos su amino rūgštimis, tokiomis kaip argininas ir lizinas. Bazinės azotą turinčios grupės gali būti kvaternizuotos agentais, įskaitant žemesnius alkilhalogenidus, tokius kaip metilo, etilo, propilo ir butilo chloridai, bromidai ir jodidai; dialkilsulfatais, tokiais kaip dimetilo, dietilo, dibutilo ir diamilo sulfatai; ilgos grandinės halogenidais, tokiais kaip decilo, laurilo, miristilo ir stearilo chloridai, bromidai ir jodidai; ir aralkilhalogenidais, tokiais kaip benzilo ir fenetilo bromidai.

“Gydymas” reiškia :

- (i) gyvūno, linkusio į ligą ar negalavimą, bet dar neturinčio jos, apsaugą nuo ligos ar negalavimo;
- (ii) ligos ar negalavimo slopinimą, t.y. jos vystymosi sustabdymą; ir
- (iii) ligos ar negalavimo panaikinimą, t.y. ligos ar negalavimo regresijos sukėlimą.

ŠIO IŠRADIMO FARMACINĖS KOMPOZICIJOS

Išradimas skirtas farmacinei kompozicijai, turinčiai:

- (i) efektyvų glutamato anomalijos gydymui ar poveikiui į neuronų aktyvumą gyvūnuose NAALADazės inhibitoriaus kieki; ir
- (ii) farmaciškai tinkamą nešiklį.

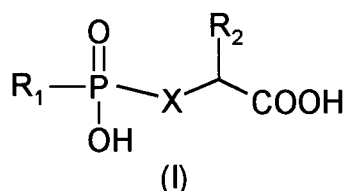
Farmacinė kompozicija dar gali turėti mažiausiai vieną papildomą terapinį agentą.

Kadangi NAALADazė yra metalopeptidazė, naudingi šio išradimo farmacinės kompozicijos NAALADazės inhibitoriai turi smulkius molekulių junginius, kurių funkcinės grupės, tokios kaip hidroksifosfinilo dariniai, slopina metalopeptidazes.

Iš to, kas parašyta mokslinėje literatūroje, žinoma, kad glutamatas turi svarbesnę reikšmę NAAG atpažinime NAALADaze nei aspartatas. Vadinas, tinkamiausias NAALADazės inhibitorius yra gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys, rūgščiojo peptido analogas ar jų mišinys.

Tinkamas rūgščiojo peptido analogas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš Asp-Glu, Glu-Glu, Gly-Gly, γ -Glu-Glu ir Glu-Glu-Glu.

Tinkamiausias NAALADazės inhibitorius yra gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys, pavaizduotas I formulėje:



ar jo farmaciškai tinkama druska ar hidratas, kuriame:

R_1 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, C_1 - C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilo, C_2 - C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkenilo, C_3 - C_8 cikloalkilo, C_5 - C_7 cikloalkenilo ir Ar, kur šis R_1 yra nepakeistas arba pakeistas karboksigrupe, C_3 - C_8 cikloalkilu, C_5 - C_7 cikloalkenilu, halogenu, hidroksigrupe, nitrogrupe, trifluormetilu, C_1 - C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C_2 - C_9 alkoksigrupe, C_2 - C_9 alkeniloksigrupe, fenoksigrupe, benziloksigrupe, amino grupe, Ar ar jų mišiniais;

X yra CR_3R_4 , O arba NR_1 ;

R_3 ir R_4 yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš vandenilio, C_1-C_6 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilo, C_2-C_6 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkenilo, C_3-C_8 cikloalkilo, C_5-C_7 cikloalkenilo, Ar, halogeno ir jų mišinių;

R_2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, C_1-C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilo, C_2-C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkenilo, C_3-C_8 cikloalkilo, C_5-C_7 cikloalkenilo ir Ar, kur šis R_2 yra nepakeistas ar pakeistas karboksigrupe, C_3-C_8 cikloalkilu, C_5-C_7 cikloalkenilu, halogenu, hidroksigrupe, nitrogrupe, trifluormetilu, C_1-C_7 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C_2-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilu, C_1-C_6 alkoksigrupe, fenoksigrupe, benziloksigrupe, aminogrupė, Ar ar jų mišiniais;

Ar yra parinktas iš grupės, susidedančios iš 1-naftilo, 2-naftilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 2-furilo, 3-furilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, benzilo ir fenilo, kur šis Ar yra nepakeistas arba pakeistas halogenu, hidroksigrupe, nitrogrupe, trifluormetilu, C_1-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C_2-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilu, C_1-C_6 alkoksigrupe, C_2-C_6 alkeniloksigrupe, fenoksigrupe, benziloksigrupe, aminogrupė ar jų mišiniais.

Tinkamu atveju X yra CH_2 .

Geresniu atveju R_2 yra pakeistas karboksigrupe.

Geriausiu atveju R_1 yra vandenilis, C_1-C_4 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilas, C_2-C_4 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilas, C_3-C_8 cikloalkilas, C_5-C_7 cikloalkenilas, benzilas ar fenilas, kur šis R_1 yra nepakeistas arba pakeistas karboksigrupe, C_3-C_8 cikloalkilu, C_5-C_7 cikloalkenilu, halogenu, hidroksigrupe, nitrogrupe, trifluormetilu, C_1-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C_2-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilu, C_1-C_4 alkoksigrupe, C_2-C_4 alkeniloksigrupe, fenoksigrupe, benziloksigrupe, aminogrupė, benzilu, fenilu ar jų mišiniais; ir R_2 yra C_1-C_2 alkilas.

Pačiu geriausiu atveju gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštis;

2-(fosfonometil)gintaro rūgštis;

2-[[2-karboksietil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[etilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[propilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[butilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[cikloheksilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[cikloheksil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[fenilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[(benzilhidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[fenilmetil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[feniletil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[fenilpropil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[fenilbutil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[4-metilbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[4-fluorbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[2-fluorbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[pentafluorbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[metoksibenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[2,3,4-trimetoksifenil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[fenilprop-2-enil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[2-fluorbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[((hidroksi)fenilmetil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[3-metilbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[4-fluorfenil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[3-trifluormetilbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis; ir
 farmaciškai tinkamų druskų ar jų hidratų.

Kitais atvejais R_2 yra C_3 - C_9 alkilas; R_1 yra 2-indolilas, 3-indolilas, 4-indolilas, 2-furilas, 3-furilas, tetrahidrofuranilas, tetrahidropiranilas, 2-tienilas, 3-tienilas, 2-piridilas, 3-piridilas, 4-piridilas ar C_1 - C_4 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilas, pakeistas 2-indolilu, 3-indolilu, 4-indolilu, 2-furilu, 3-furilu, tetrahidrofuranilu, 2-tienilu, 3-tienilu, 2-piridilu, 3-piridilu ar 4-piridilu; arba R_1 yra

1-naftilas, 2-naftilas ar C₁-C₄ tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilas, pakeistas 1-naftilu ar 2-naftilu.

Tinkamuose šių variantų junginiuose yra:

- 2-[(metilhidroksifosfinil)metil]heksandikarboksirūgštis;
- 2-[(benzilhidroksifosfinil)metil]heksandikarboksirūgštis;
- 2-[(metilhidroksifosfinil)metil]heptandikarboksirūgštis;
- 2-[(benzilhidroksifosfinil)metil]heptandikarboksirūgštis;
- 2-[(metilhidroksifosfinil)metil]oktandikarboksirūgštis;
- 2-[(benzilhidroksifosfinil)metil]oktandikarboksirūgštis;
- 2-[(metilhidroksifosfinil)metil]nonadikarboksirūgštis;
- 2-[(metil hidroksifosfinil)metil]nonadikarboksirūgštis;
- 2-[(metil hidroksifosfinil)metil]dekandikarboksirūgštis;
- 2-[(benzilhidroksifosfinil)metil]dekandikarboksirūgštis;
- 2-[(2-piridil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[(3-piridil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[(4-piridil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[(3-piridil)etilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[(3-piridil)propilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[(tetrahidrofuranil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[(tetrahidrofuranil)etilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[(tetrahidrofuranil)propilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[(2-tetrahidropirasil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[(3-tetrahidropirasil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[(4-tetrahidropirasil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[(2-indolil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[(3-indolil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[(4-indolil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[(3-indolil)etilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[(3-indolil)propilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[(2-tienil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[(3-tienil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[(4-tienil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[[(3-tienil)etilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-tienil)propilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-piridil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-piridil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(4-piridil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(tetrahidrofuranil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-indolil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-indolil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(4-indolil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-tienil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-tienil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(4-tienil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(1-naftil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-naftil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-naftil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-naftil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(1-naftil)etilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-naftil)etilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(1-naftil)propilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-naftil)propilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(1-naftil)butilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-naftil)butilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis; ir
 farmaciškai tinkamų druskų ir jų hidratų.

Kitame tinkamame variante X yra CH_2 ir R_2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, $\text{C}_1\text{-C}_9$ tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilo, $\text{C}_2\text{-C}_9$ tiesiosios ar šakotosios grandinės alkenilo, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cikloalkilo, $\text{C}_5\text{-C}_7$ cikloalkenilo, benzilo ir fenilo, kur šis R_2 nepakeistas arba pakeistas $\text{C}_3\text{-C}_8$ cikloalkilu, $\text{C}_5\text{-C}_7$ cikloalkenilu, $\text{C}_1\text{-C}_6$ tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilu, $\text{C}_2\text{-C}_6$ tiesiosios ar šakotosios grandinės alkenilu, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoksigrupe, fenilu ar jų mišiniais.

Geresniu atveju R_1 yra vandenilis, $\text{C}_1\text{-C}_4$ tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilas, $\text{C}_2\text{-C}_4$ tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilas, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cikloalkilas, $\text{C}_5\text{-C}_7$ cikloalkenilas, benzilas ar fenilas, kur šis R_1 yra nepakeistas

arba pakeistas karboksigrupe, C₃-C₈ cikloalkilu, C₅-C₇ cikloalkenilu, halogenu, hidroksigrupe, nitrogrupe, trifluormetilu, C₁-C₆ tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C₂-C₆ tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilu, C₁-C₄ alkoksigrupe, C₂-C₄ alkeniloksigrupe, fenoksigrupe, benziloksigrupe, aminogrupe, benzilu, fenilu ar jų mišiniai.

Geriausiu atveju gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

- 3-(metilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(etilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(propilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(butilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(cikloheksilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-((cikloheksil)metilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(fenilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(feniletilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(fenilpropilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(fenilbutilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-((2,3,4-trimetoksifenil)-3-hidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(fenilprop-2-enilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-etilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-propilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-butilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-cikloheksilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(cikloheksil)metilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-benzilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-feniletilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-fenilpropilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-fenilbutilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(2,3,4-trimetoksifenil)-propano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-fenilprop-2-enilpropano rūgštis; ir

farmaciškai tinkamų druskų ir jų hidratų.

Kitais atvejais mažiausiai vienas iš R_1 ir R_2 yra 2-indolilas, 3-indolilas, 4-indolilas, 2-fuolas, 3-furolas, 3-furilas, tetrahidrofuranilas, tetrahidropiranilas, 2-tienilas, 3-tienilas, 2-piridilas, 3-piridilas, 4-piridilas ar C_1 - C_4 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilas, pakeistas 2-indolilu, 3-indolilu, 4-indolilu, 2-furilu, 3-furilu, tetrahidrofuranilu, 2-tienilu, 3-tienilu, 2-piridilu, 3-piridilu ar 4-piridilu; arba R_1 yra 1-naftilas, 2-naftilas ar C_1 - C_4 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilas, pakeistas 1-naftilu arba 2-naftilu.

Tinkamuose šių variantų junginiuose yra:

- 3-[(2-piridil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(3-piridil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(4-piridil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(3-piridil)etilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(3-piridil)propilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(tetrahidrofuranil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(tetrahidrofuranil)etilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(tetrahidrofuranil)propilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(2-indolil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(3-indolil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(4-indolil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(3-indolil)etilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(3-indolil)propilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(2-tienil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(3-tienil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(4-tienil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(3-tienil)etilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(3-tienil)propilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(2-piridil)metilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-piridil)metilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(4-piridil)metilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-piridil)etilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-piridil)propilpropano rūgštis;

3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(tetrahidrofuranil)metilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(tetrahidrofuranil)etilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(tetrahidrofuranil)propilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(2-indolil)metilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-indolil)metilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(4-indolil)metilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-indolil)etilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-indolil)propilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(2-tienil)metilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-tienil)metilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(4-tienil)metilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-tienil)etilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-tienil)propilpropano rūgštis;
 3-((1-naftil)hidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
 3-((2-naftil)hidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
 3-((1-naftil)metilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
 3-((2-naftil)metilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
 3-((1-naftil)etilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
 3-((2-naftil)etilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
 3-((1-naftil)propilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
 3-((2-naftil)propilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
 3-((1-naftil)butilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
 3-((2-naftil)butilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis; ir
 farmaciškai tinkamų druskų ar jų hidratų.

Kuomet X yra 0, R₂ gali būti tinkamai pakeistas karboksigrupe.

Šių variantų junginiuose yra:

2-[[metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[etilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[propilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[butilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[cikloheksilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[cikloheksil]metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;

2-[[fenilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[feniletilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[fenilpropilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[fenilbutilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[(4-metilbenzil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[(4-fluorbenzil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[(2-fluorbenzil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[(pentafluorbenzil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[(metoksibenzil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[(2,3,4-trimetoksifenil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[(1-naftil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[(2-naftil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[(1-naftil)metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[(2-naftil)metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[(1-naftil)etilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[(2-naftil)etilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[(1-naftil)propilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[(2-naftil)propilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[(1-naftil)butilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[(2-naftil)butilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[(fenilprop-2-enil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[((hidroksi)fenilmetil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[(3-metilbenzil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[(4-fluorfenil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[(2-fluorbenzil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-(fosfono)oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[(3-trifluormetilbenzil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[etilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[propilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;

2-[[butilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[cikloheksilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[cikloheksil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[fenilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[feniletilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[fenilpropilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[fenilbutilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[2,3,4-trimetoksifenil)-3-hidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[1-naftil)hidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[2-naftil)hidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[1-naftil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[2-naftil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[1-naftil)etilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[2-naftil)etilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[1-naftil)propilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[2-naftil)propilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[1-naftil)butilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[2-naftil)butilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[fenilprop-2-enilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[(metilhidroksifosfinil)oksi]heksandikarboksirūgšties;
2-[(benzilhidroksifosfinil)oksi]heksandikarboksirūgšties;
2-[(metilhidroksifosfinil)oksi]heptandikarboksirūgšties;
2-[(benzilhidroksifosfinil)oksi]heptandikarboksirūgšties;
2-[(metilhidroksifosfinil)oksi]oktandikarboksirūgšties;
2-[(benzilhidroksifosfinil)oksi]oktandikarboksirūgšties;
2-[(metilhidroksifosfinil)oksi]nonandikarboksirūgšties;
2-[(benzilhidroksifosfinil)oksi]nonandikarboksirūgšties;
2-[(metilhidroksifosfinil)oksi]dekandikarboksirūgšties;
2-[(benzilhidroksifosfinil)oksi]dekandikarboksirūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-metiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-etiletano rūgšties;

2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-propiletetano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-butiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-cikloheksiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(cikloheksil)metiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-benziletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-fenilpropiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-fenilbutiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2,3,4-trimetoksifenil)etano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(1-naftil)etano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2-naftil)etano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(1-naftil)metiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2-naftil)metiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(1-naftil)etiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2-naftil)etiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(1-naftil)propiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2-naftil)propiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(1-naftil)butiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2-naftil)butiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-fenilprop-2-eniletano rūgšties;
2-[[2-piridil]metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[3-piridil]metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[4-piridil]metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[3-piridil]etilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[3-piridil]propilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[tertrahidrofuranil]metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[tertrahidrofuranil]etilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[tertrahidrofuranil]propilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[2-indolil]metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[3-indolil]metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[4-indolil]metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;

2-[[(3-indolil)etilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-indolil)propilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-tienil)metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-tienil)metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(4-tienil)metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-tienil)etilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-tienil)propilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis; ir
 farmaciškai tinkamų druskų ir jų hidratų.

Kitame tinkamame variante R_2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, C_1-C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilo, C_2-C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkenilo, C_3-C_8 cikloalkilo, C_5-C_7 cikloalkenilo, benzilo ir fenilo, kur R_2 yra nepakeistas ar pakeistas C_3-C_8 cikloalkilu, C_5-C_7 cikloalkenilu, C_1-C_6 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilu, C_2-C_6 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkenilu, C_1-C_4 alkoksigrupe, fenilu ar jų mišiniais.

Šių variantų junginiuose yra:

2-[[(2-piridil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(3-piridil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(4-piridil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(3-piridil)etilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(3-piridil)propilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(tertrahidrofuranil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(tertrahidrofuranil)etilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(tertrahidrofuranil)propilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(2-indolil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(3-indolil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(4-indolil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(3-indolil)etilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(2-indolil)propilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(2-tienil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(3-tienil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(4-tienil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(3-tienil)etilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;

2-[[(3-tienil)propilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2-piridil)metiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(3-piridil)metiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(4-piridil)metiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(3-piridil)etiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(3-piridil)propiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(tetrahidrofuranil)metiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(tetrahidrofuranil)etiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(tetrahidrofuranil)propiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2-indolil)metiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(3-indolil)metiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(4-indolil)metiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(3-indolil)etiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(3-indolil)propiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2-tienil)metiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(3-tienil)metiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(4-tienil)metiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(3-tienil)etiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(3-tienil)propiletano rūgštis; ir
 farmaciškai tinkamų druskų ir jų mišinių.

Kuomet X yra NR_1 , R_2 yra tinkamai pakeistas karboksigrupe.

Šių variantų junginiuose yra:

2-[[metilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[etilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[propilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[butilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[cikloheksilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(cikloheksil)metilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[fenilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[feniletilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[fenilpropilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;

2-[[fenilbutilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[4-metilbenzil)hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[4-fluorbenzil)hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[2-fluorbenzil)hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[pentafluorbenzil)hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[metoksibenzil)hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[2,3,4-trimetoksifenil)hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[1-naftil)hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[2-naftil)hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[1-naftil)metilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[2-naftil)metilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[1-naftil)etilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[2-naftil)etilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[1-naftil)propilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[2-naftil)propilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[1-naftil)butilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[2-naftil)butilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[fenilprop-2-enil)hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[2-fluorbenzil)hidroksifosfinil]amino]-2-pentandikarboksirūgšties;
2-[[hidroksi)fenilmetil)hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[3-metilbenzil)hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[4-fluorfenil)hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[fosfono]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[3-trifluormetilbenzil)hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[(metilhidroksifosfinil)amino]heksandikarboksirūgšties;
2-[(benzilhidroksifosfinil)amino]heksandikarboksirūgšties;
2-[(metilhidroksifosfinil)amino]heptandikarboksirūgšties;
2-[(benzilhidroksifosfinil)amino]heptandikarboksirūgšties;
2-[(metilhidroksifosfinil)amino]oktandikarboksirūgšties;
2-[(benzilhidroksifosfinil)amino]oktandikarboksirūgšties;
2-[(metilhidroksifosfinil)amino]nonandikarboksirūgšties;

2-[(benzilhidroksifosfinil)amino]nonandikarboksirūgštis;
2-[(metilhidroksifosfinil)amino]dekandikarboksirūgštis;
2-[(benzilhidroksifosfinil)amino]dekandikarboksirūgštis;
3-[[2-piridil]metilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
3-[[3-piridil]metilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
3-[[4-piridil]metilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
3-[[3-piridil]etilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
3-[[3-piridil]propilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
3-[[tetrahidrofuranil]metilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
3-[[tetrahidrofuranil]etilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
3-[[tetrahidrofuranil]propilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
3-[[2-indolil]metilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
3-[[3-indolil]metilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
3-[[4-indolil]metilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
3-[[3-indolil]etilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
3-[[3-indolil]propilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
3-[[2-tienil]metilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
3-[[3-tienil]metilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
3-[[4-tienil]metilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
3-[[3-tienil]etilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
3-[[3-tienil]propilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis; ir
farmaciškai tinkamų druskų ir jų mišinių.

Kitame tinkamame variante R_2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, C_1-C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilo, C_2-C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkenilo, C_3-C_8 cikloalkilo, C_5-C_7 cikloalkenilo, benzilo ir fenilo, kur šis R_2 yra nepakeistas ar pakeistas C_3-C_8 cikloalkilu, C_5-C_7 cikloalkenilu, C_1-C_6 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilu, C_2-C_6 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkenilu, C_1-C_4 alkoksigrupe, fenilu ar jų mišiniais.

Šių variantų junginiuose yra:

2-[[metilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
2-[[etilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
2-[[propilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;

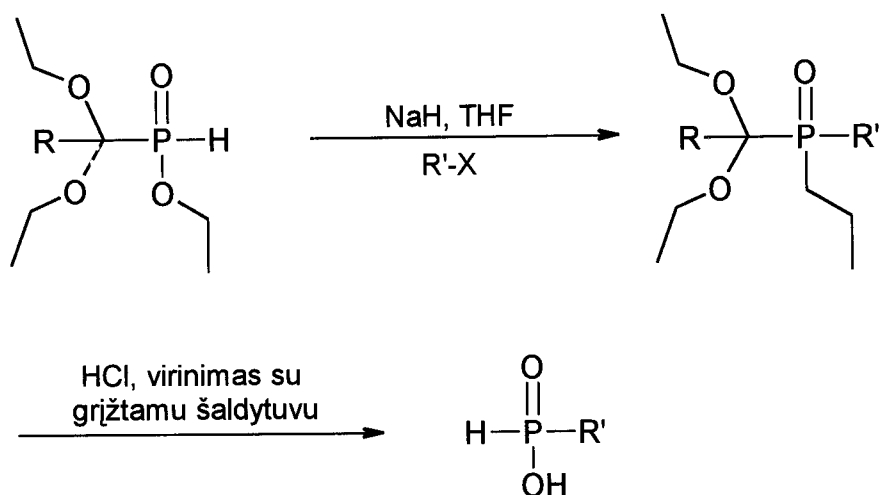
2-[[butilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[[cikloheksil]hidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[[cikloheksil]metilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[[fenilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[[feniletilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[[fenilpropilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[[fenilbutilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[(2,3,4-trimetoksifenil)-3-hidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[(1-naftil)hidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[(2-naftil)hidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[(1-naftil)metilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[(2-naftil)metilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[(1-naftil)etilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[(2-naftil)etilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[(1-naftil)propilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[(2-naftil)propilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[(1-naftil)butilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[(2-naftil)butilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[[fenilprop-2-enilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-metiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-etiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-propiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-butiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-cikloheksiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(cikloheksil)metiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-benziletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-fenilpropiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-fenilbutiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(2,3,4-trimetoksifenil)etano rūgšties;

2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(1-naftil)etano rūgštis;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(2-naftil)etano rūgštis;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(1-naftil)metiletano rūgštis;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(2-naftil)metiletano rūgštis;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(1-naftil)etiletano rūgštis;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(2-naftil)etiletano rūgštis;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(1-naftil)propiletano rūgštis;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(2-naftil)propiletano rūgštis;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(1-naftil)butiletano rūgštis;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(2-naftil)butiletano rūgštis;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-fenolprop-2-eniletano rūgštis;
2-[[2-piridil]metilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
2-[[3-piridil]metilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
2-[[4-piridil]metilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
2-[[3-piridil]etilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
2-[[3-piridil]propilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
2-[[tetrahidrofuranil]metilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
2-[[tetrahidrofuranil]etilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
2-[[tetrahidrofuranil]propilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
2-[[2-indolil]metilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
2-[[3-indolil]metilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
2-[[4-indolil]metilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
2-[[3-indolil]etilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
2-[[3-indolil]propilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
2-[[2-tienil]metilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
2-[[3-tienil]metilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
2-[[4-tienil]metilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
2-[[3-tienil]etilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
2-[[3-tienil]propilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(2-piridil)metiletano rūgštis;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(3-piridil)metiletano rūgštis;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(4-piridil)metiletano rūgštis;

2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(3-piridil)etiletano rūgštis;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(3-piridil)propiletano rūgštis;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(tetrahidrofuranil)metiletano rūgštis;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(tetrahidrofuranil)etiletano rūgštis;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(tetrahidrofuranil)propiletano rūgštis;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(2-indolil)metiletano rūgštis;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(3-indolil)metiletano rūgštis;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(4-indolil)metiletano rūgštis;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(3-indolil)etiletano rūgštis;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(3-indolil)propiletano rūgštis;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(2-tienil)metiletano rūgštis;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(3-tienil)metiletano rūgštis;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(4-tienil)metiletano rūgštis;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(3-tienil)etiletano rūgštis;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(3-tienil)propiletano rūgštis; ir
farmaciškai tinkamų druskų ir jų mišinių.

NAALADazės inhibitorių sintezė

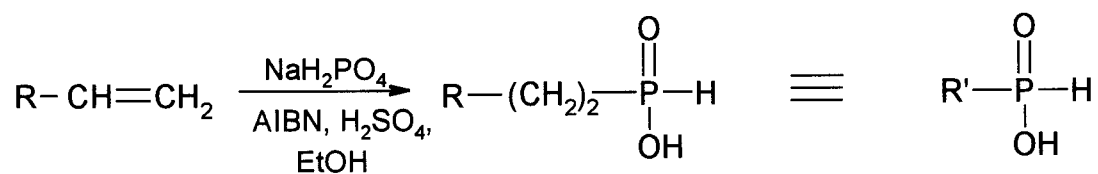
NAALADazės inhibitoriai pagal I formulę gali būti lengvai paruošti standartiniais organinės chemijos būdais, naudojant I-IX schemose pavaizduotus bendruosius sintezės kelius. Junginių prototipai gali būti paruošti jau žinomais būdais, aprašytais Jackson et. al., J. Med. Chem., 38 t., p.p. 3313-3331 (1995).

I schema

R grupės pakeitimo būdai taip pat jau yra žinomi. Kiti fosfino rūgščių esterų sintezės būdai yra aprašyti J. Med. Chem., 31 t., p.p. 204-212 (1988), ir jie pateikti žemiau II schemoje.

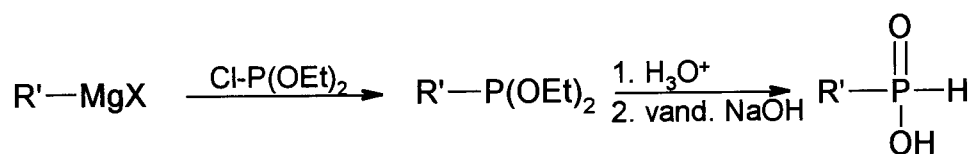
II schema

A metodas:



- | | | | |
|----|--|----|---|
| A. | $\text{R}' = (\text{CH}_2)_3\text{Ph}$ | H. | $\text{R} = \text{n-C}_7\text{H}_{15}$ |
| B. | $(\text{CH}_2)_4\text{Ph}$ | I. | $\text{n-C}_8\text{H}_{17}$ |
| C. | $(\text{CH}_2)_5\text{Ph}$ | J. | $\text{n-C}_9\text{H}_{19}$ |
| D. | $(\text{CH}_2)_4-(\text{p-F-Ph})$ | K. | $\text{CH}_2\text{CHCH}_3\text{C}_4\text{H}_9$ |
| E. | $(\text{CH}_2)_4-(3\text{-piridilas})$ | L. | $\text{CH}_2(\text{CH}_3\text{C}_4\text{H}_9)$ |
| F. | $\text{n-C}_5\text{H}_{11}$ | M. | $\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2$ |
| G. | $\text{n-C}_6\text{H}_{13}$ | | |

B metodas:

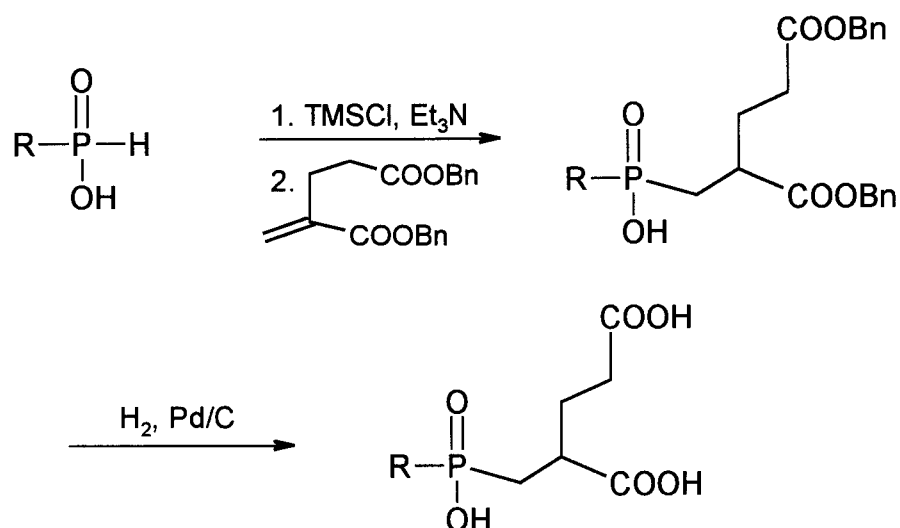


N. $\text{R}' = \text{n-C}_4\text{H}_9$

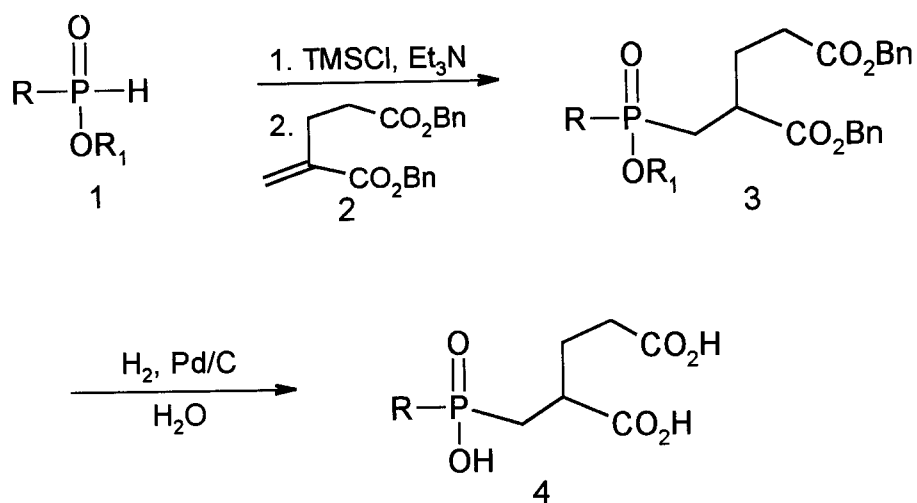
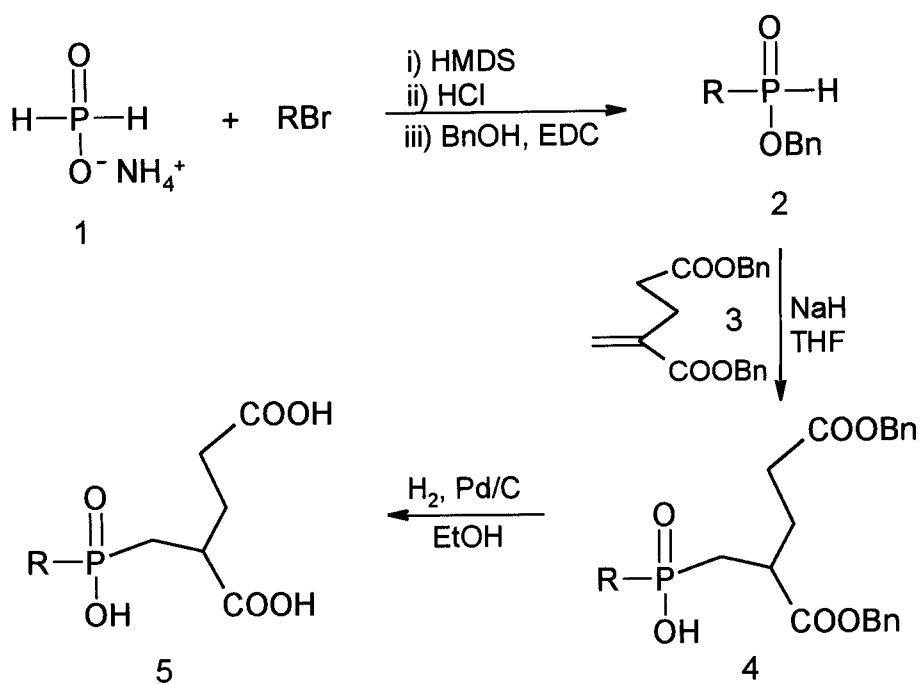
O. $\text{CHCH}_3\text{C}_5\text{H}_{11}$

Išeinant iš aukščiau minėtų fosfino rūgšties esterių, yra daugybė kelių, kuriuos galima panaudoti I formulės junginiams gauti. Pavyzdžiui, bendrasis kelias buvo neseniai aprašytas J. Med. Chem., 39 t., p.p. 619-622 (1996), ir jis parodytas žemiau III schemeje.

III schema

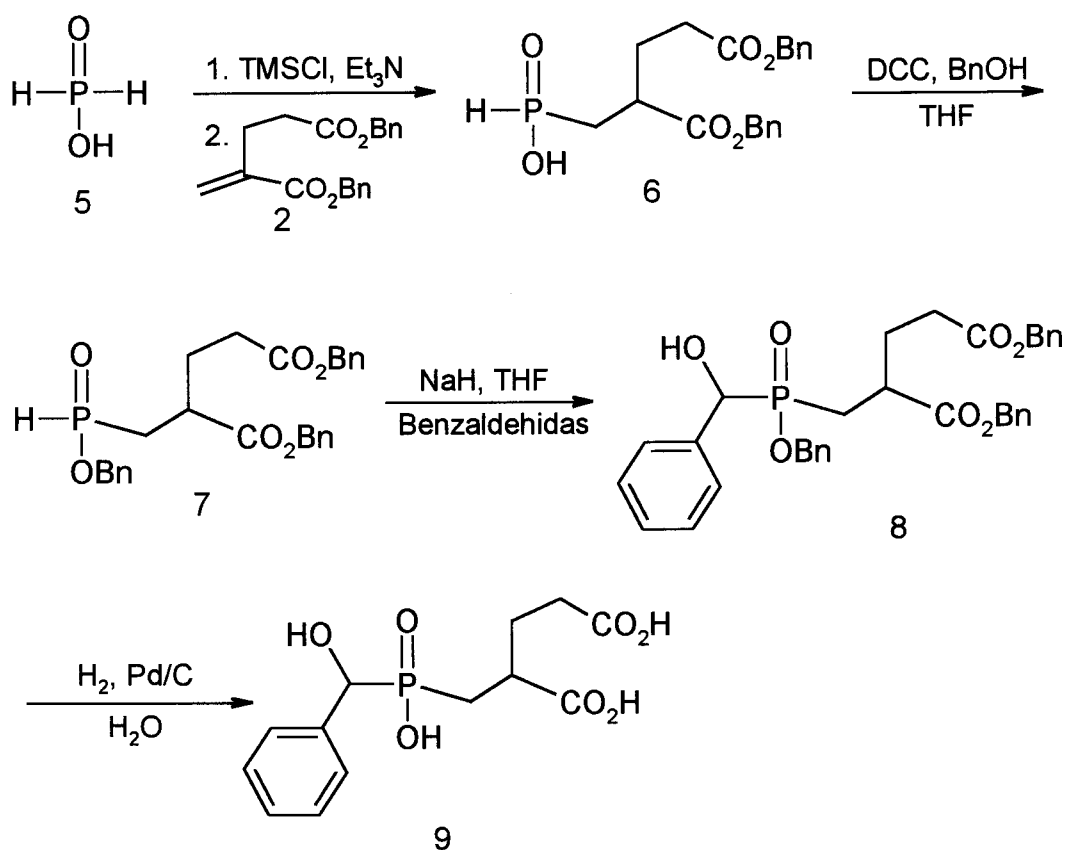


Kiti šio išradimo junginių gavimo keliai yra parodyti toliau duodamose IV ir V schemose. IV ir V schemose taip pat parodytas fosfino rūgšties darinys kaip pradinė medžiaga šio išradimo junginiams gauti, ir laikoma, kad R grupėje yra bet koks priimtinas cheminis pakaitas bei apimamos be apribojimų II schemeje išvardintos grupės.

IV schemaV schema

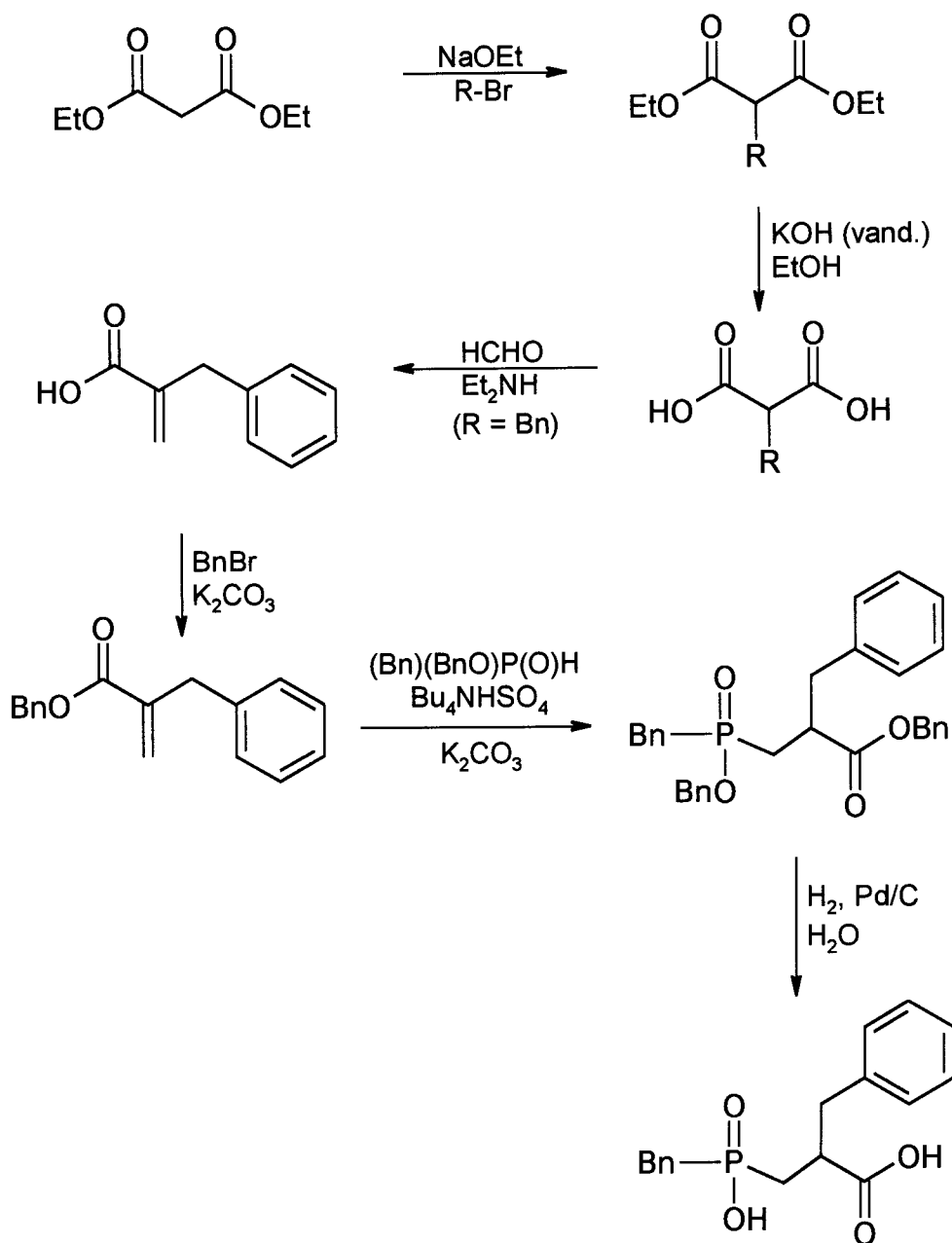
Kitas šio išradimo junginių gavimo kelias leidžia pagaminti junginius su aromatiniais pakaitais prie R_1 ; jis parodytas VI schemeje.

VI schema

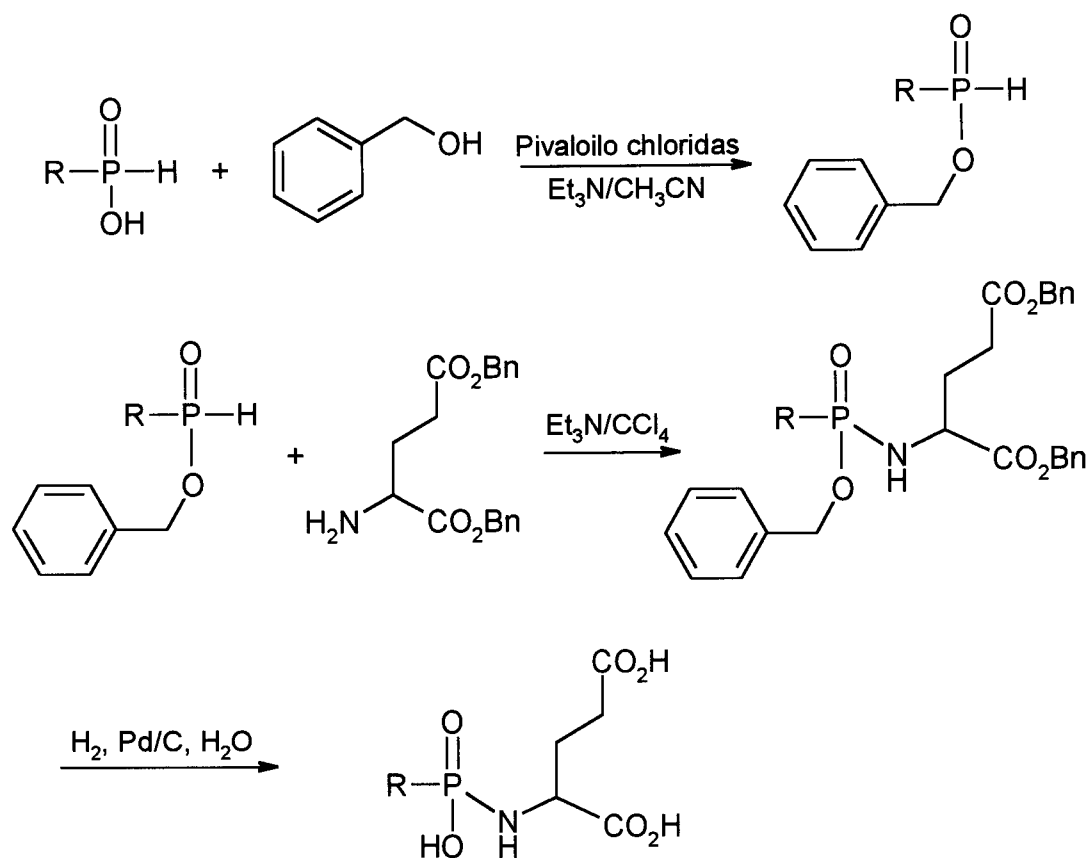


Kitas I formulės junginių gavimo kelias leidžia pagaminti junginius su aromatiniais pakaitais prie R_2 padėties, ir jis parodytas VII schemeje.

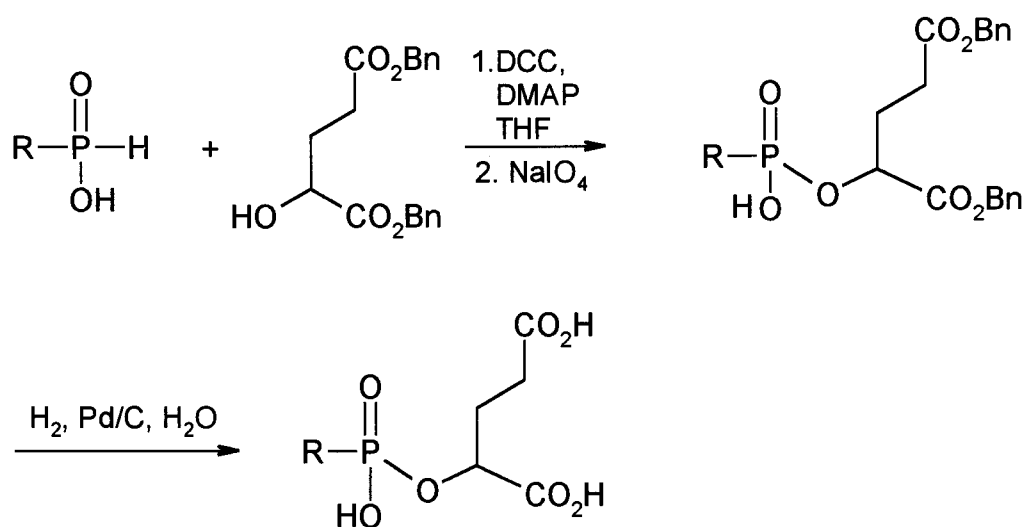
VII schema



Šio išradimo junginių, kuriuose X yra NR_1 , gavimas parodytas žemiau VIII schemeje.

VIII schema

I formulės junginių, kuriuose X yra deguonis, gavimas parodytas žemiau IX scheme.

IX schema

ŠIO IŠRADIMO BŪDAI

GLUTAMATO ANOMALIJOS GYDYMO BŪDAI

Neapsiribojant jokia konkrečia teorija, tikima, kad naudojami šio išradimo būduose NAALADazės inhibitoriai moduliuoja glutamato kiekius, veikiant glutamato, kurio, manoma, neveikia tarpiniai procesai, sukelti NMDA receptoriaus, kaupiklį.

Vadinasi, šis išradimas toliau skirtas glutamato anomalijos gyvūnuose gydymo būdui, susidedančiam iš efektyvaus NAALADazės inhibitoriaus kiekio šiam gyvūnui paskyrimo.

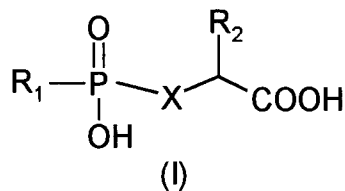
Glutamato anomalija gali būti bet kokia su glutamatu susijusi liga, negalavimas ar būseną, įskaitant patologines būsenas, kurių metu padideja glutamato kiekiai. Glutamato anomalijų pavyzdžiai be jokių apribojimų yra epilepsija, insultas, Alzheimerio liga, Parkinsono liga, lateralinė amiotrofinė sklerozė (ALS), Hantingtono liga, šizofrenija, chroniški skausmai, išemija, periferinė neuropatija, trauminis smegenų pažeidimas ir stuburo smegenų fizinis sužalojimas. Tinkamiausiu atveju glutamato anomalija yra parinkta iš grupės, susidedančios iš insulto, Parkinsono ligos, lateralinės amiotrofinės sklerozės (ALS) ir stuburo smegenų pažeidimo.

NAALADazės inhibitorius gali būti paskirtas atskirai ar kartu su mažiausiai vienu papildomu terapiniu agentu.

Tinkamas NAALAdazės inhibitorius yra gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys, rūgščiojo peptido analogas ar jų mišiniai.

Tinkamas rūgščiojo peptido analogas yra aminorūgščių seka, parinkta iš grupės, susidedančios iš Asp-Glu, Glu-Glu, Gly-Glu, γ -Glu-Glu ir Glu-Glu-Glu.

Tinkamas NAALADazės inhibitorius yra gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys, pavaizduotas I formulėje:



ar jo farmaciškai tinkama druska ar hidratas, kuriame:

R_1 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, C_1 - C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilo, C_2 - C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkenilo, C_3 - C_8 cikloalkilo, C_5 - C_7 cikloalkenilo ir Ar, kur šis R_1 yra nepakeistas arba pakeistas karboksigrupe, C_3 - C_8 cikloalkilu, C_5 - C_7 cikloalkenilu, halogenu, hidroksigrupe, nitrogrupe, trifluormetilu, C_1 - C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C_2 - C_9 alkoksigrupe, C_2 - C_9 alkeniloksigrupe, fenoksigrupe, benziloksigrupe, amino grupe, Ar ar jų mišiniais;

X yra CR_3R_4 , O arba NR_1 ;

R_3 ir R_4 yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš vandenilio, C_1 - C_6 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilo, C_2 - C_6 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkenilo, C_3 - C_8 cikloalkilo, C_5 - C_7 cikloalkenilo, Ar, halogeno ir jų mišinių;

R_2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, C_1 - C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilo, C_2 - C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkenilo, C_3 - C_8 cikloalkilo, C_5 - C_7 cikloalkenilo ir Ar, kur šis R_2 yra nepakeistas ar pakeistas karboksigrupe, C_3 - C_8 cikloalkilu, C_5 - C_7 cikloalkenilu, halogenu, hidroksigrupe, nitrogrupe, trifluormetilu, C_1 - C_7 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C_2 - C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilu, C_1 - C_6 alkoksigrupe, fenoksigrupe, benziloksigrupe, aminogrupe, Ar ar jų mišiniais;

Ar yra parinktas iš grupės, susidedančios iš 1-naftilo, 2-naftilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 2-furilo, 3-furilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, benzilo ir fenilo, kur šis Ar yra nepakeistas arba pakeistas halogenu, hidroksigrupe, nitrogrupe, trifluormetilu, C_1 - C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C_2 - C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilu, C_1 - C_6 alkoksigrupe, C_2 - C_6 alkeniloksigrupe, fenoksigrupe, benziloksigrupe, aminogrupe ar jų mišiniais.

Tinkamu atveju X yra CH_2 .

Geresniu atveju R_2 yra pakeistas karboksigrupe.

Geriausiu atveju R_1 yra vandenilis, C_1 - C_4 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilas, C_2 - C_4 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilas, C_3 - C_8 cikloalkilas, C_5 - C_7 cikloalkenilas, benzilas ar fenilas, kur šis R_1 yra nepakeistas arba pakeistas karboksigrupe, C_3 - C_8 cikloalkilu, C_5 - C_7 cikloalkenilu, halogenu,

hidroksigrupe, nitrogrupe, trifluormetilu, C_1 - C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C_2 - C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilu, C_1 - C_4 alkoksigrupe, C_2 - C_4 alkeniloksigrupe, fenoksigrupe, benziloksigrupe, aminogrupe, benzilu, fenilu ar jų mišiniais; ir R_2 yra C_1 - C_2 alkilas.

Pačiu geriausiu atveju gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

- 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštis;
- 2-(fosfonometil)gintaro rūgštis;
- 2-[[2-(karboksietil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[etilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[propilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[butilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[cikloheksilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[cikloheksil]metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[fenilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[benzilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[fenilmetil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[feniletil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[fenilpropil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[fenilbutil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[4-metilbenzil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[4-fluorbenzil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[2-fluorbenzil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[pentafluorbenzil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[metoksibenzil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[2,3,4-trimetoksifenil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[fenilprop-2-enil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[2-fluorbenzil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[((hidroksi)fenilmetil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[3-metilbenzil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[4-fluorfenil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[[[(3-trifluormetilbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis; ir farmaciškai tinkamų druskų ar jų hidratų.

Kitų, naudingų šiame išradime naudojamame būde, išvestų iš glutamato hidroksifosfinilo darinių pavyzdžiai yra išvardinti aukščiau, atsižvelgiant į farmacines kompozicijas.

POVEIKIO Į NEURONŲ AKTYVUMĄ BŪDAI

Yra atskleista, kad NAALADazės inhibavimas paspartina nervų regeneravimą ir mielino formavimą.

Vadinasi, šis išradimas taip pat skirtas poveikio į neuronų aktyvumą gyvūnuose būdai, apimančiam efektyvaus NAALADazės inhibitoriaus kiekio gyvūnui įvedimą.

Neuronų aktyvumas, veikiamas šio išradimo būdu, gali būti parinktas iš grupės, susidedančios iš: pažeistų neuronų stimuliavimo, neuronų regeneravimo spartinimo, neurodegeneravimo stabdymo ir neurologinių sutrikimų gydymo.

Gydomų šio išradimo būdu neurologinių sutrikimų pavyzdžiai be apribojimų yra: trišakė neuralgija, glosofaringinė neuralgija, Belo paralyžius, miastenija, raumenų distrofija, lateralinė amiotrofinė sklerozė, progresuojanti raumenų atrofija, progresuojanti bulbarinė paveldima raumenų atrofija; herniniai, trūkimo ar tarpslankstelinio disko iškritimo požymiai, kervikalinė spondiliozė, pleksitas, torakalinės angos destruktijos sindromai, periferinės neuropatijos, sukeltos švino, dapsono, erkių, porfirijų ar Guillain-Barre sindromo, Alzheimerio liga ir Parkinsono liga.

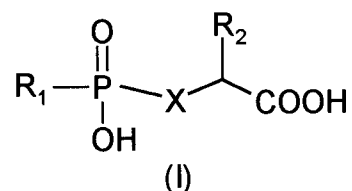
Šio išradimo būdas yra ypatingai naudingas gydant neurologinius sutrikimus, parinktus iš grupės, susidedančios iš: periferinės neuropatijos, sukeltos fizinio pažeidimo ar ligos, smegenų traumos, stuburo smegenų fizinio pažeidimo, insulto, susijusio su smegenų pažeidimu, demielinizacijos ligų ir neurologinių sutrikimų, susijusių su nervų degeneravimu. Demielinizacijos ligų, susijusių su nervų degeneravimu, pavyzdžiai yra Alzheimerio liga, Parkinsono liga ir lateralinė amiotrofinė sklerozė (ALS).

NAALADazės inhibitorius gali būti paskirtas atskirai ar kartu su mažiausiai vienu papildomu terapiniu agentu.

Tinkamas NAALAdazės inhibitorius yra gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys, rūgščiojo peptido analogas ar jų mišiniai.

Tinkamas rūgščiojo peptido analogas yra aminorūgščių seka, parinkta iš grupės, susidedančios iš Asp-Glu, Glu-Glu, Gly-Glu, γ -Glu-Glu ir Glu-Glu-Glu.

Tinkamas NAALAdazės inhibitorius yra gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys, pavaizduotas I formulėje:



ar jo farmaciškai tinkama druska ar hidratas, kuriame:

R_1 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, C_1 - C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilo, C_2 - C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkenilo, C_3 - C_8 cikloalkilo, C_5 - C_7 cikloalkenilo ir Ar, kur šis R_1 yra nepakeistas arba pakeistas karboksigrupe, C_3 - C_8 cikloalkilu, C_5 - C_7 cikloalkenilu, halogenu, hidroksigrupe, nitrogrupe, trifluormetilu, C_1 - C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C_2 - C_9 alkoksigrupe, C_2 - C_9 alkeniloksigrupe, fenoksigrupe, benziloksigrupe, amino grupe, Ar ar jų mišiniais;

X yra CR_3R_4 , O arba NR_1 ;

R_3 ir R_4 yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš vandenilio, C_1 - C_6 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilo, C_2 - C_6 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkenilo, C_3 - C_8 cikloalkilo, C_5 - C_7 cikloalkenilo, Ar, halogeno ir jų mišinių;

R_2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, C_1 - C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilo, C_2 - C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkenilo, C_3 - C_8 cikloalkilo, C_5 - C_7 cikloalkenilo ir Ar, kur šis R_2 yra nepakeistas ar pakeistas karboksigrupe, C_3 - C_8 cikloalkilu, C_5 - C_7 cikloalkenilu, halogenu, hidroksigrupe, nitrogrupe, trifluormetilu, C_1 - C_7 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C_2 - C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilu, C_1 - C_6 alkoksigrupe, fenoksigrupe, benziloksigrupe, aminogrupe, Ar ar jų mišiniais;

Ar yra parinktas iš grupės, susidedančios iš 1-naftilo, 2-naftilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 2-furilo, 3-furilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 2-

tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, benzilo ir fenilo, kur šis Ar yra nepakeistas arba pakeistas halogenu, hidroksigrupe, nitrogrupe, trifluormetilu, C_1-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C_2-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilu, C_1-C_6 alkoksigrupe, C_2-C_6 alkeniloksigrupe, fenoksigrupe, benziloksigrupe, aminogrupe ar jų mišiniais.

Tinkamu atveju X yra CH_2 .

Geresniu atveju R_2 yra pakeistas karboksigrupe.

Geriausiu atveju R_1 yra vandenilis, C_1-C_4 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilas, C_2-C_4 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilas, C_3-C_8 cikloalkilas, C_5-C_7 cikloalkenilas, benzilas ar fenilas, kur šis R_1 yra nepakeistas arba pakeistas karboksigrupe, C_3-C_8 cikloalkilu, C_5-C_7 cikloalkenilu, halogenu, hidroksigrupe, nitrogrupe, trifluormetilu, C_1-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C_2-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilu, C_1-C_4 alkoksigrupe, C_2-C_4 alkeniloksigrupe, fenoksigrupe, benziloksigrupe, aminogrupe, benzilu, fenilu ar jų mišiniais; ir R_2 yra C_1-C_2 alkilas.

Pačiu geriausiu atveju gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštis;

2-(fosfonometil)gintaro rūgštis;

2-[[2-(2-karboksietil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[[metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[[etilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[[propilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[[butilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[[cikloheksilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[[cikloheksil]metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[[fenilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[[benzilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[[fenilmetil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[[feniletil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[[fenilpropil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[[fenilbutil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[[[(4-metilbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(4-fluorbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(2-fluorbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(pentafluorbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(metoksibenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(2,3,4-trimetoksifenil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(fenilprop-2-enil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(2-fluorbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(hidroksi)fenilmetil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(3-metilbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(4-fluorfenil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(3-trifluormetilbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis; ir
 farmaciškai tinkamų druskų ar jų hidratų.

Kitų, naudingų šiame išradime naudojamame būde, išvestų iš glutamato hidroksifosfinilo darinių pavyzdžiai yra išvardinti aukščiau, atsižvelgiant į farmacinės kompozicijas.

VARTOJIMO BŪDAS

Pagal šio išradimo būdą junginiai gali būti vartojami peroraliniu, parenteriniu, inhaliacinio įpurškimo, topiniu, rektaliniu, nazaliniu, bukaliniu, vaginaliniu būdais ar per implantuotą kapsulę dozėmis, turinčiomis įprastus netoksinius farmaciškai tinkamus nešiklius, adjuvantus ir skiediklius. Terminas "parenterinis" apima poodines, intravenines, intraraumenines, intraperitonines, intratekalines, intraventrikulines, intrasternalines ar intrakranialines injekcijas ir infuzijas. Labiau tinka invaziniai būdai, ypač tiesioginis nukreipimas į pažeistą neuronų audinį.

Kad terapiškai efektyviai veiktų centrinės nervų sistemos objektus, NAALADazės inhibitoriai, naudojami šio išradimo būduose, turėtų lengvai įsiskverbti į kraujo-smegenų barjerą, jei jie įvedami išoriškai. Junginiai, kurie negali įsiskverbti į kraujo-smegenų barjerą, gali būti įvedami intraventrikuliniu būdu.

Taip pat junginiai gali būti paskirti sterilių įšvirkščių preparatų pavidalu, pavyzdžiui, kaip sterilios įšvirkščiamos vandens ar aliejaus suspensijos. Šios suspensijos gali būti paruoštos jau žinomais būdais, naudojant tinkamus dispergavimo ar drėkinimo agentus ir suspendavimo agentus. Steriliai įšvirkščiamais preparatais taip pat gali būti sterilūs įšvirkščiami tirpalai ar suspensijos, atskiesti ar ištirpinti netoksiniuose parenteriniam naudojimui tinkamuose skiedikliuose ar tirpikliuose, pavyzdžiui, 1,3-butandiolyje. Tinkami skiedikliai ir tirpikliai yra vanduo, Ringerio tirpalas ir izotoninis natrio chlorido tirpalas. Be to, sterilūs sujungtieji riebalai dažniausiai naudojami kaip tirpikliai ar suspendavimo terpės. Dėl šios priežasties gali būti panaudoti bet kokie nelakūs aliejai, pavyzdžiui, sintetiniai monogliceridai ar digliceridai. Riebiosios rūgštys, tokios kaip oleino rūgštis ir jos glicerido dariniai, įskaitant alyvų aliejų ir riciną, ypač jų polieksietilintose formose, yra naudingi ruošiant įšvirkščiamus preparatus. Šie riebalų tirpalai ar suspensijos taip pat gali turėti ilgagrandžius alkoholio skiediklius ar dispersantus.

Be to, junginiai gali būti pateikti peroraliniam vartojimui kapsulių, tablečių, vandens suspensijų ar tirpalų pavidalais. Tabletės gali turėti nešiklius, tokius kaip laktozė ar kukurūzų krakmolos, ir/arba tepimo agentus, tokius kaip magnio stearatas. Kapsulės gali turėti skiediklius, įskaitant laktozę ir džiovintą kukurūzų krakmolą. Vandens suspensijos gali turėti emulsifavimo ir suspendavimo agentus junginyje su aktyviu ingredientu. Preparatai, skirti vartoti perorališkai, papildomai gali turėti saldinimo ir/arba kvapniųjų ir/arba dažymo agentų.

Dar junginiai gali būti paskirti vartoti rektaliniu būdu žvakučių pavidalu. Šios kompozicijos gali būti paruoštos sumaišant vaistą su tinkamomis neerzinančiomis pagalbinėmis medžiagomis, kurios yra kietos kambario temperatūroje, bet skystos rektalinėje temperatūroje, todėl ištirpstančios išangėje ir išlaisvinančios vaistą. Tokios papildomos medžiagos yra kakavos sviestas, vaškas ir polietilenglikoliai.

Toliau, junginiai gali būti topiniai, ypač jei gydomos sritys ar organai yra lengvai pasiekiami, vartojant junginius topiniu būdu, įskaitant akių, odos ar žemutiniojo virškinimo trakto neurologinius sutrikimus.

Jei junginiai skirti akims, jie gali būti paruošti kaip mikronizuotosios suspensijos izotoniniame, pH suderintame steriliame fiziologiniame tirpale arba, geriau, kaip tirpalas izotoniniame, pH suderintame steriliame fiziologiniame tirpale su arba be konservanto, tokio kaip benzilalkonio chloridas. Arba junginiai gali būti tepalai, tokie kaip petrolatumas.

Jei junginiai skirti odai, jie gali būti suformuoti kaip tinkami tepalai, turintys junginius, suspenduotus ar ištirpintus, pavyzdžiui, mišiniuose su vienu ar keliais toliau išvardintais agentais: mineraliniais riebalais, skystu petrolatumu, baltuoju petrolatumu, propilenglikoliu, polioksietileno polioksipropileno junginiu, emulsavimo vašku ir vandeniu. Arba junginiai gali būti paruošti kaip tinkami losjonai ar kremai, turintys aktyvų junginį, ištirpintą, pavyzdžiui, mišinyje, susidedančiame iš vieno ar kelių toliau išvardintų agentų: mineralinių alyvų, sorbitano monostearato, polisorbato 60, cetilo esterio vaško, stearilo alkoholio, 2-oktildodekanolio, benzilo alkoholio ir vandens.

Topinis pritaikymas žemutiniojo virškinimo trakto gydymui gali būti atliktas, panaudojant tinkamas išangei formuluotes (žr. aukščiau) ar pritaikant klizmas.

Šio išradimo NAALADazės inhibitoriai gali būti paskirti kaip vienkartinė dozė, daugkartinės individualiai skirtingos dozės ar nepertraukiama infuzija. Kadangi junginiai yra maži, lengvai išsisklaidantys ir santykinai stabilūs, jie puikiai tinka nepertraukiamai infuzijai, kuriai geriausiai tinka poodinės junginių įvedimo priemonės.

DOZAVIMAS

Aukščiau minėtų būklių gydymui tinkamos dozės yra maždaug 0,1-10000 mg, geriau 0,1-1000 mg aktyvaus ingrediento. Būdinga dozė kokiam nors konkrečiam pacientui keisis priklausomai nuo įvairių faktorių, įskaitant būdingo naudojamo junginio aktyvumą, paciento amžių, kūno svorį, bendrą sveikatos stavį, lytį ir maistą, vartojimo laiką, ekskrecijos greitį, vaistų kombinaciją, gydomos konkrečios ligos aštrumą ir vaisto vartojimo būdą. Paprastai dozės-efekto rezultatai in vitro duoda naudingą informaciją apie tinkamas pacientams

42

dozes. Bandymai su gyvūnais taip pat yra naudingi. Tinkamų dozių nustatymo būdai yra žinomi šios srities specialistams.

Tinkamiausiame išradimo įgyvendinimo variante NAALADazės inhibitoriai yra vartojami liofilizuotoje formoje. Šiuo atveju 1-100 mg NAALADazės inhibitoriaus gali būti liofilizuojama atskirose ampulėse kartu su nešikliu ir buferiu, tokiu kaip manitolis ir natrio fosfatas. Prieš vartojimą junginys, esantis ampulėse, praskiedžiamas bakteriostatiniu vandeniu.

Gydant globalinę išemiją, NAALADazės inhibitoriai geriausiu atveju skiriami peroraliniu, rektaliniu, parenteriniu ar topiniu būdais mažiausiai 1-6 kartus per dieną.

Kaip jau buvo minėta, šio išradimo būduose naudojami NAALADazės inhibitoriai gali būti vartojami kartu su vienu arba daugiau terapinių agentų. Konkrečios šių agentų dozės priklausys nuo tų pačių parametrų, kurie buvo minėti aukščiau, kalbant apie NAALADazės inhibitorius.

VARTOJIMO REŽIMAS

Šio išradimo būdams įgyvendinti gali būti naudojamas bet koks vaisto vartojimo režimas, reguliuojant vaistų įvedimo laikus ir seką, ir kartojamas, jeigu to reikia gydymui. Į tokį režimą gali įeiti preliminarinis gydymas ir/arba vaisto vartojimas kartu su papildomais terapiniais agentais.

Siekiant maksimaliai apsaugoti nervų audinį nuo nervų pažeidimo, NAALADazės inhibitoriai turėtų pasiekti pažeistas ląsteles kuo greičiau. Jei prognozuojamas nervų pažeidimas, junginiai turėtų būti paskirti prieš tikėtiną nervų pažeidimą. Tokias padidintos nervų pažeidimo tikimybės situacijas sudaro chirurginės procedūros (endarterektomija, širdies, vaskuliarinės, aortos, ortopedinės), endovaskuliarinės procedūros, tokios kaip arterinė katerizacija (vertebralinė, aortos, širdies, inksto, stuburo, Adamkiewich), embolinių agentų injekcijos, spiralės ar balionai hemostazei, vaskuliariškumo pertraukimai smegenų žaizdų gydymui ir iš anksto numatomos medicininės būklės, tokios kaip trumpalaikiai išemijos priepuoliai, embolija ir sekantys vienas po kito apopleksijos priepuoliai. Jei profilaktinė apsauga nuo apopleksijos ar išemijos yra neįmanoma ar neįgyvendinama, yra svarbu, kad NAALADazės inhibitoriai

pasiektų paveiktas ląsteles nelaimės metu arba iškart po jos. Dėmesys diagnostikai ir gydymui neturėtų būti sumažintas laikotarpiais tarp priepuolių, siekiant apsaugoti ląsteles nuo tolesnio pažeidimo ir žūties.

DERINIMAS SU KITAIŠ GYDYMO BŪDAIS

Gydant nervų pažeidimus (ypač aštrius išemijos priepuolius ir globalinę išemiją, sukeltą skęstant ar sužeidus galvą) NAALADazės inhibitoriai gali būti vartojami kartu su vienu ar keliais terapiniais agentais, geriausiu atveju – su agentais, kurie gali sumažinti priepuolio tikimybę (tokais kaip aspirinas), ir dar geresniu atveju – su agentais, kurie gali sumažinti antrojo išemijos priepuolio tikimybę (tokiais kaip tiklopidinas).

NAALADazės inhibitoriai gali būti paskirti kartu su vienu ar keliais terapiniais agentais arba (i) kartu vienoje formuluotėje, arba (ii) atskirai atskirose formuluotėse, skirtose optimaliems jų atitinkamo aktyvaus agento išskyrimo greičiams. Kiekvienoje formuluotėje gali būti nuo 0,01 iki 99,99 svorio%, geriau – nuo 3,5 iki 60 svorio%, NAALADazės inhibitoriaus, o taip pat viena ar kelios farmacinės medžiagos, tokios kaip drėkinimo, emulsifavimo ir pH buferinimo agentai.

NAALADazės inhibitorių toksiskumas In Vivo

Siekiant ištirti NAALADazės inhibavimo toksikologinį efektą in vivo, grupei pelių buvo suleistos labai aktyvaus NAALADazės inhibitoriaus - 2-(fosfonometil)-pentandikarboksirūgštis - 1, 5, 10, 30, 100, 300 ir 500 mg/kg kūno masės dozės. Po to pelės buvo stebimos du kartus per dieną 5 dienas iš eilės. Išgyveninimo procentai kiekvienai dozei duoti žemiau esančioje 1 lentelėje. Rezultatai rodo, kad šis NAALADazės inhibitorius yra netoksiškas pelėms, o tai leidžia manyti, kad šio išradimo junginiai bus panašiai netoksiški žmonėms, jeigu jie bus vartojami terapiškai efektyviais kiekiais.

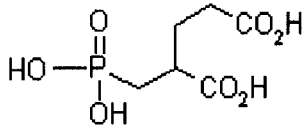
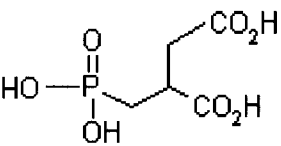
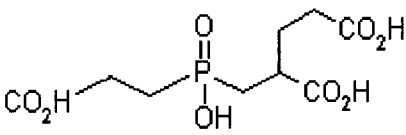
I LENTELĖ

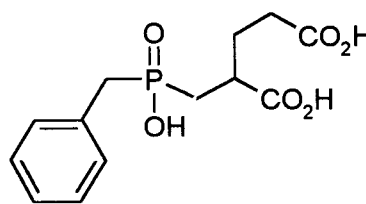
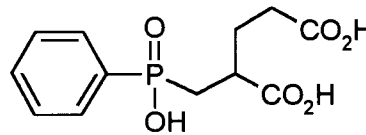
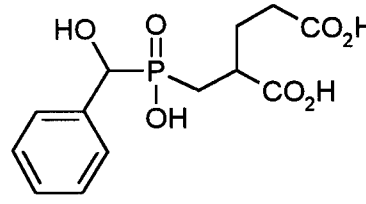
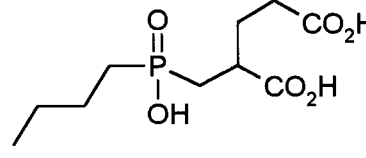
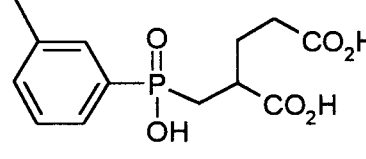
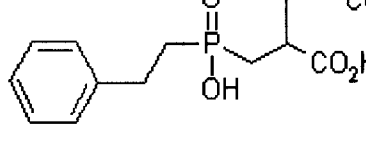
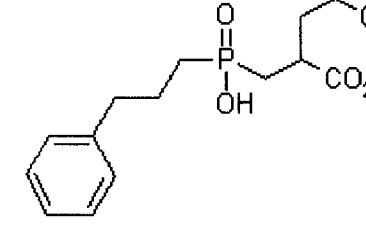
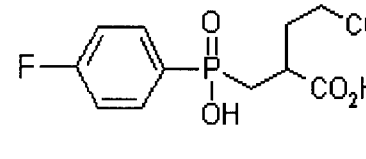
NAALADAZĖS INHIBITORIŲ TOKSIKOLOGINIAI EFEKTAI							
Dozė (mg/kg)	1	5	10	30	100	300	500
Išgyvenimo rodiklis po 5 dienų (%)	100	100	100	100	100	100	66,7

NAALADazės aktyvumo bandymas In Vitro

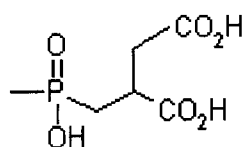
Ivairūs I formulės junginiai buvo testuojami, siekiant išsiaiškinti jų gebą inhibuoti NAALADazės aktyvumą in vitro. Rezultatai duoti žemiau esančioje 3 lentelėje.

II LENTELĖ

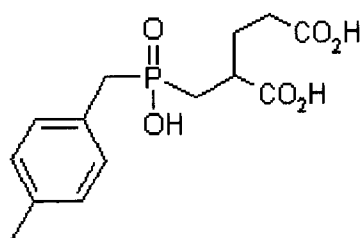
Junginys	K _i (nM)
	0,293±0,08
2-(fosfometil)pentandikarboksirūgštis	
	700,00±67,3
2-(fosfometil)gintaro rūgštis	
	1,89±0,19
2-[[2-(2-karboksietil)hidrofosfinil]-metil]pentandikarboksirūgštis	

	34,15
	35,85
	54,50
	113,50
	180,00
	148,50
	231,67
	532,00

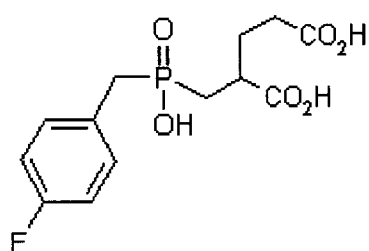
47



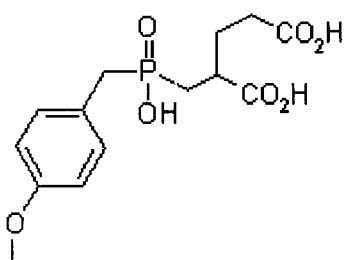
1100,00



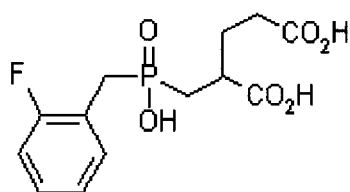
68,00



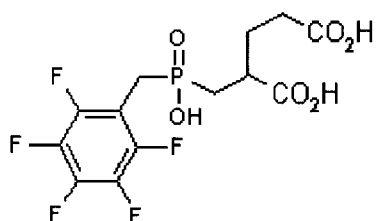
70,00



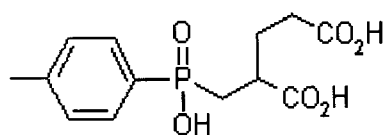
89,50



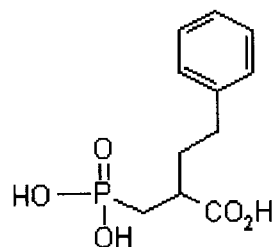
145,00



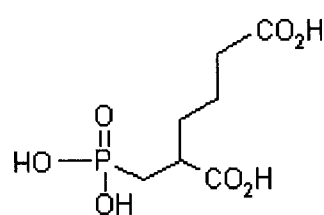
22,67



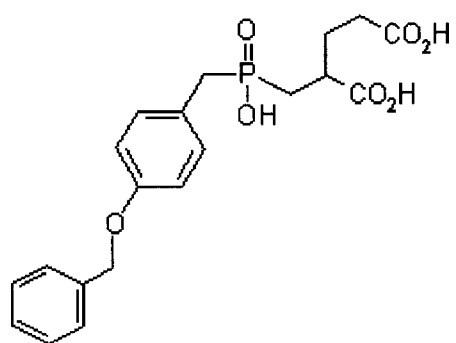
204,00



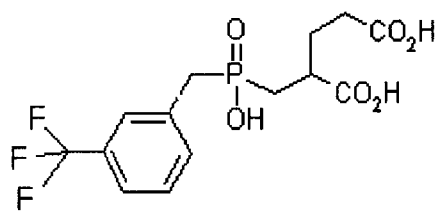
199,00



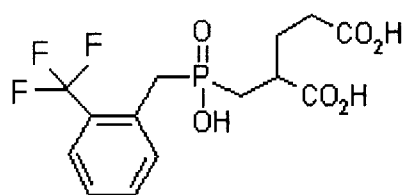
185,00



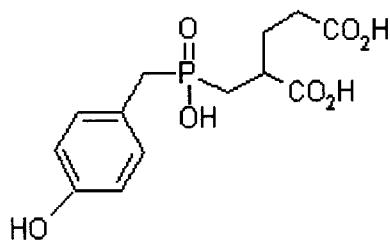
177,00



22,50



92,00



117,00

Iš gautų rezultatų matyti, kad 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštis parodė aukštą NAALADazės inhibavimo aktyvumą, kuomet $K_i = 0,293$ nM. Šio junginio aktyvumas yra daugiau nei 1000 kartų didesnis už anksčiau aprašytų inhibitorių aktyvumą.

Lyginant su 2-(fosfonometil)gintaro rūgštimi, turinčia daug mažesnį NAALADazės inhibavimo aktyvumą, galima manyti, kad glutamato analogas, prijungtas prie fosfoninės rūgšties, duoda įnašą į NAALADazės inhibavimo aktyvumą.

Rezultatai taip pat rodo, kad 2-[[2-(2-karboksietil)hidroksifosfinil]metil]-pentandikarboksirūgštis, kuri turi papildomą karboksirūgšties šoninę grandinę, panašią į NAAG randamą aspartato liekaną, turi mažesnį NAALADazės inhibavimo aktyvumą nei 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštis.

NAALADazės aktyvumo bandymų In Vitro metodika

Buvo matuojamas [^3H]Glu kiekis, išsiskiriantis 15 min. bėgyje 37°C temperatūroje iš [^3H]NAAG 50 mM Tris-Cl buferyje, naudojant 30-50 μg sinaptosomalinio baltymo. Substratas ir produktas buvo atskiriami anijonų mainų skysčių chromatografijos metodu. Buvo atliekama po du lygiagrečius bandymus tokiu būdu, kad nebūtų suskaldoma daugiau nei 20 % NAAG, t.y. matuojamas peptidazės aktyvumas tiesiniame intervale. Matavimų specifiškumui patvirtinti į lygiagrečių bandymų mėgintuvėlius buvo pridedama kviskvalato (100 μM).

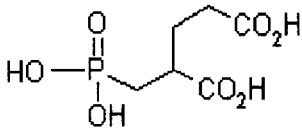
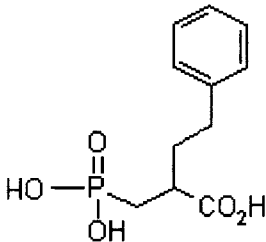
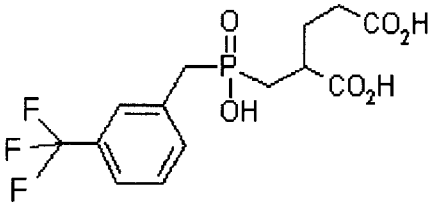
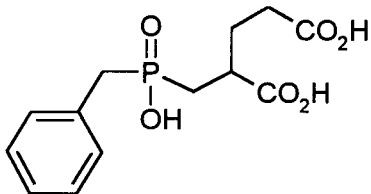
NAALADazės inhibitorių poveikio į išemiją tyrimas In Vitro

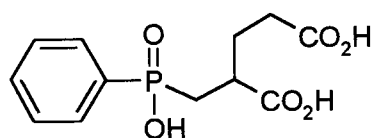
Siekiant įvertinti in vitro NAALADazės inhibitorių poveikį į išemiją, kortikalinų ląstelių kultūros buvo gydytos įvairiais I formulės junginiais išeminio pažeidimo metu (kalio cianidas ir 2-deoksigliukozė) ir vieną valandą po

(eksperimento tikslais, žr. Vornov et al., J. Neurochem., 65 t., nr.4, p.p 1681-1691 (1995).

Neuroapsauginis kiekvieno testuoto junginio efektas pateiktas žemiau III(a) lentelėje. Neuroapsauginis efektas yra išreikštas kaip EC_{50} , koncentracija, kuri yra reikalinga sumažinti glutamato toksiškumą 50% po išeminio pažeidimo.

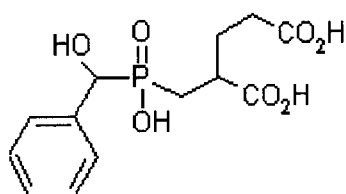
III(a) LENTELĖ

Junginys	EC_{50} (nM)
	0,67
	373,0
	112,0
	132,0

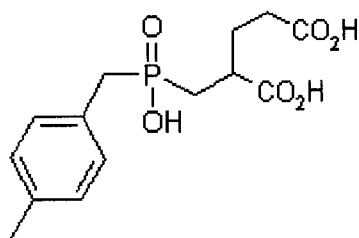


100,0

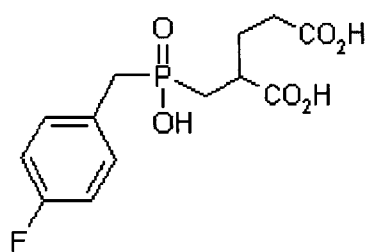
787,0



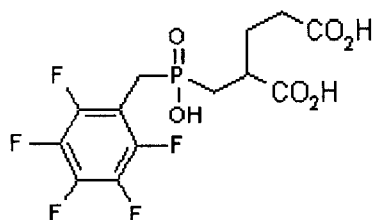
794,0



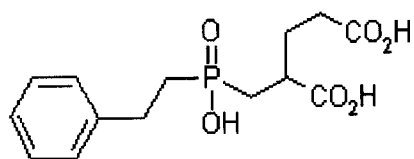
37,00



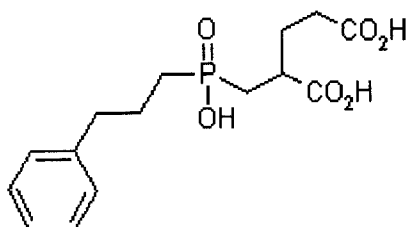
79,0



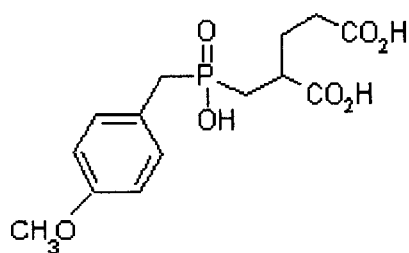
2,00



834,00



4315,00



1670,00

Šio efekto priklausomybė nuo dozės, matuojant toksiškumo %, esant skirtingoms 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgšties koncentracijoms, pateikta žemiau III(b) lentelėje ir grafiškai atvaizduota fig.1.

III(b) LENTELE

<u>Dozė</u>	<u>Toksiškumas %</u>
Kontrolinė	100,00±9,0 (n=5)
100 pM	66,57±4,38 (n=5)
1 nM	42,34±9,34 (n=5)
10 nM	33,08±9,62 (n=5)
100 nM	30,23±9,43 (n=5)
1 μM	8,56±8,22 (n=5)

Rezultatai rodo, kad toksiškumas mažėja, didėjant 2-(fosfonometil)-pentandikarboksirūgšties koncentracijai, vadinasi, galima daryti išvadą, kad NAALADazės inhibitoriai būtų efektyvūs, gydant išemiją ar neuronų pažeidimus, sukeltus išemijos.

Šio bandymo metodai aprašyti išsamiau žemiau. Konkrečiai, ląstelių kultūros buvo veikiamos kalio cianidu ir 2-deoksigliukoze (2-DG) (10mM) ir analizuotos, siekiant išsiaiškinti ar išskiria laktato dehidrogenazę (LDH).

NAAG toksiškumas In Vitro

Siekiant nustatyti NAAG toksiškumą in vitro, kortikolinių ląstelių kultūros 20 minučių buvo apdorojamos NAAG (koncentracijos svyravo nuo 3μM iki 3mM). Toksiškumo matavimai kiekvienai NAAG koncentracijai pateikti žemiau IV lentelėje ir grafiškai fig.2.

IV LENTELĖ

<u>NAAG dozė</u>	<u>Toksiškumas %</u>
3 μM	3,51 (n=1)
10 μM	4,30±3,12 (n=3)
30 μM	11,40±6,17 (n=3)
100 μM	12,66±5,50 (n=3)
300 μM	13,50±4,0 (n=3)
1 mM	21,46±4,20 (n=3)
3 mM	45,11±4,96 (n=3)

Rezultatai rodo, kad toksiškumas mažėja, didėjant NAAG koncentracijai. Toksiškumas yra susijęs su glutamato išskyrimu NAAG pagalba, skaldant NAALADaze.

NAALADazės inhibitorių poveikio į NAAG toksiškumą tyrimas In Vitro

Siekiant nustatyti NAALADazės inhibitorių poveikį in vitro bet kuriuo vaistų vartojimo metu, kortikolinių ląstelių kultūros buvo gydytos 2-(fosfonometil)-pentandikarboksirūgštimi (mM), veikiant NAAG ir vieną valandą po to.

Toksiškumo matavimai kiekvienai NAAG koncentracijai pateikti žemiau V lentelėje ir grafiškai atvaizduoti fig.3.

V LENTELĖ

<u>NAAG dozė</u>	<u>Toksiškumas %</u>
3 μ M	-4,71 (n=1)
10 μ M	-3,08 $\pm$ 0,81 (n=3)
30 μ M	-4,81 $\pm$ 1,13 (n=3)
100 μ M	-2,87 $\pm$ 0,78 (n=3)
300 μ M	-2,09 $\pm$ 0,48 (n=3)
1 mM	0,26 $\pm$ 1,11 (n=3)
3 mM	16,83 $\pm$ 8,76 (n=3)

Lyginant fig.3/V lentelėje pateiktus duomenis su fig.2/IV lentelės duomenimis, matyti, kad toksiškumas žymiai sumažėjo, gydant NAALADazės inhibitoriumi, todėl galima daryti išvadą, kad jis būtų efektyvus gydant glutamato anomalijas.

NAALADazės inhibitoriaus poveikio In Vitro į išemiją skirtingu gydymo laiku įvertinimas

Siekiant nustatyti NAALADazės inhibitoriaus poveikį į išemijos toksiškumą skirtingu gydymo laiku, kortikolinių ląstelių kultūros buvo gydytos 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštimi (i) išeminio pažeidimo metu ir vieną valandą po jo (poveikis ir regeneravimas), (ii) vieną valandą po išeminio pažeidimo (tik regeneravimas ir (iii) vieną valandą, praėjus 30 min. po išeminio pažeidimo (30 min. uždelsimas). Kiekvieno laikotarpio toksiškumo matavimai pateikti žemiau VI lentelėje ir grafiškai atvaizduoti fig.4.

VI LENTELĖ

<u>Vartojimo laikas išeminio pažeidimo atžvilgiu</u>	<u>Toksiškumas %</u>
Kontrolinis	100,00%

Poveikis ir regeneravimas	2,54%
Tik regeneravimas	9,03%
30 min. uždelsimas	31,49%

Iš gautų rezultatų matyti, kad žymi neuronų apsauga pasiekta, kuomet NAALADazės inhibitoriai buvo paskirti išeminio pažeidimo ir atsistatymo po išeminio pažeidimo metu ir netgi praėjus 30 minučių po išeminio pažeidimo.

Toksiškumo In Vitro įvertinimo metodika

a. Ląstelių kultūra

Disocijuotos kortikaliųjų ląstelių kultūros paruošiamos, naudojant Heuttner ir Baughman papaino disociacijos metodą, patobulintą Murphy ir Baraban (1990). VII lentelėje pateikta čia naudojama disocijuotų kultūrų metodika. 17 embrionizacijos dienos vaisiai išimami iš nėščių žiurkių (Harlan Sprague Dawley). Smegenų žievė greitai atskiriama į Dulbecco fosfato buferio fiziologinį tirpalą, nuo jos nuimami smegenų dangalai ir ji inkubuojama papaino tirpale 15 minučių 37°C temperatūroje. Po to audinys mechaniškai trituruojamas ir granuliuojamas, esant 500 g (1000-2000 aps/min greičiu Beckman aparatu). Granulė iš naujo suspenduojama DNAazės tirpale, trituruojama 10 ml pipete x15-20, paskleidžiama virš "10x10" tirpalo, susidedančio iš albumino ir tripsino inhibitoriaus (žr. VII lentelėje "10x10" tirpalo pavyzdį), iš naujo granuliuojama ir suspenduojama auginimo terpėje, susidedančioje iš 10% fetalinio veršiuko serumo (HyClone A-1111-L), 5% šiluma inaktyvuoto arklio serumo (HyClone A-3311-L) ir 84% modifikuotos Earlio bazinės terpės (MEM) (Gibco 51200-020), turinčios 4,5 g/L gliukozės ir 1 g/L NaHCO₃. Kiekviena 24 duobučių plokštelė prieš užveisiant ląstelių kultūrą iš anksto apdorojama 1 valandą poli-D-lizinu (0,5 ml/duobutei iš 10 µg/ml) ir praskalaujama vandeniu. Kiekvienoje 24 duobučių plokštelės duobutėje užveisiama po 500 µl 2,5x10⁶ ląstelių/ml kultūros. Arba, alternatyviai, 35 mm lėkštelėse gali būti užveista 2 ml/lėkštelėje, 6 duobučių plokštelėse – 2 ml/duobutėje arba 12 duobučių plokštelėse – 1 ml/duobutėje. Užveisus ląstelių kultūrą, kas 3-4 valandas 50% terpės pakeičiama augimo serumu, susidedančiu iš 5% šiluma inaktyvuoto arklio serumo (HyClone A-3311-

L), 95% modifikuotos Earle bazinės terpės (MEM) (Gibco 51200-020) ir 1% L-Glutamino (Gibco 25030-081). Eksperimentai kultūrose atliekami po 21 dienos. Kultūros išlaikomos 5% CO₂ atmosferoje, esant 37°C temperatūrai. Šie metodai aprašyti išsamiau žemiau VII lentelėje.

VII LENTELĖ

DISOCIJUOTŲ KULTŪRŲ METODIKA	
I. TIRPALO PARUOŠIMAS	
Žaliavos/Tirpalai	
<u>DNAazė, 1 ml (100x)</u> 5 mg DNAazės I (Worthington LS002004); 1 ml disocijuoto EBSS; užšaldyti kaip 50 µl alikvoto.	<u>Dulbecco PBS, 500 ml</u> 4 gm NaCl (J.T. Baker 3624-01); 1,06 mg Na ₂ HPO ₄ ·7H ₂ O (Fisher S373-3); 100 gm KCl (Fisher P217-500); 100 mg KH ₂ PO ₄ (Sigma P-0662); 500 ml dH ₂ O; sureguliuoti pH iki 7,4 ir steriliai filtruoti.
<u>Disocijuotas EBSS, 500 ml</u> 1,1 gm NaHCO ₃ ; 50 ml EBSS žaliavos (Gibco 14050-025); 450 ml dH ₂ O; steriliai filtruoti.	<u>EDTA, 10 ml</u> 184,2 mg EDTA natrio druskos (Sigma ED4S); 10 ml dH ₂ O; steriliai filtruoti.

DISOCIJUOTŲ KULTŪRŲ METODIKA	
<u>10 ir 10 įkrova, 10 ml</u> 100 mg BSA (Sigma A-4919); 100 mg Tripsino inhibitoriaus iš kiaušinio baltymo (Sigma T-2011); 10 ml disocijuoti EBSS; steriliai filtruoti.	Poli-D-Lizinas, 5 ml) 5 mg poli-D-lizino, 100-150 k (Sigma P-6407); 5 ml sterilaus vandens; laikyti užšaldytą.
Terpė	
<u>Disocijuotas augimas, 500 ml</u> 500 ml MEM (Gibco 51200-020), turinčio gliukozės ir NaHCO_3 ; (2,25 gm gliukozės ir 0,5 gm NaHCO_3); 25 ml šiluma inaktyvuoto arklio serumo (HyClone A-3311-L); 5 ml L-Glutamino (200 mM, 100x įkrova, Gibco 25030-081); steriliai filtruoti. 15 ml šiluma inaktyvuoto arklio serumo (HyClone A-3311-L); 3 ml L-Glutamino (200 mM, 100x įkrova, Gibco 15140-015); 1 ml Penicilino-Streptomicino įkrovos.	<u>Dengimo terpė, 300 ml</u> 250 ml MEM, susidedančio iš gliukozės ir natrio bikarbonato (2,25 gm gliukozės ir 0,5 gm NaHCO_3 penkiuose šimtuose ml Gibco MEM 512000-020); 20 ml fetalinio veršiuko serumo (HyClone A-1111-L).

DISOCIJUOTŲ KULTŪRŲ METODIKA	
Papaino disocijavimui: 4 mg Cisteino (C-8277); 25 ml disocijuoto EBSS; 250 µl Papaino žaliavos (Worthington LS003126); patalpinti 37°C temperatūros vandens vonioje skaidrinimui.	DNAzės apdorojimui: <u>DNAazė, 5 ml</u> 4,5 ml disocijuoto EBSS; 500 µl "10 ir 10" įkrova; 50 µl DNAzės žaliavos. <u>"10 ir 10", 5 ml</u> 4,5 ml EBSS; 500 µl "10 ir 10" žaliavos.
II. LĖKŠTELIŲ DENGIMAS	
Naudoti 1:100 poli-d-lizino tirpalą padengti 24 duobučių plokšteles (0,5 ml/duobutėje) arba 1:10 tirpalą padengti 35 mm stiklo juosteles (1,0 ml/juostelei). Palikti iki analizės pabaigos.	
III. AUDINIO ANALIZĖ	
Naudoti Harlan Sprague-Dawley nėščias žiurkes. 17-tą nėštumo dieną nukirsti galvą, apipurkšti pilvą 70% EtOH. Išimti gimdą per vidurio pjūvį ir patalpinti steriliame dPBS. Išimti embrionų smegenis, paliekant jas dPBS. <u>Smegenų išėmimas:</u> praskirti kaukolę ir odą mažomis replėmis ties lambda. Atitraukti ir atverti užpakalinę duobę. Tuomet stumti reples pirmyn ir atskirti strėlinę siūlę. Smegenys gali būti išimtos, išsemiant jas per uoslės kanalus po smegenimis. Perkelti smegenis į šviežią dPBS, po to atskirti nuo smegenų žievės.	

DISOCIJUOTŲ KULTŪRŲ METODIKA

IV. PAPAINO DISOCIACIJA

Perkelti lygias smegenų žievės dalis į du 15 ml mėgintuvėlius su steriliu 15°C temperatūros papaino tirpalu.

Trituruoti x1 sterilia 10 ml pipete.

Inkubuoti tik 15 minučių 37°C temperatūroje.

Sukti 500 G 5 minutes (1000-2000 aps/min Beckman aparatu).

V. DNAazės APDOROJIMAS

Pašalinti supernatantą ir bet kokį DNA gelio sluoksnį iš ląstelių granulės (arba išimti granulę pipete).

Perkelti ląstelių granulę į DNAazės tirpalą.

Trituruoti 10 ml pipete, x15-20.

Išdėstyti sluoksniais ląstelių suspensiją virš "10 ir 10" tirpalo, pipetuoiant ją ties mėgintuvėlių kraštais.

Vėl sukti 500 G 5 minutes (ląstelės įsiskverbs į "10 ir 10" sluoksnį).

Praskalauti mėgintuvėlių kraštus užveista bakterinių kultūrų terpe, nejudinant granulės.

Ištraukti pipete plovimo terpę ir pakartoti plovimą.

VI. PLOKŠTELĖ

Pridėti apie 4,5 ml užveistos bakterinių kultūrų terpės į kiekvieną granulę, sudarant 5 ml apimtį.

Iš naujo suspenduoti 10 ml pipete.

Perdėti ląsteles į vieną mėgintuvėlį.

Greitai pridėti 10 μ l suspenduotų ląstelių į hemocitometrą, neleidžiant joms nusėsti.

Suskaičiuoti ląsteles kvadrato, atitinkančiame 10 milijonų ląstelių/ml.

Sudėti iš naujo suspenduotas ląsteles į didelį konteinerį taip, kad jų kiekis siektų 2,5 milijonai ląstelių/ml.

Trituruoti iki homogeniškumo.

Užbaigti plokštelių dengimą:

Išsiurbti ar iškrauti Liziną;

Praplauti x1 steriliu vandeniu ir iškrauti.

Pridėti užveistą terpę su ląstelėmis į plokšteles sekančia tvarka:

35 ml lėkštelės	2 ml/lėkštelėje;
6 duobučių plokštelė	2 ml/duobutėje;
12 duobučių plokštelė	1 ml/duobutėje;
24 duobučių plokštelė	500 μ l/duobutėje.

VII. MAITINIMAS

Paprastai kultūros paruošiamos ketvirtadieniais.

Pradėti maitinti dukart per savaitę; pradedant pirmuoju pirmadieniu, maitinti pirmadieniais ir penktadieniais.

Pašalinti 50 tūrio% ir pakeisti šviežiai užauginta terpe.

b. Išeminis pažeidimas, naudojant kalio cianidą ir 2-deoksigliukozę

Eksperimentas atliekamas nuo 21 iki 24 dienų po pradinio kortikalinų ląstelių užveisimo. Kultūros perplaunamos tris kartus HEPES buferiniame fiziologiniame tirpale be fosfatų. Po to kultūros 20 minučių 37°C temperatūroje

veikiamos kalio cianidu (KCN) (5 mM) ir 2-deoksigliukoze (2-DG) (10mM). Šios koncentracijos, kaip parodyta anksčiau, indukuoja maksimalų toksiškumą (Vornov et al., J. Neurochem. 65 t., Nr.4, p.p. 1681-1691 (1995)). Baigiantis 24 valandai kultūros buvo analizuotos, siekiant aptikti išskirtą citosolinio fermento laktato dehidrogenazę (LDH), standartinį ląstelių lizės matą. LDH matavimai atliekami pagal Koh ir Choi metodą, J. Neuroscience Methods (1987).

c. NAAG indukuotas neurotoksiškumas

Kultūros įvertinamos mikroskopiškai ir, turinčios vienodą neuronų tankį, naudojamos NAAG neurotoksiškumo bandymuose.

Eksperimento metu kultūros praplaunamos vieną kartą HEPES buferiniame fiziologiniame tirpale (HBSS; NaCl 143,4 mM, KCl 5,4 mM, MgSO₄ 1,2 mM, NaH₂PO₄ 1,2 mM, CaCl₂ 2,0 mM, D-gliukozė 10 mM) (Vornov et al., 1995) ir 20 minučių 37°C temperatūroje veikiamos įvairiomis NAAG koncentracijomis. NAAG koncentracijos svyruoja nuo 3 μM iki 3mM, ir sudaro 3 μM, 10 μM, 30 μM, 100 μM, 300 μM, 1 mM ir 3 mM. Poveikio pabaigoje ląstelės praplaunamos vieną kartą HEPES buferiniu fiziologiniu tirpalu ir pakeičiamos neturinčiu serumo modifikuota Earle bazine terpe. Po to ląstelės gražinamos 24 valandoms į CO₂ inkubatorių regeneravimui.

d. Laktato dehidrogenazės tyrimas

Citosolinio fermento laktato dehidrogenazės (LDH), standartinio ląstelių lizio mato, išskyrimas yra naudojamas pažeidimo įvertinimui (Koh ir Choi, 1987). LDH aktyvumo matavimai yra normalizuoti kontroliuoti kultūros preparatų kintamumą (Koh ir Choi, 19897). Kiekvieną nepriklausomą eksperimentą sudaro kontrolinė sąlyga, kurioje nenaudojamas joks NAALADazės inhibitorius. Šiuose bandymuose nustatytas nedidelis LDH aktyvumas. Šis kontrolinis matavimas minusuojamas iš kiekvieno eksperimentinio taško. Šios reikšmės kiekvieno eksperimento metu įvertinamos kaip pažeidimo, sukulto NAAG/išemijos, procentinis santykis. Įvertinami tik pagrindiniai NAALADazės inhibitorių poveikiai. Sąveikos tarp dozės ir būsenos statistiškai neįvertinamos.

Kiekvieno testuojamo junginio stiprumo matavimas atliekamas, matuojant LDH išskyrimo į augimo terpę procentinį santykį po poveikio NAAG/išemija plius NAALADazės inhibitoriumi arba NAAG/išemija plius fiziologiniu tirpalu (kontrolinis). Kadangi didelės glutamato koncentracijos gali būti, esant tam tikroms aplinkybėms, toksiškos ląstelėms, glutamato toksiškumo matavimas stebimas, naudojant LDH kaip standartinę matavimo techniką.

NAALADazės inhibitoriaus poveikio smegenų žievės pažeidimui In Vivo tyrimas
po MCAO SHRST žiurkėse

Siekiant nustatyti NAALADazės inhibitorių poveikį kortikaliniam pažeidimui *in vivo*, buvo išmatuota pažeidimo apimtis SHRST žiurkėse, kurios buvo patyrusios vidurinės cerebrinės arterijos okliuziją (MCAO) ir po to buvo gydytos (i) fiziologiniu tirpalu, (ii) 10 mg/kg 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštimi, po to duodant 1 valandai 2 mg/kg/val 2-(fosfonometi)pentandikarboksirūgšties, arba (iii) 100 mg/kg 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštimi, po to duodant 1 valandai 20 mg/kg/val 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgšties.

Kiekvienos žiurkių grupės kortikalinio pažeidimo apimtis pateikta žemiau VIII lentelėje ir grafiškai atvaizduota fig.5.

VIII LENTELĖ

Kortikalinio pažeidimo apimtis (mm ³)±S.E.M.	
Kontrolinis	184,62±33,52 (n=10)
10 mg/kg	135,00±32,18 (n=10)
100 mg/kg	65,23±32,18 (n=10)
Kortikalinio pažeidimo apimtis (pažeidimo %) ±S.E.M.	
Kontrolinis	34,44±6,53 (n=10)
10 mg/kg	29,14±7,68 (n=10)
100 mg/kg	13,98±6,64 (n=10)
Kortikalinė apsauga (apsaugos %)	
Kontrolinis	0%
10 mg/kg	27%
100 mg/kg	65%

Iš rezultatų matyti, kad kortikalinio pažeidimo apimtis sumažėjo, o kortikalinė apsauga padidėjo, padidėjus NAALADazės inhibitoriaus kiekiui, toliau patvirtinant NAALADazės inhibitoriaus neuroapsauginį poveikį.

NAALADazės inhibitorių poveikio į kortikalinį pažeidimą tyrimo In Vivo metodika

Johns Hopkins medicinos mokykloje iš trijų žiurkių patinėlių ir patelių, gautų iš National Institutes of Health (Laboratory, Sciences Section, Veterinary Resources Program, National Center for Research Resources, Bethesda, MD), buvo užauginta kolonija SHRST žiurkių. Visos žiurkės laikomos sterilioje aplinkoje, reguliariai maitinamos (NIH 31, Zeigler Bros, Inc.) ir girdomos vandeniu ad libitum. Visoms žiurkių grupėms buvo leista maitintis ir gerti iki eksperimento ryto.

Trumpalaikė vidurinės cerebrinės arterijos okliuzija sukeliamą, įterpiant 4-0 chirurginį neilono siūlą į vidinę karotidinę arteriją (ICA) ir blokuojant MCA pradžią (Koizumi, 1986; Longa, 1989; Chen, 1992). Žiurkės anestezuojamos 4% fluorotanu ir išlaikomos su 1,0-1,5% fluorotanu ore, praturtintame deguonies, naudojant inhaliavimo kaukę. Operacijos metu, naudojant šildymo lempą, rektalinė temperatūra išlaikoma $37,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Į dešiniąją femoralinę arteriją įleidžiama kapsulė matuoti kraujo dujas (pH, deguonies tankis $[\text{PO}_2]$, anglies dioksido tankį $[\text{PCO}_2]$) prieš išemiją ir jos metu bei kraujo slėgiui stebėti operacijos metu. Dešinioji bendroji karotidinė arterija (CCA) pasiekiamą per vidurio pjūvį. Savaiminis retraktorius patalpinamas tarp digastrinio ir mastoidinio raumenų, o omohioidinis raumuo perskiriamas. Dešinioji išorinė karotidinė arterija (ECA) perpjaunama ir perrišama. ECA okcipitalinės arterijos šaka izoliuojama ir koaguliuojama. Po to izoliuojama dešinioji vidinė karotidinė arterija (ICA), ir, pasirodžius pterigopalatinei arterijai, ji atsargiai atskiriama nuo gretimo klajojančio nervo. Pterigopalatinė arterija perrišama 4-0 šilkiniu siūlu prie pat jos pradžios.

Perrišus CCA šilkiniu 4-0 siūlu, pastarojo galas, siekiant sustabdyti kraujavimą iš skylės, pro kurią praeina 2,5 cm ilgio 4-0 viengyslis neilono siūlas (Ethilon), susuktas prideginamojo įrankio šiluma, įterpiamas į ICA angą. Šilkinis 6-0 siūlas užveržiamas apie esantį kraujagyslės spindyje neilono siūlą ties

atsišakojimo vieta, siekiant sustabdyti kraujavimą, o įtempti ties CCA ir ICA siūlai atpalaiduojami. Po to neilono siūlas švelniai patraukiamas apie 20 mm.

Anestezija buvo nutraukta abejose grupėse, praėjus 10 minučių po MCA okliuzijos, o dar po 5 minučių žiurkės buvo prižadintos. Praėjus 2 valandoms po išemijos, pakartojama anestezija ir atlieka reperfuzija, ištraukiant iš angos neilono siūlą, kol pasimato distalinis galas ties ICA pradžia. Arterinis pH, PaCO₂ ir dalinis deguonies slėgis (PaO₂) matuojami savaime kalibruojančių radiometro elektrodų sistema (ABL 3, Copenhagen, Denmark). Hemoglobinas ir arterinio deguonies kiekis matuojami hemoksimetru (Radiometer, Model OCM3, Copenhagen, Denmark). Gliukozės kiekis kraujyje nustatomas gliukozės analizatoriumi (modelis 2300A, Yellow Springs Instruments, Yellow Springs, OH).

Kiekviena grupė patyrė 2 valandų dešinėsios MCA okliuziją ir 22 valandų reperfuziją. Visi parametrai, išskyrus rektalinę temperatūrą, matuojami pradžioje, praėjus 15 ir 45 minutėms po dešinėsios okliuzijos. Rektalinė temperatūra matuojama pradžioje, praėjus 0 ir 15 minučių po MCA okliuzijos, ir 0 bei 22 valandoms po reperfuzijos.

NAALADazės inhibitorių poveikio į smegenų pažeidimą tyrimas In Vivo po MCAO Sprague-Dawley žiurkėse

Siekiant nustatyti neuroapsauginį NAALADazės inhibitorių poveikį į smegenų pažeidimą in vivo, Sprague-Dawley žiurkės buvo gydytos skiedikliu arba 2-(fosfonometil)pentandokarboksirūgštimi prieš ir po trumpalaikės 2 valandų vidurinės cerebrinės arterinės okliuzijos (MCAO). Kontrolinės grupės žiurkės (n=8) 30 minučių po okliuzijos gaudavo fiziologinio tirpalo IP injekcijas, po to sekdamo 0,5 ml/val IV fiziologinio tirpalo infuzija. Gydomų vaistais grupių žiurkės gaudavo 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgšties IP injekcijas 100 mg/kg dozėmis 20 minučių prieš okliuziją (n=5), 30 minučių po okliuzijos (n=9), 60 minučių po okliuzijos (n=7) arba 120 minučių po okliuzijos (n=4), po ko sekdamo 4 valandų 20 mg/kg/val IV infuzija (infuzijos greitis 0,5 ml/val). 15 minučių pertrauka buvo padaryta kiekvienai žiurkei tarp IP ir IV gydymo. Praėjus 22 valandoms po reperfuzijos žiurkės buvo eutanizuotos ir jų smegenys išimtos. Buvo paimtos septynios koronarinės (2 mm storio) sekcijos, 20 minučių

dažytos 1% 2,3,5-trifeniltetraksilio chlorido tirpalu (TTC) ir tuomet fiksuotos 10% formaline. Buvo ištirti priekinis ir užpakalinis rostralinės smegenų sekcijos paviršiai bei kiekvienos iš kitų šešių sekcijų užpakaliniai paviršiai. Kiekybinis kiekvienų smegenų infarkto dydžio įvertinimas gautas, naudojant kompiuterinę-skaitmeninę vaizdo analizės sistemą (LOATS). Smegenų sritys, visiškai neturinčios TTC dėmių, buvo apibūdintos kaip patyrusio infarkto audinio pavyzdžiai. Bendra pažeidimo apimtis kiekvienai žiurkei buvo apskaičiuota atitinkamų sekančių smegenų sričių skaitmenine integracija.

Bendra kiekvienos žiurkių grupės infarkto apimtis grafiškai atvaizduota fig.6.

Skiediklio gydytų žiurkių vidutinė bendra smegenų infarkto apimtis buvo $293 \pm 26 \text{ mm}^3$. Žiurkių, gydytų 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštimi arba prieš, arba po išeminio pažeidimo, bendros smegenų infarkto apimtys buvo žymiai mažesnės: $122 \pm 26 \text{ mm}^3$ ($p=0,003$ vs. skiediklio), esant 20 minučių poinfarktiniam gydymui, $208 \pm 40 \text{ mm}^3$ ($p=0,015$ vs. skiediklio), esant 30 minučių poinfarktiniam gydymui, $125 \pm 57 \text{ mm}^3$ ($p=0,015$ vs. skiediklio), esant 60 minučių poinfarktiniam gydymui ir $133 \pm 35 \text{ mm}^3$ ($p=0,005$ vs. skiediklio), esant 120 minučių poinfarktiniam gydymui. Šie rezultatai parodo, kad 2-(fosfonometil)-pentandikarboksirūgštis yra neuroapsauginė žiurkėse, patyrusiose MCAO modelio priepuolį, jei buvo vartojama iki 2 valandų po okliuzijos.

NAALAdazės inhibitorių poveikio į smegenų pažeidimą tyrimo In Vivo metodika

Buvo naudojami Sprague-Dawley žiurkių patinėliai (260-320 g). Prieš eksperimentą žiurkės buvo auginamos atskirai, maistas ir vanduo neribojami. Kiekvienai žiurkei buvo atliktos dvi operacijos: įleidžiama kapsulė į jungo veną IV infuzijai ir MCAO. Operacijų metu žiurkė buvo anestezuota 2% fluorotanu, pateiktu kartu su deguonimi per inhaliavimo kaukę. Kūno temperatūra buvo stebima ir išlaikoma normoterminiame lygyje, naudojant homeoterminę šildymo sistemą. Pirmiausia, PE-50 polietileno kateteris buvo įterptas į dešiniąją jungo veną. Po vienos valandos žiurkė buvo reanestizuota MCAO operacijai. MCAO buvo atlikta endovaskuliarinės siūlės metodu, aprašytu Long et al., *Stroke*, 20 t., p.p. 84-91 (1989). Konkrečiai, dešinioji išorinė karotidinė arterija (ECA) buvo

apnuoginta, koaguluota ir transekuota. 3-0 viengyslis neilono siūlas buku galu buvo įterptas į artimąjį ECA galą per arteriotomiją, patrauktas pirmyn 20 mm nuo miego arterijos dvišakumo vietos ir įvestas į priekinės cerebrinės arterijos artimiausią sritį, tuo būdu uždariant MCA pradžią. Žiurkėms buvo leista pabusti. Po 2 valandų žiurkės buvo reanestezuotos reperfuzijai, kurios metu neilono siūlas buvo įtrauktas į perkirstą ECA galą, leidžiant kraujui recirkuliuoti į MCA.

HAALADazės inhibitorių poveikio į apopleksiją indukuotus glutamato kiekio padidėjimus smegenyse tyrimas In Vivo

Siekiant nustatyti NAALADazės inhibitorių poveikį į hiperglutamaterginius sutrikimus in vivo, žiurkės, turinčios padidintą priepuolio pasėkoje glutamato kiekį smegenyse, buvo gydytos skiedikliu arba 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštimi.

Rezultatai grafiškai atvaizduoti fig.7, 8 ir 9.

Iš šių rezultatų matyti, kad gydymas 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštimi (100 mg/kg IP ir po to 10 mg/kg/val IV) žymiai sumažino indukuotus priepuoliu extraceliulinio glutamato padidėjimus smegenų dryžuotame kūne (fig.7), lyginant su skiedikliu gydytomis žiurkėmis ($p < 0,05$), ir visiškai užkirto kelią šalutiniams glutamato pokyčiams parientalinėje smegenų žievėje ($p < 0,01$, fig.8). Palyginimui, nebuvo jokio žymaus priepuolio poveikio į glutamatą frontalinėje smegenų žievėje ir jokio po to sekančio skirtumo tarp gydytų skiedikliu ir 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštimi grupių (fig.9). Reikšmės yra išreikštos kaip bazinės linijos %, kur bazinė linija sudaro trijų nuoseklių 20 minučių bandinių vidurkį prieš priepuolį. Absoliučios bazinės glutamato reikšmės (vidurkis $\pm$ SEM) uodeginėje, parientalinėje ir frontalinėje smegenų žievėse skiedikliu gydytoms žiurkėms buvo $0,25 \pm 0,1$, $1,1 \pm 0,3$ ir $0,6 \pm 0,1$ μM , atitinkamai, ir $0,46 \pm 0,1$, $2,0 \pm 0,7$ bei $0,9 \pm 0,3$ μM , gydytoms 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštimi.

NAALADazės inhibitorių poveikio į apopleksiją indukuotus glutamato kiekio
padidėjimus smegenyse tyrimo In Vivo metodika

Į Sprague Dawley žiurkių patinėlius (270-330 g, n=5-6 grupėje) buvo implantuoti koncentriški mikrodializės zondai, panašūs į naudojamus anksčiau aprašytose procedūrose (Britton et al., J. Neurochem., 67 t., p.p. 324-329 (1996)). Trumpai kalbant, anestezavus fluorotanu, zondai (sukonstruoti korpuse, naudojant Cuprophane kapiliarinę membraną, 10K mw išjungimas, 2 mm dializės gylis), buvo implantuoti į frontalinę smegenų žievę (AP=+3,5, ML=3, DiV=3), uodeginę smegenų žievę (AP=0, ML=3, DV=6,6) ir parietalinę smegenų žievę (AP=-2, ML=5, DV=3) (koordinatės mm viršugalvio ir kietojo smegenų dangalo atžvilgiu, atitinkamai), į sritis, kurios, kaip manoma, yra išemija sukkelto pažeidimo šerdis ir penumbralinės sritys. Glutamato kiekiai dializate buvo nustatyti, naudojant prieškoloninę o-ftaldialdehido derivatizavimą, po kurio seka HPLC su fluorometrine detekcija.

Praėjus apytikriai 20 valandų po zondo implantavimo, žiurkės buvo dializuotos perfuzijos skysčiu (125 mM NaCl, 2,5 mM KCl, 1,18 mM MgCl₂ ir 1,26 CaCl₂) 2,5 µl/min greičiu. Praėjus 60 minučių stabilizavimo periodui, kas 20 minučių buvo surenkami dializės bandiniai. Surinkus tris bazinius bandinius, žiurkės buvo anestezuotos fluorotanu ir paveiktos trumpalaikė išemija, naudojant MCAO siūlų metodą (Britton et al., Life Sciences, 60 t., Nr. 20, p.p. 1729-1740 (1997)). Trumpai kalbant, buvo apnuoginta dešinioji išorinė karotidinė arterija (ECA) ir jos šakos koaguluotos. 3-0 viengyslis neilono siūlas buvo įterptas į vidinę karotidinę arteriją per ECA arteriotomiją ir pastumtas pirmyn į priekinės cerebrinės arterijos artimiausią sritį, tokiu būdu uždarant MCA pradžią. Endovaskuliarinis siūlas buvo įtrauktas, leidžiant vykti reperfuzijai 2 valandas po okliuzijos.

Operacijos ir reperfuzijos metu kūno temperatūra buvo normoterminė. 20 minučių prieš okliuziją žiurkėms buvo suleista 100 mg/kg 2-(fosfonometil)-pentandikarboksirūgšties, ir 4 valandas okliuzijos metu buvo leidžiama IV fiziologinio skysčio po 20 mg/kg/val. Kas 20 minučių iš neastenezuotų žiurkių buvo surenkami dializės bandiniai. Prėjus 24 valandoms po reperfuzijos, žiurkės buvo paaukotos, jų smegenys išimtos, ir iš srities, prasidedančios 1 mm už

frontalinio poliaus ir besibaigiančios prie pat kortikalinės-cerebelinės jungties, paimtos septynios 2 mm storio koronarinės sekcijos. Išeminio cerebrinio pažeidimo analizė buvo atlikta, naudojant TTC dažymą ir kompiuterinę vaizdo analizę, kaip aprašyta Britton et al., (1997), supra.

NAALADazės inhibitorių poveikio į mielino formavimą po sėdmeninio nervo kriolezijos tyrimas In Vivo

Neseniai buvo pademonstruota, kad NAALADazės kiekis krinta neuraglijos ląstelėse, kai jos pradeda formuoti mieliną, ir jos visiškai nėra Schwann ląstelių mielinizavime. Remiantis šiais duomenimis išradėjai iškėlė hipotezę, kad NAALADazės inhibavimas gali veikti signalinį mechanizmą tarp aksonų ir Schwann ląstelių ir pasireikšti mielinizavimo padidėjimu. Siekdami patvirtinti šią hipotezę, išradėjai patikrino 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgšties poveikį nervo regeneravimui ir mielinizavimui po pelių patinėlių sėdmeninio nervo kriolezijos.

Rezultatai pateikti žemiau IX lentelėje ir grafiškai atvaizduoti fig.10(a) ir fig.10(b).

IX LENTELĖ

NAALADAZĖS INHIBITORIŲ POVEIKIS IN VIVO Į MIELINO FORMAVIMĄ PO SĖDMENINIO NERVO KRIOLEZIJOS

	2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštis	Skiediklis
santykis	1,5	
#mielinuotų aksonų (vaistas/skiediklis)		
#mielinuotų sluoksnių (ave. + SEM)	16,53±0,65	13,77±0,09
mielinuotų sluoksnių padidėjimas % skiediklyje	20 %	
Reikšmė pagal t-testą	p< 0,005	

Kaip matyti fig.10(a) ir fig.10(b), nervo, nutolusio per 3 mm nuo kriolezijos pusės, šviesos bei elektronų transmisijos mikroskopinio (TEM) tyrimo metu

aptiktas žymus mielinuotų aksonų kiekio (1,5 karto) ir mielino storio (20%, $p < 0,005$) padidėjimas, lyginant su pelių, gydytų skiedikliu, nervais.

Fig.10(a) ir fig.10(b) pateikta šio efekto mikrofotonuotrauka. Sekcijos buvo nudažytos mėlynuoju toluidinu, kuris dažo mielina. Sėdmeninių nervų, gydytų 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgšties turinčiais implantais, mielinuotų aksonų skaičius, o taip pat ir mielino storis padidėjo, lyginant su sėdmeniniais nervais, gydytais skiediklio turinčiais implantais.

NAALADazės inhibitorių poveikio į mielino formavimą po sėdmeninio nervo kriolezijos tyrimo In Vivo metodika

Pelės sėdmeninio nervo kriolezija buvo atlikta pagal Koenig et al., Science, 268 t., p.p.1500-1503 (1995 liepa) aprašytą metodiką. Trumpai kalbant, kiekviena pelė buvo anestezuota, buvo apnuogintas jos sėdmeninis nervas viršutinėje šlaunies dalyje ir kriolezuotas, naudojant vario kriodą (skersmuo 0,5 mm), kuris buvo panardintas į skystą azotą ir tuoj pat pridėtas prie viršutinės nervo dalies. Žaizdos dydis buvo maždaug 1 mm.

Silikono juostelės buvo užpildytos 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštimi Connold et al., Development Brain Res, 28 t., p.p. 99-104 (1986) aprašytu būdu, implantuotos kriolezijos pusėje 0 dieną ir pakeistos 3, 6, 9 ir 12 dienomis. Kiekvieną dieną silikono juostelės atiduodavo apytikriai 2,5 μ g 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgšties. Buvo dirginamas kiekvienos pelės tiek dešinysis, tiek kairysis sėdmeniniai nervai. Dešinės pusės nervai buvo gydomi silikono implanto juostelėmis, turinčiomis tik skiediklį, kai, tuo tarpu, kairės pusės nervai buvo gydomi silikono implantais su 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštimi. Praėjus penkiolikai dienų po operacijos, pelės buvo paaukotos, jų sėdmeninių nervų fragmentai buvo surinkti ir paruošti šviesinės mikroskopijos ir TEM analizėms. Atsitiktinai parinkti, nutolę nuo žaizdos centro per 2-3 mm, laukai buvo kokybiškai įvertinti šviesinės mikroskopijos būdu, naudojant 1 mm storio nudažytas mėlynuoju toluidinu sekcijas, ir padarytos jų nuotraukos.

NAALADazės inhibitorių poveikio į Parkinsono ligą tyrimas In Vivo

Siekiant nustatyti NAALADazės inhibitorių poveikį į Parkinsono ligą in vivo, MPTP pažeistos pelės buvo gydytos 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštimi arba skiedikliu.

Kiekvienos pelių grupės dopaminerginių neuronų procentinis kiekis pateiktas žemiau X lentelėje ir grafiškai atvaizduotas fig.11.

X LENTELE

NAALADAZĖS INHIBITORIŲ POVEIKIS Į PARKINSONO LIGĄ IN VIVO

	Procentinis TH inervavimo tankis (vidurkis $\pm$ SEM))
skiediklis/skiediklis	24,74 $\pm$ 1,03
MPTP/skiediklis	7,82 $\pm$ 0,68
MPTP/2-(fosfonometil)- pentandikarboksirūgštis	16,28 $\pm$ 0,98

Pelės, gydytos MPTP ir skiedikliu, neteko žymios dalies (apytikriai 68%) funkcionalių dopaminerginių terminalų, lyginant su nepažeistomis pelėmis. Pažeistų pelių, gavusių 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgšties (10 mg/kg), TH dažytųjų neuronų regeneravimas buvo žymus ($p < 0,001$). Šie rezultatai patvirtina, kad 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštis apsaugo peles nuo MPTP toksiškumo.

NAALADazės inhibitorių poveikio į Parkinsono ligą tyrimo In Vivo metodika

Modeliuojant Parkinsono ligą, pelių dopaminerginiai neuronai buvo pažeisti MPTP, kaip aprašyta Steiner, Proc. Natl. Acad. Sci., 94 t., p.p. 2019-2024 (1997 kovas). Trumpai kalbant, keturių savaičių CD1 baltųjų pelių patinėliams 5 dienas buvo duodamos IP MPTP dozės (30 mg/kg). 2-(fosfonometil)-pentandikarboksirūgštis (10 mg/kg) arba skiediklis buvo skiriami 5 dienas SC kartu su MPTP, o taip pat ir 5 papildomas dienas, nutraukus gydymą MPTP. Praėjus 18 dienų po gydymo MPTP, pelės buvo paaukotos, jų smegenys išimtos ir išskrostos. Imunodažymas buvo atliktas sagitalinėje ir koronarinėje smegenų

dalyse, naudojant antitirozino hidroksilato (TH) antikūnius, siekiant kiekybiškai įvertinti dopaminerginių neuronų funkcionalumo išlaikymą ir regeneravimą.

NAALADazės inhibitorių poveikio į dinorfinu indukuotą stuburo smegenų pažeidimą tyrimas In Vivo

Siekiant nustatyti NAALADazės inhibitorių neuroapsauginį poveikį į eksitotoksinį stuburo smegenų pažeidimą in vivo, žiurkės, patyrusios dinorfinu indukuotą stuburo smegenų pažeidimą, buvo gydytos skiedikliu arba 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštimi.

Rezultatai grafiškai atvaizduoti fig.12.

2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštis (4 μ mol/l), vartojama kartu su dinorfinu A, praėjus 24 valandoms po injekcijos žymiai pagerino motorinius rezultatus, lyginant su skiedikliu gydytomis žiurkėmis ($p < 0,05$, Kruskal-Wallis palyginimas). Žiurkės buvo apibūdintos kaip ambulatorinės ar neambulatorinės pagal jų surinktus neurologinius taškus (nuo 0 iki 4). Praėjus 24 valandoms po injekcijos, 73% žiurkių, gydytų 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštimi, buvo ambulatorinės, kai, tuo tarpu, tik 14% iš keturiolikos skiedikliu gydytų žiurkių buvo ambulatorinės ($p < 0,05$). Šie rezultatai parodo, kad 2-(fosfonometil)-pentandikarboksirūgštis suteikia efektyvią apsaugą prieš dinorfinu indukuotą stuburo smegenų pažeidimą.

NAALADazės inhibitorių poveikio į dinorfinu induotą stuburo smegenų pažeidimą tyrimo In Vivo metodika

Stuburo smegenų pažeidimas buvo indukuotas dinorfinu pagal Long et al., JPET, 269 t., Nr.1, p.p. 358-366 (1993) metodiką. Trumpai kalbant, buvo padarytos stuburo subarachnoidinės injekcijos, naudojant 30 dydžio adatas, įterptas tarp Sprague-Dawley žiurkių patinėlių (300-350 g) L4-L5 slankstelių. Žiurkės buvo anestezuotos fluorotanu ir tuoj pat prie dubens lanko buvo padarytos stuburo vidurio linijos incizijos. Vertebralinių procesų pagalba adata buvo įstumta į subarachnoidinę erdvę. Tiksliai adatos padėtis buvo patvirtinta CSF tekėjimu iš adatos po jos įterpimo. Injekcijos buvo padarytos, naudojant 20 μ l tūrio Hamiltono mikrošvirkštą, užpildytą dinorfinu (20nmol), kaniulės plovikliu ir 2-

(fosfometil)pentandikarboksirūgštimi arba skiedikliu. Po injekcijų incizijos buvo apdorotos topiniu antibakteriniu furazolidonu ir uždarytos žaizdų spaustukais. Greita regeneracija po fluorotano anestezijos leido atlikti neurologinius įvertinimus per 5 minutes po injekcijų.

Neurologiniai įvertinimai

Neurologinės funkcijos buvo įvertintos pagal 5 balų skalę, balus paskiriant sekančiai: 4=normali motorinė funkcija, 3=vidutinė paraparezė, leidžianti išlaikyti savo svorį ir sunkiai vaikščioti, 2=paraparezė, leidžianti atlikti ėjimo judesius, neišlaikant savo svorio, 1=sunki paraparezė, kurios metu žiurkės tegalėjo atlikti ribotus judesius užpakaline kūno dalimi, bet ne ėjimo judesius, ir 0=paralyžius be jokių kūno užpakalinės dalies judesių. Neurologiniai įvertinimai buvo atlikti, praėjus 24 valandoms po dinorfino A injekcijos.

Statistika

Neurologinių rezultatų skirtumai tarp gydymo grupių buvo nustatyti Mann-Whitney U arba Kruskal-Wallis testų dėka.

NAALADazės inhibitorių poveikio į lateralinę amiotrofinę sklerozę (ALS)

tyrimas In Vitro

Siekiant nustatyti neuroapsauginį NAALADazės inhibitorių poveikį į lateralinę amiotrofinę sklerozę (ALS), stuburo smegenų organotipinės kultūros buvo gydytos treoksihidroksiaspartatu (THA), 2-(fosfometil)pentandikarboksirūgštimi arba THA, derinant jį su 2-(fosfometil)pentandikarboksirūgštimi, ir įvertintas cholino acetiltransferazės (ChAT) aktyvumas.

ChAT aktyvumas kiekvienam stuburo smegenų organotipinių kultūrų gydymo atvejui pateiktas žemiau XI lentelėje ir grafiškai atvaizduotas fig.13.

XI LENTELĖ

NAALADAZĖS INHIBITORIŲ NEUROAPSAUGINIS POVEIKIS Į LATERALINĘ AMIOTROFINĘ SKLEROZĘ STUBURO SMEGENŲ KULTŪROSE

Gydymas	ChAT aktyvumas (% nuo kontrolinio)
kontrolinis	100±22,1

tik 2-(fosfonometil)- pentandikarboksirūgštimi	108±18,4
tik THA	36±12,1
2-(fosfonometil)- pentandikarboksirūgštimi ir THA	121±18,8

Kaip parodyta fig.13, stuburo smegenų organotipinių kultūrų gydymas 100 μ M THA pasireiškė ChAT aktyvumo sumažėjimu apytikriai iki 36%, lyginant su kontrolinėmis kultūromis. Kultūrų inkubavimas THA ir 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštimi (100 nM – 10 μ M) žymiai apsaugojo kultūras nuo THA toksiškumo.

Šio efekto priklausomybė nuo dozės pateikta žemiau XII lentelėje ir grafiškai atvaizduota fig.14.

XII LENTELĖ

NAALADAZĖS INHIBITORIŲ NEUROAPSAUGINIS POVEIKIS Į LATERALINĘ AMIOTROFINĘ SKLEROZĘ STUBURO SMEGENŲ KULTŪROSE

	ChAT aktyvumas (% nuo kontrolinio)
kontrolinis	100,0
THA	0
THA ir 1 nM 2-(fosfonometil)- pentandikarboksirūgšties	-23,9±18,6
THA ir 10 nM 2-(fosfonometil)- pentandikarboksirūgšties	23,1±12,5
THA ir 100 nM 2-(fosfonometil)- pentandikarboksirūgšties	87,5±21,7
THA ir 1 μ M 2-(fosfonometil)- pentandikarboksirūgšties	187,7±32,8
THA ir 10 μ M 2-(fosfonometil)- pentandikarboksirūgšties	128,7±17,2

Stuburo smegenų kultūros buvo inkubuotos 14 dienų įvairiomis 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgšties dozėmis (nuo 1 nM iki 10 μ M) THA aplinkoje (100 μ M). Kaip parodyta fig.14, 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštis suteikė maksimalią priklausančią nuo dozės apsaugą prieš THA indukuotą toksiškumą, esant 1 μ M koncentracijai.

NAALADazės inhibitorių poveikio į lateralinę amiotrofinę sklerozę (ALS) tyrimo In Vivo metodika

Stuburo smegenų organotipinės kultūros

Organotipinės kultūros buvo paruoštos iš 8 dienų žiurkių juosmens stuburo smegenų, kaip aprašyta Rothstein et al., J. Neurochem., 65 t., Nr.2 (1995) ir Rothstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90 t., p.p. 6591-6595 (1993 liepa) metodikose. Trumpai kalbant, juosmens stuburo smegenys buvo išimtos ir supjaustytos į 300 μ M storio dorsales-ventarlines sekcijas, 5 griežinėliai buvo patalpinti ant 30 mm skersmens pusiau pralaidžių Millipore CM membraninių įdėklų. Įdėklai buvo uždėti ant 1 ml kultūrinės terpės 35 mm skersmens duobutėse. Kultūrinė terpė buvo sudaryta iš 50% minimalios būtinės terpės ir befosfatinio HEPES (25 mM), 25% šiluma inaktyvuoto arklio serumo ir 25% Hankso subalansuoto druskos tirpalo (GIBCO), papildomai turinčio D-gliukozės (25,6 mg/ml) ir glutamino (2 mM), esant galutiniam pH 7,2. Antibiotikai ir antigrybeliniai agentai nebuvo naudojami. Kultūros buvo inkubuotos 37°C temperatūroje 5% CO₂ drėgnoje aplinkoje (Forma Scientific). Kultūros terpė kartu su bet kokiais pridedamais farmakologiniais agentais buvo keičiama dukart į savaitę.

Chroniško toksiškumo modelis su THA

Visiems eksperimentams buvo naudojamos kultūros, praėjus 8 dienoms po paruošimo, kurio metu į kultūrinę terpę buvo pridedama treohidroksiaspartato (THA, 10 μ M), 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgšties (100 pM-10 μ M) arba THA (100 μ M) $\pm$ 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgšties (100 pM-10 μ M).

Papildomai vaistai nuo 13 iki 20 dienų buvo inkubuoti su 100 μ M THA. Šio periodo pabaigoje kultūros buvo surinktos ChAT aktyvumo tyrimui.

ChAT tyrimai

Siekiant nustatyti acetiltransferazės (ChAT) aktyvumą, stuburo smegenų audiniai buvo sudėti į kiekvieną indą (penki griežinėliai) ir užšaldyti (-75°C) iki tyrimo pradžios. ChAT aktyvumas buvo išmatuotas radiometriškai pagal aprašytus metodus, naudojant [^3H]acetil-CoA (Amersham, Fonnum, 1975). Audinio homogenato baltymo kiekis buvo nustatytas Coomassi batymų tyrimo prietaisu (Pierce, Roskford, IL).

PAVYZDŽIAI

Toliau sekantys pavyzdžiai iliustruoja, bet neapriboja šio išradimo. Jei kitaip nenurodyta, visi procentiniai santykiai pagrįsti tuo, kad galutinė kompozicija sudaro 100 svorio %.

1 PAVYZDYS

2-[(metilhidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgšties gavimas

IV schema: $\text{R}=\text{CH}_3$, $\text{R}_1=\text{CH}_2\text{Ph}$

Metil-O-benzilfosfino rūgštis

Dichlormetilfosfitas (10,0 g, 77 mmol) 80 ml sauso dietilo eterio atšaldomas iki -20°C azoto atmosferoje. Per 1 val., vidinę temperatūrą palaikant $0-10^{\circ}\text{C}$ ribose, sulašinamas benzilo alkoholis (23 g, 213 mmol) ir trietilaminas (10,2 g, 100 mmol) 40 ml dietilo eterio. Pabaigus lašinti, mišinys sušildomas iki kambario temperatūros ir maišomas per naktį. Šis mišinys nufiltruojamas, ir ant filtro esanti kieta medžiaga perplaunama 200 ml dietilo eterio. Organiniai tirpalai sumaišomi, ir, nugarinus sumažintame slėgyje, gaunama 25 g skaidraus bespalvio skysčio. Šis skystis gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuuojant gradientu nuo 1:1 heksano/etilacetato iki etilacetato. Norimos frakcijos surenkamos, ir nugarinus gaunama metil-O-benzilfosfino rūgštis (1, $\text{R} = \text{CH}_3$,

$R_1 = \text{CH}_2\text{Ph}$, 6,5 g, 50%), kuri yra skaidri bespalvė alyva. R_f 0,1 (1:1, heksanas/EtOAc).

^1H NMR (d_6 -DMSO): 7,4 m.d. (m, 5H), 7,1 m.d. (d, 1H), 5,0 m.d. (dd, 2H), 1,5 m.d. (d, 3H).

2,4-di(benziloksikarbonil)butil(metil)-Q-benzilfosfino rūgštis

Metil-Q-benzilfosfino rūgštis (3,53 g, 20,7 mmol) 200 ml dichlormetano atšaldoma iki -5°C azoto atmosferoje. Švirkštu suleidžiamas trietilaminas (3,2 g, 32 mmol), o po to trimetilsililchloridas (2,9 g, 27 mmol). Reakcijos mišinys maišomas ir sušildomas iki kambario temperatūros per 1 val. Pridedamas 2-metilenpentandikarboksirūgšties dibenzilo esteris (2, 6,0 g, 18,5 mmol) 10 ml dichlormetano. Po to mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Reakcijos mišinys atšaldomas iki 0°C ir pridedamas trimetilaliuminis (9 ml, 18 mmol, 2,0 M dichlormetane). Kolba sušildoma ir maišoma 72 val. Skaidrus gelsvas tirpalas atšaldomas iki 5°C , ir skaldoma lėtai pilant 5% vandenilio chlorido rūgštį. Suskaldytas reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros, ir nupilamas organinis sluoksnis. Šis organinis sluoksnis plaunamas 5% vandenilio chlorido rūgštimi ir vandeniu. Organinis tirpalas džiovinamas (MgSO_4), ir nugarinus sumažintame slėgyje gaunama 8 g skaidrios gelsvos alyvos. Ši alyva gryninama chromatografuojant per silikagelį, kuris eliuuojamas gradientu nuo 1:1 heksanai/etilacetatas iki 100 % etilacetato. Norimos frakcijos surenkamos, ir nugarinus gaunama 2,4-di(benziloksikarbonil)butil(metil)-Q-benzilfosfino rūgštis (3, $R = \text{CH}_3$, $R_1 = \text{CH}_2\text{Ph}$, 0,8 g, 8 %), kuri yra skaidri bespalvė alyva. R_f 0,5 (etilacetatas).

^1H NMR (CDCl_3): 7,4 m.d. (m, 15H), 5,1 m.d. (m, 6H), 3,0 m.d. (m, 1H), 2,4 m.d. (m, 3H), 2,1 m.d. (m, 3H), 1,5 m.d. (dd, 3H).

Elementinė analizė

Apskaičiuota $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{P} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$: C, 68,01; H 6,32.

Rasta: C, 66,85; H, 6,35.

2-[(metilhidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgštis

2,4-di(benziloksikarbonil)butil(metil)-O-benzilfosfino rūgštis (0,8 g, 1,6 mmol) 20 ml vandens, turinčio 100 mg 10% Pd/C, hidrinama 278,8 kPa (40 psi) slėgyje 4 val. Mišinys nufiltruojamas per celito sluoksnį, ir, nugarinus giliame vakuume, gaunama 2-[(metilhidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgštis (4, R=CH₃, 0,28 g), 78 % bespalvės ir skaidrios, klampios alyvos.

¹H NMR (D₂O): 2,5 m.d. (m, 1H), 2,2 m.d. (t, 2H), 2,0 m.d. (m, 1H), 1,7 m.d. (m, 3H), 1,3 m.d. (d, 3H).

Elementinė analizė

Apskaičiuota C₇H₁₃O₆P, 0,2 H₂O: C, 36,92; H, 5,93.

Rasta: C, 37,06; H, 6,31.

2 PAVYZDYS

2-[(butilhidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgšties gavimas

IV schema: R=n-butilas, R₁=H

Butilfosfino rūgštis

Dietilchlorfosfitas (25 g, 0,16 mol) 60 ml sauso eterio atšaldomas iki 0°C azoto atmosferoje. Per 2 val., palaikant 0°C vidinę temperatūrą, sulašinamas butilmagnio chloridas (80 ml, 0,16 mol, 2,0 M tirpalas eteryje). Pabaigus lašinti, tiršta balta suspensija šildoma 30°C temperatūroje 1 val. Suspensija nufiltruojama azoto atmosferoje, o filtratas nugarinamas sumažintame slėgyje. Skaidrus gelsvas skystis sumaišomas su 15 ml vandens ir maišomas kambario temperatūroje. Po to pridedama koncentruotos vandenilio chlorido rūgšties (0,5 ml); stebima egzoterminė reakcija. Mišinys pamaišomas dar 15 min. ir ekstrahuojamas du kartus po 75 ml etilacetato. Organiniai ekstraktai sumaišomi, džiovinami (MgSO₄), ir nugarinus gaunamas skaidrus bespalvis skystis. Šis skystis veikiamas NaOH (40 ml, 20 M), ir maišoma 1 val. Po to mišinys plaunamas dietilo eteriu ir parūgštinamas iki pH 1,0. Norima medžiaga išekstrahuojama iš parūgštinto ekstrakto dviem porcijomis po 100 ml etilacetato. Organiniai sluoksniai sumaišomi, džiovinami (MgSO₄), ir, nugarinus

sumažintame slėgyje, gaunama butilfosfino rūgštis (1, R=n-butilas, R₁=H, 10 g, 51%), kuri yra skaidrus, bespalvis skystis.

¹H NMR (d₆-DMSO): 6,9 m.d. (d, 1H), 1,6 m.d. (m, 2H), 1,4 m.d. (m, 4H), 0,9 m.d. (t, 3H).

Butil-[2,4-di(benziloksikarbonil)butil]fosfino rūgštis

Butilfosfino rūgštis (2,0 g, 16 mmol) 80 ml sauso dichlormetano atšaldoma iki 0°C azoto atmosferoje. Pridedama trietilamino (6,7 g, 66 mmol), o po to trimetilsililchlorido (58 ml, 58 mmol, 1,0 M tirpalas dichlormetane). Reakcijos mišinys maišomas 0°C temperatūroje 10 min., ir pridedama 2-metilenpentandikarboksirūgšties dibenzilo esterio (2) (6,4 g, 20 mmol) 20 ml dichlormetano. Šaldymo vonia nuimama, reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros ir maišomas per naktį. Po to reakcijos mišinys skaldomas, lėtai pilant 5% vandenilio chlorido rūgštį. Dichlormetano sluoksnis nupilamas ir plaunamas 5% vandenilio chlorido rūgštimi ir sočiu natrio chlorido tirpalu. Organinis sluoksnis džiovinamas (MgSO₄), ir nugarinus gaunamas skaidrus aukso spalvos skystis. Skystis gryninamas sparčiosios chromatografijos metodu, eliuuojant 3:1 heksanu/etilacetu, turinčiu 5% acto rūgšties. Norimos frakcijos sumaišomos, ir nugarinus gaunama butil-[2,4-di(benziloksikarbonil)butil]fosfino rūgštis (3, R=n-butilas, R₁ = H) (2,9 g, 40 %), kuri yra skaidri, bespalvė alyva. *R_f* 0,12 (3:1, heksanas/EtOAc, 5% AcOH).

¹H NMR (d₆-DMSO): 7,3 m.d. (m, 10H), 5,0 m.d. (m, 4H), 2,7 m.d. (m, 1H), 2,3 m.d. (t, 2H), 1,8 m.d. (m, 2H), 1,3 m.d. (m, 4H), 0,8 m.d. (t, 3H).

2-[(butilhidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgštis

Butil-[2,4-di(benziloksikarbonil)butil]fosfino rūgštis (2,9 g, 6,5 mmol) 30 ml vandens, turinčio 0,32 g 10% Pd/C, hidrinama 278,8 kPa (40 psi) slėgyje 4,5 val. Mišinys nufiltruojamas per celito sluoksnį, ir, nugarinus giliame vakuume, gaunama 2-[(butilhidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgštis (4, R=n-butilas, 0,75 g, 43%), kuri yra bespalvė, skaidri, klampi alyva.

¹H NMR (D₂O): 2,4 m.d. (m, 1H), 2,1 m.d. (t, 2H), 1,9 m.d. (m, 1H), 1,6 m.d. (m, 3H), 1,4 m.d. (m, 2H), 1,1 m.d. (m, 4H), 0,6 m.d. (t, 3H).

Elementinė analizė

Apskaičiuota $C_{10}H_{19}O_6P$, 0,5 H_2O : C, 43,64; H, 7,32;

Rasta: C, 43,25; H, 7,12.

3 PAVYZDYS

2-[(benzilhidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgšties gavimas

IV schema: $R=CH_2Ph$, $R_1=H$

Benzilfosfino rūgštis

Dietilchlorfosfitas (25 g, 0,16 mol) 100 ml sauso dietilo eterio atšaldomas iki $0^{\circ}C$ azoto atmosferoje. Per 2 val., palaikant žemesnę nei $10^{\circ}C$ temperatūrą, sulašinamas benzilmagnio chloridas (80 ml, 0,16 mol, 2,0 M tirpalas Et_2O). Susidaro tiršta, balta suspensija, kuri maišoma kambario temperatūroje 1 val. Mišinys nufiltruojamas azoto atmosferoje, ir nugarinus filtratą sumažintame slėgyje, gaunamas skaidrus bespalvis skystis. Šis skystis maišomas, pridėjus 15 ml vandens, po to pridedama 0,5 ml koncentruotos vandenilio chlorido rūgšties. Stebima egzoterminė reakcija, ir maišoma dar 30 min., po to ekstrahuojama etilacetatu. Organiniai ekstraktai sumaišomi, plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami ($MgSO_4$) ir nugarinami. Skaidrus aukso spalvos skystis supilamas į natrio hidroksidą (50 ml, 2,0 M NaOH), pamaišomas 1 val. ir plaunamas dietilo eteriu. Vandeninis sluoksnis parūgštinamas iki pH 1,0 koncentruota vandenilio chlorido rūgštimi ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organiniai sluoksniai sumaišomi, džiovinami ($MgSO_4$), ir nugarinus gaunama benzilfosfino rūgštis (1, $R=CH_2Ph$, $R_1=H$, 8 g, 32 %), kuri yra skaidrus, gelsvas skystis.

1H NMR (d_6 -DMSO): 7,3 m.d. (m, 5H), 6,9 m.d. (d, 1H), 3,1 m.d. (d, 2H).

Benzil-[2,4-di(benziloksikarbonil)butil]fosfino rūgštis

Benzilfosfino rūgštis (2,3 g, 15 mmol) 150 ml sauso dichlormetano atšaldoma iki $0^{\circ}C$ azoto atmosferoje. Pridedama trietilamino (6,5 g, 65 mmol), o po to trimetilsililchlorido (5,8 g, 54 mmol), palaikant $0^{\circ}C$ reakcijos temperatūrą. Po 30 min. per 5 min. pridedama 2-metilenpentandikarboksirūgšties dibenzilo esterio (2) 20 ml dichlormetano. Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario

temperatūros ir maišoma per naktį. Skaidrus tirpalas atšaldomas iki 0°C, ir skaldoma 5% vandenilio chlorido rūgštimi ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinama (MgSO_4), nugarinus gaunamas skaidrus geltonas skystis. Išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu, eliuuojant 1:1 heksanu/etilacetu, turinčiu 10% acto rūgšties, gaunama 2,0 g (28%) benzil[2,4-di(benziloksikarbonil)-butil]fosfino rūgštis (3, $\text{R}=\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{R}_1=\text{H}$), kuri yra skaidri, gelsva alyva. R_f 0,37 (1:1, heksanas/EtOAc, 10 % AcOH).

^1H NMR (d_6 -DMSO): 7,2 m.d. (m, 15H), 5,0 m.d. (s, 4H), 3,0 m.d. (d, 2H), 2,8 m.d. (m, 1H), 2,3 m.d. (t, 2H), 1,9 m.d. (m, 2H), 1,7 m.d. (t, 3H).

2-[(benzilhidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgštis

Benzil-[2,4-di(benziloksikarbonil)butil]fosfino rūgštis (0,5 g, 1,0 mmol) 20 ml vandens, turinčio 120 mg 10% Pd/C, hidrinama 278,8 kPa (40 psi) slėgyje 6 val. Mišinys nufiltruojamas per celito sluoksnį, ir, nugarinus giliame vakuume, gaunama 0,17 g (57%) 2-[(benzilhidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgšties (4, $\text{R}=\text{CH}_2\text{Ph}$), kuri yra balta, kieta medžiaga.

^1H NMR (D_2O): 7,1 m.d. (m, 5H), 2,9 m.d. (d, 2H), 2,4 m.d. (m, 1H), 2,1 m.d. (t, 2H), 1,8 m.d. (m, 1H), 1,6 m.d. (m, 3H).

Elementinė analizė:

Apskaičiuota $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_6\text{P}$: C, 52,00; H, 5,71;

Rasta: C, 51,48; H, 5,70.

4 PAVYZDYS

2-[(feniletilhidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgšties gavimas

IV schema: $\text{R}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{R}_1=\text{H}$

Fenetilfosfino rūgštis

Dietilchlorfosfitas (15,6 g, 0,1 mol) 100 ml sauso dietilo eterio atšaldomas iki 5°C azoto atmosferoje. Per 2 val., palaikant 0-10°C temperatūrą, sulašinamas fenetilmagnio chloridas (100 ml, 0,1 mol, 1,0 M THF). Susidaro tiršta, balta suspensija, kuri maišoma kambario temperatūroje per naktį. Mišinys nufiltruojamas azoto atmosferoje, ir, nugarinus filtratą sumažintame slėgyje,

gaunamas skaidrus bespalvis skystis. Šis skystis maišomas, pridėjus 15 ml vandens, po to pridedama 0,5 ml koncentruotos vandenilio chlorido rūgšties. Stebima egzoterminė reakcija, ir maišoma dar 15 min., po to ekstrahuojama etilacetatu. Organiniai ekstraktai sumaišomi, plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami (MgSO_4) ir nugarinami. Skaidrus skystis supilamas į natrio hidroksidą (40 ml, 2,0 M NaOH), pamaišomas 1 val. ir plaunamas vieną kartą dietilo eteriu. Vanderinis sluoksnis parūgštinamas iki pH 1,0 koncentruota vandenilio chlorido rūgštimi ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organiniai sluoksniai sumaišomi, džiovinami (MgSO_4), ir nugarinus gaunama fenetilfosfino rūgštis (1, $\text{R}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{R}_1=\text{H}$, 9,8 g, 58 %), kuri yra skaidri, geltona alyva.

^1H NMR (d_6 -DMSO): 7,2 m.d. (m, 5H), 6,9 m.d. (d, 1H), 2,8 m.d. (m, 2H), 1,9 m.d. (m, 2H).

2,4-di(benziloksikarbonil)butil(fenetil)fosfino rūgštis

Fenetilfosfino rūgštis (1,0 g, 5,9 mmol) 50 ml sauso dichlormetano atšaldoma iki -5°C azoto atmosferoje. Pridedama trietilamino (2,3 g, 23 mmol), o po to trimetilsililchlorido (2,2 g, 21 mmol), palaikant 0°C reakcijos temperatūrą. Po 10 min. per 10 min. pridedama 2-metilenpentandikarboksi-rūgšties dibenzilo esterio (2) 10 ml dichlormetano. Reakcijos mišiniui leidžiama sušilti iki kambario temperatūros ir maišoma per naktį. Skaidrus tirpalas atšaldomas iki 0°C , ir skaldomas 5% vandenilio chlorido rūgštimi, po to atskiriamas organinis sluoksnis. Šis organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO_4), ir nugarinus gaunamas skaidrus aukso spalvos skystis. Išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu, eliuuojant 1:1 heksanu/etilacetu, turinčiu 5% acto rūgšties, gaunama 1,2 g (41%) 2,4-di(benziloksikarbonil)butil(fenetil)fosfino rūgšties (3, $\text{R}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{R}_1=\text{H}$), kuri yra skaidri, bespalvė alyva.

^1H NMR (d_6 -DMSO): 7,2 m.d. (m, 15H), 5,0 m.d. (s, 4H), 3,3 m.d. (m, 1H), 2,8 m.d. (m, 4H), 2,3 m.d. (m, 2H), 1,8 m.d. (m, 4H).

2-[(fenetilhidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgštis

2,4-di(benziloksikarbonil)butil(fenetil)fosfino rūgštis (1,1 g, 2,2 mmol) 20 ml vandens, turinčio 120 mg 10% Pd/C, hidrinama 278,8 kPa (40 psi) slėgyje per

naktį. Nufiltravus per celito sluoksnį ir nugarinus giliame vakuume gaunama 0,8 g (114%) 2-[(fenetilhidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgšties (4, $R=CH_2CH_2Ph$), kuri yra balta, kieta medžiaga.

1H NMR (D_2O): 7,2 m.d. (m, 5H), 2,7 m.d. (m, 2H), 2,5 m.d. (m, 1H), 2,3 m.d. (t, 2H), 1,9 m.d. (m, 6H), 1,5 m.d. (t, 1H).

Elementinė analizė:

Apskaičiuota $C_{14}H_{19}O_6P$, 0,75 H_2O , 0,5 AcOH: C, 50,35; H, 6,34.

Rasta: C, 50,26; H, 5,78.

5 PAVYZDYS

2-[(3-fenilpropilhidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgšties gavimas

IV schema: $R=CH_2CH_2CH_2Ph$, $R_1=H$

3-fenilpropilfosfino rūgštis

Į magnio drožles (2,44 g, 0,10 mol) 20 ml sauso dietilo eterio azoto atmosferoje pridedama keletas kristaliukų jodo. Fenilpropilo bromidas (20,0 g, 0,10 mol) 80 ml dietilo eterio supilamas į lašinimo piltuvą. Į magnio drožles supilama apie 10 ml bromido tirpalo ir pradedama maišyti. Po kelių minučių jodas sunaudojamas, ir, palaikant $35^\circ C$ temperatūrą, dar pridedama fenilpropilbromido. Kai supilamas visas bromido tirpalas (1,5 val), mišinys sandariai uždaromas ir laikomas $5^\circ C$ temperatūroje.

Dietilchlorfosfitas (15,7 g, 0,1 mol) 50 ml sauso dietilo eterio atšaldomas iki $5^\circ C$ azoto atmosferoje. Per 2 val., palaikant $0-10^\circ C$ temperatūrą, sulašinamas fenilpropilmagnio chloridas (100 ml, 0,1 mol, 1,0 M tirpalas Et_2O). Susidaro tiršta, balta suspensija, kuri maišoma dar 30 min. Mišinys nufiltruojamas azoto atmosferoje ir, sumažintame slėgyje nugarinus filtratą, gaunamas skaidrus, bespalvis skystis. Į šį skystį pridedama 20 ml vandens, po to 0,5 ml koncentruotos vandenilio chlorido rūgšties. Stebima egzoterminė reakcija, ir maišoma dar 20 min., po to ekstrahuojama etilacetatu. Organiniai ekstraktai sumaišomi, plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami ($MgSO_4$) ir nugarinami. Į šį skaidrų skystį pridedama natrio hidroksido (40 ml, 2,0 M NaOH), gautas tirpalas pamaišomas 1 val. ir po to plaunamas dietilo eteriu. Vandeninis sluoksnis

parūgštinamas iki pH 1,0 koncentruota vandenilio chlorido rūgštimi ir ekstrahuojamas du kartus etilacetatu. Organiniai sluoksniai sumaišomi, džiovinami (MgSO_4), ir nugarinus gaunama 3-fenilpropilfosfino rūgštis (1, $\text{R}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{R}_1=\text{H}$, 9,8 g, 53 %), kuri yra skaidri, bespalvė alyva.

^1H NMR (d_6 -DMSO): 7,2 m.d. (m, 5H), 6,9 m.d. (d, 1H), 2,6 m.d. (t, 2H), 1,7 m.d. (m, 2H), 1,6 m.d. (m, 2H).

2,4-di(benziloksikarbonil)butil(3-fenilpropil)fosfino rūgštis

3-fenilpropilfosfino rūgštis (1,0 g, 5,4 mmol) 50 ml sauso dichlormetano atšaldoma iki -5°C azoto atmosferoje. Pridedama trietilamino (2,2 g, 22 mmol), o po to trimetilsililchlorido (2,1 g, 19 mmol), palaikant 0°C reakcijos temperatūrą. Po 10 min. per 10 min. pridedama 2-metilenpentan-dikarboksirūgšties dibenzilo esterio (2) (1,6 g, 4,9 mmol) 10 ml dichlormetano. Reakcijos mišinys sušildomas iki kambario temperatūros ir maišoma per naktį. Skaidrus tirpalas atšaldomas iki 0°C ir skaldomas 5% vandenilio chlorido rūgštimi, po to atskiriamas organinis sluoksnis. Šis organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO_4), ir nugarinus gaunamas skaidrus geltonas skystis. Išgryninus sparčiosios chromatografijos metodu, eliuuojant 4:1 heksanu/etilacetu, turinčiu 5% acto rūgšties, gaunama 1,5 g (56%) 2,4-di(benziloksikarbonil)butil(3-fenilpropil)fosfino rūgšties (3, $\text{R}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{R}_1=\text{H}$), kuri yra skaidri, gelsva alyva. R_f 0,58 (1:1 heksanas/EtOAc, 5 % AcOH).

^1H NMR (d_6 -DMSO): 7,2 m.d. (m, 15H), 5,0 m.d. (s, 4H), 2,7 m.d. (m, 1H), 2,5 m.d. (m, 5H), 2,2 m.d. (m, 2H), 1,8 m.d. (m, 3H), 1,6 m.d. (m, 2H).

Elementinė analizė:

Apskaičiuota $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{O}_6\text{P}$, $1,3 \text{ H}_2\text{O}$: C, 65,48; H 6,75.

Rasta: C, 65,24; H, 6,39.

2-[(3-fenilpropilhidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgštis

2,4-di(benziloksikarbonil)butil(3-fenilpropil)fosfino rūgštis (15) (1,4 g, 2,8 mmol) 20 ml vandens, turinčio 150 mg 10% Pd/C, hidrinama 278,8 kPa (40 psi) slėgyje per naktį. Nufiltravus per celito sluoksnį, po to nugarinus giliame

vakuumė, gaunama 0,8 g (89 %) 2-[(3-fenilpropilhidroksifosfinil)metil]-pentandikarboksirūgšties (4, R=CH₂CH₂CH₂Ph), kuri yra gelsva, klampi alyva.

¹H NMR (D₂O): 7,4 m.d. (m, 5H), 2,7 m.d. (m, 3H), 2,4 m.d. (t, 3H), 1,8 m.d. (m, 7H).

Elementinė analizė

Apskaičiuota C₁₅H₂₁O₆P, 0,75 H₂O, 0,75 AcOH: C, 51,23; H 6,64.

Rasta: C, 50,85; H, 6,02.

6 PAVYZDYS

2-[(4-Metilbenzil)hidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgšties gavimas

V schema: 5 junginys, R=4-metilbenzilas

Į intensyviai maišomą amonio fosfinatą (8,30 g, 100 mmol) pridedama heksametildisilazano (21,1 ml, 100 mmol), ir gauta suspensija maišoma 105°C temperatūroje 2 val. Po to į šią suspensiją 0°C temperatūroje sulašinamas 4-metilbenzilbromido (5,00 g, 27,0 mmol) tirpalas. Mišinys maišomas kambario temperatūroje 19 val. Po to reakcijos mišinys praskiedžiamas dichlormetanu (50 ml) ir plaunamas 1N HCl (50 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas Na₂SO₄, ir sukonzentravus gaunama 4,72 g baltos, kietos medžiagos. Ši medžiaga ištirpinama dichlormetane (50 ml) ir į tirpalą pridedama benzilo alkoholio (3,24 g, 30 mmol). Po to 0°C temperatūroje į tirpalą pridedama 1,3-dicikloheksilkarbodiimido (DCC) (6,19 g, 30 mmol), ir suspensija maišoma kambario temperatūroje 14 val. Sumažintame slėgyje nugarinamas tirpiklis, ir liekana suspenduojama EtOAc. Gauta suspensija nufiltruojama, o filtratas sukonzentruojamas. Liekana gryninama chromatografuojant per silikagelį (heksanai:EtOAc, nuo 4:1 iki 1:1), ir gaunama 2,40 g 4-metilbenzil-O-benzilfosfino rūgšties (2, R=4-metilbenzilas), kuri yra balta, kieta medžiaga (34% išeiga): *R_f* 0,42 (EtOAc).

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2,30 (s, 3H), 3,29 (d, J=16,6 Hz, 2H), 5,2 (m, 2H), 7,0 (d, J=543 Hz, 1H), 7,1-7,2 (m, 4H), 7,3-7,4 (m, 5H).

2,4-di(benziloksikarbonil)-butil(4-metilbenzil)-O-benzilfosfino rūgštis

Į 4-metilbenzil-O-benzilfosfino rūgštis (2, R=4-metilbenzilas) (2,16 g, 8,3 mmol) tirpalą THF (15 ml) pridedama natrio hidrido (0,10 g, 60% dispersija alyvoje), o po to 0°C temperatūroje 2-metilenpentandikarboksirūgštis dibenzilo esterio, ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 4 val. Po to reakcijos mišinys praskiedžiamas EtOAc (50 ml) ir supilamas į 1N HCl (50 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas Na₂SO₄ ir koncentruojamas. Ši medžiaga gryninama chromatografuojant per silikagelį (heksanai:EtOAc, nuo 4:1 iki 1:1) ir gaunama 3,41 g 2,4-di(benziloksikarbonil)butil(4-metilbenzil)-O-benzilfosfino rūgštis (4, R=4-metilbenzilas), kuri yra bespalvė alyva (70% išeiga): R_f 0,61 (EtOAc).

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,6-1,8 (m, 1H), 1,9-2,0 (m, 2H), 2,1-2,4 (m, 6H), 2,7-2,9 (m, 1H), 3,05 (dd, J=9,0, 16,8 Hz, 2H), 4,8-5,1 (m, 6H), 7,0-7,1 (m, 4H), 7,2-7,4 (m, 15 H).

2-[[[(4-metilbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis

Į 2,4-di(benziloksikarbonil)butil(4-metilbenzil)-O-benzilfosfino rūgštis (0,70 g, 1,2 mmol) tirpalą etanolyje (30 ml) pridedama Pd/C (5%, 0,10 g), ir suspensija purtoma vandenilio atmosferoje (345 kPa) (50 psi) 18 val. Suspensija nufiltruojama per celito sluoksnį ir sukonzentruojama sumažintame slėgyje. Gauta liekana ištirpinama distiliuotame vandenyje (5 ml), perleidžiama per AG 50W-XB dervos (H⁺ forma) kolonėlę, ir po liofilizavimo gaunama 0,21 g 2-[[[(4-metilbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis (5, R=4-metilbenzilas), kuri yra balta, kieta medžiaga (55% išeiga): R_f 0,62 (i-PrOH:H₂O, 7:3). ¹H NMR (D₂O): δ 1,7-1,9 (m, 3H), 2,0-2,2 (m, 1H), 2,33 (dt, J=1,7 Hz, 7,4 Hz, 2H), 2,55-2,70 (m, 1H), 3,12 (d, J=16,5 Hz, 2H), 7,0-7,1 (m, 2H), 7,2-7,3 (m, 2 H).

Elementinė analizė:

Apskaičiuota C₁₃H₁₇O₆P, · 0,3 H₂O: C, 52,60; H, 6,18.

Rasta: C, 52,60; H, 6,28.

7 PAVYZDYS

2-[[(4-fluorbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgšties gavimas

V schema: R=4-fluorbenzilas

Pagaminamas pagal aukščiau aprašytą pavyzdį, kuriame R=metilbenzilas. R_f 0,64 (i-PrOH:H₂O, 7:3).

¹H NMR (D₂O): δ 1,7-1,9 (m, 3H), 2,0-2,2 (m, 1H), 2,3-2,4 (m, 2H), 2,55-2,70 (m, 1H), 3,12 (d, J=16,5 Hz, 2H), 7,0-7,1 (m, 2H), 7,2-7,3 (m, 2H).

Elementinė analizė

Apskaičiuota C₁₃H₁₆FO₆P, 0,25 H₂O: C, 48,38; H, 5,15.

Rasta: C, 48,38; H, 5,15.

8 PAVYZDYS

2-[[(4-metoksibenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgšties gavimas

V schema: R=4-metoksibenzilas

Pagaminamas pagal aukščiau aprašytą pavyzdį, kuriame R=metilbenzilas. R_f 0,56 (i-PrOH:H₂O, 7:3).

¹H NMR (D₂O): δ 1,8-1,9 (m, 3H), 2,0-2,2 (m, 1H), 2,3-2,4 (m, 2H), 2,55-2,70 (m, 1H), 3,16 (d, J=16,7 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,98 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,25 (d, J=8,7 Hz, 2H).

Elementinė analizė

Apskaičiuota C₁₄H₁₉O₇P, 0,30 H₂O: C, 50,09; H, 5,89.

Rasta: C, 49,98; H, 5,80.

9 PAVYZDYS

2-[[(2-fluorbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgšties gavimas

V schema: R=2-fluorbenzilas

Pagaminamas pagal aukščiau aprašytą pavyzdį, kuriame R=metilbenzilas. R_f 0,67 (i-PrOH:H₂O, 7:3).

¹H NMR (D₂O): δ 1,8-1,9 (m, 3H), 2,0-2,2 (m, 1H), 2,3-2,4 (m, 2H), 2,55-2,70 (m, 1H), 3,28 (d, J = 16,7 Hz, 2H), 7,1-7,5 (m, 4H).

Elementinė analizė

Apskaičiuota C₁₃H₁₆FO₆P, 0,10 H₂O: C, 48,79; H, 5,10.

Rasta: C, 48,84; H, 5,14.

10 PAVYZDYS

2-[[pentafluorbenzil)hidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgšties gavimas

V schema: R=pentafluorbenzilas

Pagaminamas pagal aukščiau aprašytą pavyzdį, kuriama R=metilbenzilas. R_f 0,69 (i-PrOH:H₂O, 7:3).

¹H NMR (D₂O): δ 1,8-2,0 (m, 3H), 2,1-2,3 (m, 1H), 2,3-2,5 (m, 2H), 2,7-2,9 (m, 1H), 3,29 (d, $J=15,4$ Hz, 2H).

Elementinė analizė

Apskaičiuota C₁₃H₁₂F₅O₆P, 0,45 H₂O: C, 39,20; H, 3,26.

Rasta: C, 39,17; H, 3,28.

11 PAVYZDYS

2-[(metilhidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgšties gavimas

VI schema: 9 junginys

2,4-di(benziloksikarbonil)butilfosfino rūgštis (6)

Amonio fosfinatas (10 g, 0,12 mol) buvo patalpintas į kolbą su apvaliu dugnu ir maišomas azoto atmosferoje. Buvo pridėta heksametildisilazano (HMDS, 25,5 mL, 0,12 mol), ir mišinys pašildytas iki 110°C temperatūros. Po dviejų valandų mišinys buvo atšaldytas iki 0°C ir į jį buvo pridėta 120 ml dichlormetano. Po to buvo įlašinta dibenzil-2-metilenpentandikarboksirūgšties (41 g, 0,13 mol). Mišinys buvo paliktas pašilti iki kambario temperatūros, ir maišomas 16 valandų. Po to mišinys skaldomas 5% HCl (75 ml) ir pašalinamas organinis sluoksnis. Organiniai tirpalai išdžiovinami (MgSO₄) ir išgarinami sumažintame slėgyje, gaunant 42 g (90%) skaidrios bespalvės alyvos.

¹H NMR (CDCl₃): 7,36 m.d. (m, 10H), 7,1 m.d. (d, 1H), 5,19 m.d. (s, 2H), 5,15 m.d. (s, 2H), 2,92 m.d. (m, 1H), 2,21 m.d. (m, 6H).

2,4-di(benziloksikarbonil)butilbenzilfosfino rūgštis (7)

Į 2,4-di(benziloksikarbonil)butilfosfino rūgšties (6) (19,3 g, 49,4 mmol) tirpalą tetrahidrofurane pridedama benzilo alkoholio (5,3 g, 49,3 mmol) ir dimetilaminopiridino (0,5 g). Pridedama dicikloheksilkarbodiimido (DCC, 12 g, 58 mmol), ir susidaro baltos nuosėdos. Po 30 min. balta suspensija nufiltruojama, ir filtratas nugarinamas sumažintame slėgyje. Skaidri bespalvė alyva gryninama sparčiosios chromatografijos metodu, eliuuojant 1:1 heksanu/EtOAc, ir gaunama 2,4-di(benziloksikarbonil)butilbenzilfosfino rūgštis (7) (11,5 g, 47 %), kuri yra skaidri, bespalvė alyva. R_f 0,16 (1:1 heksanas/ EtOAc).

^1H NMR (CDCl_3): 7,3 m.d. (m, 15H), 7,2 m.d. (d, 1H), 5,0 m.d. (m, 6H), 2,9 m.d. (m, 1H), 2,2 m.d. (m, 3H), 1,9 m.d. (m, 3H).

2,4-Di(benziloksikarbonil)butil[hidroksi(fenil)metil]benzilfosfino rūgštis (8)

Į maišomą atšaldytą (0 °C) natrio hidrido (0,09 g, 2,3 mmol) ir 15 ml THF mišinį sulašinama 2,4-di(benziloksikarbonil)butilbenzilfosfino rūgštis (7) 5 ml sauso THF. Po 15 min., palaikant 0°C temperatūrą, švirkštu suleidžiamas benzaldehidas (0,23 g, 2,2 mmol). Po 30 min. mišinys skaldomas vandeniu ir ekstrahuojamas 2 porcijomis dichlormetano. Organinės frakcijos sumaišomos, ir nugarinus gaunama skaidri bespalvė alyva. Ši alyva chromatografuojama per silikagelį, eliuojant 1:1 heksano/EtOAc tirpiklių sistema. Norimos frakcijos surenkamos, ir nugarinus gaunama 0,4 g (33 %) 2,4-di(benziloksikarbonil)-butil[hidroksi(fenil)metil]benzilfosfino rūgšties (6), kuri yra skaidri, bespalvė alyva. R_f 0,18 (1:1 heksanas/EtOAc).

^1H NMR (CDCl_3): 7,3 m.d. (m, 20H), 5,2 m.d. (m, 1H), 4,9 m.d. (m, 6H), 2,8 m.d. (dm, 1H), 2,2 m.d. (m, 3H), 1,9 m.d. (m, 3H).

2-([hidroksi(fenil)metil]hidroksifosfinilmetil)pentandikarboksirūgštis (9)

2,4-di(benziloksikarbonil)butil[hidroksi(fenil)metil]benzilfosfino rūgštis (6) (0,37 g, 0,6 mmol) 25 ml vandens, kuriame yra 0,10g 10 % Pd/C, hidrinama 275,8 kPa (40 psi) slėgyje 6 val. Mišinys nufiltruojamas per celito sluoksnį, ir po liofilizavimo gaunama 2-([hidroksi(fenil)metil]hidroksifosfinilmetil)pentandikarboksirūgštis (9) (0,14 g, 70%), kuri yra balta, kieta medžiaga.

^1H NMR (D_2O): 7,4 m.d. (m, 5H), 5,0 m.d. (d, 1H), 2,7 m.d. (m, 1H), 2,4 m.d. (m, 2H), 2,2 m.d. (m, 1H), 1,9 m.d. (m, 3H).

Elementinė analizė

Apskaičiuota $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_7\text{P}$, 0,6 H_2O : C, 47,74; H, 5,61.

Rasta: C, 47,73; H, 5,68.

12 PAVYZDYS

2-metilenpentandikarboksirūgšties dibenzilo esterio gavimas pagal III schema

Benzilakrilatas (500 g, 3 mol) kaitinamas 100°C temperatūroje alyvos vonioje. Kaitinimas sustabdomas ir, palaikant vidinę temperatūrą žemiau 140°C , sulašinamas HMPT (10 g, 61 mmol). Pabaigus lašinti, mišinys atšaldomas iki kambario temperatūros ir pridedama silicio dioksido suspensija 5:1 heksane/EtOAc. Po to ši suspensija supilama į kolonėlę, turinčią sauso silicio dioksido kamštį. Tada ši kolonėlė plaunama 1:1 heksanu/EtOAc, ir frakcijos buvo sujungtos ir išgarintos, gaunant 450 g skaidraus, geltono skysčio. Skystis distiliuojamas giliame vakuume (200 μHg) 185°C temperatūroje, ir gaunama 212 g (42%) skaidraus bespalvio skysčio.

^1H NMR (CDCl_3): 7,3 m.d. (s, 10H), 6,2 m.d. (s, 1H), 5,6 m.d. (s, 1H), 5,2 m.d. (s, 2H), 5,1 m.d. (s, 2H), 2,6 m.d. (m, 4H).

13 PAVYZDYS

2-[[bis(benziloksi)fosforil]metil]pentandikarboksirūgšties dibenzilo esterio gavimas pagal III schema

Dibenzilfosfitas (9,5 g, 36 mmol) 350 ml sauso dichlormetano atšaldomas iki 0°C . Į šį maišomą tirpalą pridedama trimetilaliuminio (18,2 ml, 2,0 M tirpalas heksane, 36,4 mmol). Po 30 min. per 10 min. sulašinamas 2-metilpentandikarboksirūgšties dibenzilo esterio (2) (6,0 g, 37 mmol) tirpalas 90 ml dichlormetano. Po to skaidrus bespalvis tirpalas sušildomas iki kambario temperatūros ir maišomas per naktį. Tada mišinys skaldomas, lėtai pilant 5 % HCl. Pamaišius dar 1,5 val., atskiriamas apatinis organinis sluoksnis, o vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas vieną kartą 100 ml dichlormetano. Organinės fazės sumaišomos, džiovinamos (MgSO_4), ir nugarinus gaunamas skaidrus aukso spalvos skystis. Šis skystis chromatografuojamas per silikagelį (4

cm x 30 cm), eliuuojant tirpiklių sistemos (heksanas/EtOAc) gradientu (4:1 - 1:1). Frakcijos, kuriose yra norimas produktas, sumaišomos, ir nugarinus gaunamas 2-[[bis(benziloksi)fosforil]metil]pentandikarboksirūgšties esteris (7,1 g, 42%), kuris yra skaidrus, bespalvis skystis. Šis skystis distiliuojamas Kugleror prietaisu 0,5 mm Hg slėgyje ir 195-200 °C temperatūroje. Distiliatas atskiriamas, o likusi aukso spalvos alyva chromatografuojama per silikagelį (1:1, heksanas/EtOAc), ir gaunama 2,9 g 2-[[bis(benziloksi)fosforil]metil]pentandikarboksirūgšties dibenzilo esterio, kuris yra skaidri, bespalvė alyva. TLC R_f 0,5 (1:1 heksanas/EtOAc).

^1H NMR (CDCl_3): 7,1-7,4 (m, 20H), 5,05 (s, 2H), 4,8-5,03 (m, 6H), 2,8 (1H), 2,22-2,40 (m, 3H), 1,80-2,02 (m, 3H).

14 PAVYZDYS

2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgšties (3 junginys) gavimas pagal III schema

Į 20 ml metanolio, kuriame yra 0,29 g (6 mol%) 10 % Pd/C, pridedama pentandikarboksirūgšties benzilo esterio (2,9 g, 4,9 mmol). Šis mišinys hidrinamas 275,8 kPa (40 psi) slėgyje 24 val., nufiltruojamas, ir nugarinus gaunamas 3 (1,0 g, 90 %), kuris yra gelsva, klampi alyva.

^1H NMR (D_2O): 2,6-2,78 (m, 1H), 2,25-2,40 (m, 2H), 1,75-2,15 (m, 4H).

15 PAVYZDYS

Pacientui gresia išeminis pažeidimas. Pacientas turi būti profilaktiškai gydomas efektyviu NAALADazės inhibitoriaus ar farmacinės šio išradimo kompozicijos kiekiu. Tikėtina, kad po profilaktinio gydymo pacientas išvengs bet kokio išeminio pažeidimo.

16 PAVYZDYS

Pacientui diagnozuota išemija. Ligos metu arba po jos pacientui turi būti paskirtas efektyvus NAALADazės inhibitoriaus ar šio išradimo farmacinės kompozicijos kiekis. Tikėtina, kad po gydymo pacientas pasveiks ir nejaus jokių žymių išemijos pasekmių.

17 PAVYZDYS

Pacientas patyrė išeminę traumą. Pacientui turi būti paskirtas efektyvus NAALADazės inhibitoriaus ar šio išradimo farmacinės kompozicijos kiekis. Tikėtina, kad, baigus gydymą, pacientas pasveiks nuo išeminės traumos.

18 PAVYZDYS

Pacientui diagnozuota glutamato anomalija. Tuomet pacientui gali būti paskirtas efektyvus NAALADazės inhibitoriaus ar šio išradimo farmacinės kompozicijos kiekis. Tikėtina, kad, baigus gydymą, pacientas išvengs tolesnio glutamato anomalijos progresavimo arba pasveiks.

19 PAVYZDYS

Pacientui diagnozuotas nervų pažeidimas dėl neurodegeneracinės ligos ar proceso. Tuomet pacientui gali būti paskirtas efektyvus NAALADazės inhibitoriaus ar šio išradimo farmacinės kompozicijos kiekis. Tikėtina, kad, baigus gydymą, pacientas išvengs tolesnio nervų pažeidimo arba pasveiks.

20 PAVYZDYS

Pacientui diagnozuota Parkinsono liga. Tuomet pacientui gali būti paskirtas efektyvus NAALADazės inhibitoriaus ar šio išradimo farmacinės kompozicijos kiekis. Tikėtina, kad, baigus gydymą, pacientas išvengs tolesnės neurodegeneracijos ar pasveiks nuo Parkinsono ligos.

21 PAVYZDYS

Pacientui diagnozuota ALS. Tuomet pacientui gali būti paskirtas efektyvus NAALADazės inhibitoriaus ar šio išradimo farmacinės kompozicijos kiekis. Tikėtina, kad, baigus gydymą, pacientas išvengs tolesnės neurodegeneracijos ar pasveiks nuo ALS.

22 PAVYZDYS

Pacientui diagnozuota epilepsija. Tuomet pacientui gali būti paskirtas efektyvus NAALADazės inhibitoriaus ar šio išradimo farmacinės kompozicijos

kiekis. Tikėtina, kad, baigus gydymą, pacientas išvengs tolesnės neurodegeneracijos ar pasveiks nuo epilepsijos.

23 PAVYZDYS

Pacientui diagnozuotos anomalijos mielinizacijos/demielinizacijos procesuose. Tuomet pacientui gali būti paskirtas efektyvus NAALADazės inhibitoriaus ar šio išradimo farmacinės kompozicijos kiekis. Tikėtina, kad, baigus gydymą, pacientas išvengs tolesnės neurodegeneracijos ar pasveiks nuo anomalijų mielinizacijos/demielinizacijos procesuose.

24 PAVYZDYS

Pacientui diagnozuota cerebrovaskulinė trauma, tokia kaip apopleksija. Tuomet pacientui gali būti paskirtas efektyvus NAALADazės inhibitoriaus ar šio išradimo farmacinės kompozicijos kiekis. Tikėtina, kad, baigus gydymą, pacientas pasveiks nuo pažeidimo, patirto cerebrovaskulinės traumos metu.

25 PAVYZDYS

Pacientui diagnozuota galvos trauma. Tuomet pacientui gali būti paskirtas efektyvus NAALADazės inhibitoriaus ar šio išradimo farmacinės kompozicijos kiekis. Tikėtina, kad, baigus gydymą, pacientas pasveiks nuo bet kokio išeminio galvos smegenų, stuburo smegenų ar periferinių sutrikimų, atsiradusių po galvos traumos.

26 PAVYZDYS

Pacientui diagnozuota stuburo trauma. Tuomet pacientui gali būti paskirtas efektyvus NAALADazės inhibitoriaus ar šio išradimo farmacinės kompozicijos kiekis. Tikėtina, kad, baigus gydymą, pacientas pasveiks nuo bet kokio išeminio pažeidimo, atsiradusio po stuburo traumos.

27 PAVYZDYS

Paciento būklė pooperacinė. Tuomet pacientui gali būti paskirtas efektyvus NAALADazės inhibitoriaus ar šio išradimo farmacinės kompozicijos

kiekis. Tikėtina, kad, baigus gydymą, pacientas neišsivystys joks išeminis galvos smegenų, stuburo smegenų ar periferinis sutrikimas, susijęs su operacija.

28 PAVYZDYS

Pacientui diagnozuota židininė išemija, susijusi su cerebrinių kraujagyslių tromboembolitine okliuzija, galvos trauma, edema ar smegenų navikais. Tuomet pacientui gali būti paskirtas efektyvus NAALADazės inhibitoriaus ar šio išradimo farmacinės kompozicijos kiekis. Tikėtina, kad, baigus gydymą, pacientas pasveiks nuo bet kokio galvos smegenų, stuburo smegenų ar periferinio pažeidimo, susijusios su židinine išemija.

29 PAVYZDYS

Pacientui diagnozuota globalinė išemija. Tuomet pacientui gali būti paskirtas efektyvus NAALADazės inhibitoriaus ar šio išradimo farmacinės kompozicijos kiekis. Tikėtina, kad, baigus gydymą, pacientas pasveiks nuo bet kokio galvos smegenų, stuburo smegenų ar periferinio pažeidimo, susijusio su globaline išemija.

30 PAVYZDYS

Pacientui diagnozuotas širdies sustojimas. Tuomet pacientui gali būti paskirtas efektyvus NAALADazės inhibitoriaus ar šio išradimo farmacinės kompozicijos kiekis. Tikėtina, kad, baigus gydymą, pacientas pasveiks nuo bet kokio galvos smegenų, stuburo smegenų ar periferinio pažeidimo, susijusio su širdies sustojimu.

31 PAVYZDYS

Pacientui diagnozuota hipoksija, asfikcija ar perinatalinė asfikcija. Tuomet pacientui gali būti paskirtas efektyvus NAALADazės inhibitoriaus ar šio išradimo farmacinės kompozicijos kiekis. Tikėtina, kad, baigus gydymą, pacientas pasveiks nuo bet kokio galvos smegenų, stuburo smegenų ar periferinio pažeidimo, susijusio su hipoksija, asfikcija ar perinatalinė asfikcija.

32 PAVYZDYS

Pacientui diagnozuotas cerebrokortikalinis pažeidimas. Tuomet pacientui gali būti paskirtas efektyvus NAALADazės inhibitoriaus ar šio išradimo farmacinės kompozicijos kiekis. Tikėtina, kad, baigus gydymą, pacientas pasveiks nuo bet kokio išeminio galvos smegenų pažeidimo, susijusio su cerebrokortikalinio pažeidimu.

33 PAVYZDYS

Pacientui diagnozuotas galvos smegenų nervinio centro pažeidimas. Tuomet pacientui gali būti paskirtas efektyvus NAALADazės inhibitoriaus ar šio išradimo farmacinės kompozicijos kiekis. Tikėtina, kad, baigus gydymą, pacientas pasveiks nuo bet kokio išeminio galvos smegenų pažeidimo, susijusio su galvos smegenų nervinio centro pažeidimu.

34 PAVYZDYS

Pacientui diagnozuoti aprašyti pavyzdžiuose požymiai. Tuomet pacientui gali būti įvestas efektyvus NAALADazės inhibitoriaus ar šio išradimo farmacinės kompozicijos kiekis intraveniniu, intramuskuliniu, intraventrikuliniu į galvos smegenis, rektaliniu, subkutaniniu, intranazaliniu, peroraliniu, topiniu ar polimero implantavimo būdais. Tikėtina, kad, baigus gydymą, paciento būklė pagerės.

35 PAVYZDYS

Pacientui diagnozuoti aprašyti pavyzdžiuose požymiai. Tuomet NAALADazės inhibitorius ar šio išradimo farmacinė kompozicija gali būti įvesta pacientui 100 mg/kg boliuso pavidalu, po to sekant 2 valandų 20 mg/kg/val intraveninei infuzijai. Tikėtina, kad, baigus gydymą, paciento būklė pagerės.

36 PAVYZDYS

Pacientui diagnozuotas kortikalinis pažeidimas. Tuomet pacientui gali būti įvestas efektyvus NAALADazės inhibitoriaus ar šio išradimo farmacinės kompozicijos kiekis. Tikėtina, kad, baigus gydymą, pacientas išvengs tolesnio

pažeidimo, arba jo būklė po kortikalinio pažeidimo atsistatys mažiausiai nuo 65% iki 80%.

37 PAVYZDYS

Pacientui diagnozuota išsėtinė sklerozė. Tuomet pacientui gali būti paskirtas efektyvus NAALADazės inhibitoriaus ar šio išradimo farmacinės kompozicijos kiekis. Tikėtina, kad, baigus gydymą, pacientas išvengs tolesnės demielinizacijos ar pasveiks nuo išsėtinės sklerozės.

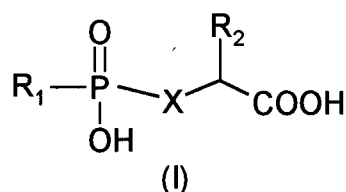
38 PAVYZDYS

Pacientui diagnozuota periferinė neuropatija, sukelta Guillain-Barre sindromo. Tuomet pacientui gali būti paskirtas efektyvus NAALADazės inhibitoriaus ar šio išradimo farmacinės kompozicijos kiekis. Tikėtina, kad, baigus gydymą, pacientas išvengs tolesnės demielinizacijos ar pasveiks nuo periferinės neuropatijos.

Savaime aišku, kad tie patys tikslai gali būti pasiekti įvairiais būdais. Šios variacijos neišeina iš išradimo idėjos ir sferos ribų, ir visos šios modifikacijos įtrauktos į toliau sekančią apibrėžtį.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Farmacinė kompozicija, susidedanti iš:
 - (i) efektyvaus glutamato anomalijos gydymui ar poveikiui į neuronų aktyvumą gyvūnuose NAALADazės inhibitoriaus kiekio; ir
 - (ii) farmaciškai tinkamo nešiklio.
2. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad turi dar mažiausiai vieną papildomą terapinį agentą.
3. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad NAALADazės inhibitorius yra parinktas iš grupės, susidedančios iš gauto iš glutamato hidroksifosfinilo darinio, rūgščiojo peptido analogo, struktūriškai apriboto glutamato imitatoriaus ar jų mišinių.
4. Farmacinė kompozicija pagal 3 punktą, besiskirianti tuo, kad NAALADazės inhibitorius yra rūgščiojo peptido analogas, parinktas iš grupės, susidedančios iš Asp-Glu, Glu-Glu, Gly-Glu, γ -Glu-Glu ir Glu-Glu-Glu.
5. Farmacinė kompozicija pagal 3 punktą, besiskirianti tuo, kad NAALADazės inhibitorius yra gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys, turintis I formulę:



arba farmaciškai tinkama druska ar jos hidratas, kuriame:

R_1 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, $\text{C}_1\text{-C}_9$ tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilo, $\text{C}_2\text{-C}_9$ tiesiosios ar šakotosios grandinės alkenilo, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cikloalkilo, $\text{C}_5\text{-C}_7$ cikloalkenilo ir Ar, kur šis R_1 yra nepakeistas arba pakeistas karboksigrupe, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cikloalkilu, $\text{C}_5\text{-C}_7$ cikloalkenilu, halogenu, hidroksigrupe, nitrogrupe, trifluormetilu, $\text{C}_1\text{-C}_6$ tiesiosios arba

šakotosios grandinės alkilu, C_2-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilu, C_1-C_9 alkoksigrupe, C_2-C_9 alkeniloksigrupe, fenoksigrupe, benziloksigrupe, amino grupė, Ar ar jų mišiniais;

X yra CR_3R_4 , O arba NR_1 ;

R_3 ir R_4 yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš vandenilio, C_1-C_6 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilo, C_2-C_6 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkenilo, C_3-C_8 cikloalkilo, C_5-C_7 cikloalkenilo, Ar, halogeno ir jų mišinių;

R_2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, C_1-C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilo, C_2-C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkenilo, C_3-C_8 cikloalkilo, C_5-C_7 cikloalkenilo ir Ar, kur šis R_2 yra nepakeistas arba pakeistas karboksigrupe, C_3-C_8 cikloalkilu, C_5-C_7 cikloalkenilu, halogenu, hidroksigrupe, nitrogrupe, trifluormetilu, C_1-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C_2-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilu, C_1-C_6 alkoksigrupe, C_2-C_6 alkenoksigrupe, fenoksigrupe, benziloksigrupe, aminogrupė, Ar ar jų mišiniais;

Ar yra parinktas iš grupės, susidedančios iš 1-naftilo, 2-naftilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 2-furilo, 3-furilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, benzilo ir fenilo, kur šis Ar yra nepakeistas arba pakeistas halogenu, hidroksigrupe, nitrogrupe, trifluormetilu, C_1-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C_2-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilu, C_1-C_6 alkoksigrupe, C_2-C_6 alkeniloksigrupe, fenoksigrupe, benziloksigrupe, aminogrupė ar jų mišiniais.

6. Farmacinė kompozicija pagal 5 punktą, besiskirianti tuo, kad X yra CH_2 .
7. Farmacinė kompozicija pagal 6 punktą, besiskirianti tuo, kad R_2 yra pakeistas karboksigrupe.
8. Farmacinė kompozicija pagal 7 punktą, besiskirianti tuo, kad:

R_1 yra vandenilis, C_1-C_4 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilas, C_2-C_4 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilas, C_3-C_8 cikloalkilas, C_5-C_7

cikloalkenilas, benzilas ar fenilas, kur šis R_1 yra nepakeistas arba pakeistas karboksigrupe, C_3-C_8 cikloalkilu, C_5-C_7 cikloalkenilu, halogenu, hidroksigrupe, nitrogrupe, trifluormetilu, C_1-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C_2-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilu, C_1-C_4 alkoksigrupe, C_2-C_4 alkeniloksigrupe, fenoksigrupe, benziloksigrupe, aminogrupe, benzilu, fenilu ar jų mišiniais; ir

R_2 yra C_1-C_2 alkilas.

9. Farmacinė kompozicija pagal 8 punktą, besiskirianti tuo, kad gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštis;
 2-(fosfonometil)gintaro rūgštis;
 2-[[2-(karboksietil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[etilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[propilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[butilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[cikloheksilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[cikloheksil]metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[fenilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[benzilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[fenilmetil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[feniletil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[fenilpropil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[fenilbutil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[4-metilbenzil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[4-fluorbenzil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[2-fluorbenzil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[pentafluorbenzil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[metoksibenil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[2,3,4-trimetoksifenil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[fenilprop-2-enil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[[[(2-fluorbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(hidroksi)fenilmetil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(3-metilbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(4-fluorfenil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(3-trifluormetilbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis; ir
 farmaciškai tinkamų druskų ir jų hidratų.

10. Farmacinė kompozicija pagal 9 punktą, besiskirianti tuo, kad gautas iš
 glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštis;
 2-(fosfonometil)gintaro rūgštis;
 2-[[[(2-karboksietil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[(benzilhidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[(fenilhidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(hidroksi)fenilmetil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[(butilhidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(3-metilbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[(3-fenilpropil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(4-fluorfenil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[(metilhidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[(feniletilhidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(4-metilbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(4-fluorbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(4-metoksibenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(3-trifluormetilbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(2-fluorbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(pentafluorbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(fenilprop-2-enil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(aminometil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(aminoetil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(aminopropil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis; ir
 farmaciškai tinkamų druskų ir jų hidratų.

11. Farmacinė kompozicija pagal 10 punktą, besiskirianti tuo, kad gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštis arba farmaciškai tinkama druska ar jos hidratas.

12. Farmacinė kompozicija pagal 7 punktą, besiskirianti tuo, kad:

R_1 yra vandenilis, C_1 - C_4 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilas, C_2 - C_4 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilas, C_3 - C_8 cikloalkilas, C_5 - C_7 cikloalkenilas, benzilas ar fenilas, kur šis R_1 yra nepakeistas arba pakeistas karboksigrupe, C_3 - C_8 cikloalkilu, C_5 - C_7 cikloalkenilu, halogenu, hidroksigrupe, nitrogrupe, trifluormetilu, C_1 - C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C_2 - C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilu, C_1 - C_4 alkoksigrupe, C_2 - C_4 alkeniloksigrupe, fenoksigrupe, benziloksigrupe, aminogrupe, benzilu, fenilu ar jų mišiniais; ir

R_2 yra C_3 - C_9 alkilas.

13. Farmacinė kompozicija pagal 12 punktą, besiskirianti tuo, kad gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

2-[(metilhidroksifosfinil)metil]heksandikarboksirūgštis;
2-[(benzilhidroksifosfinil)metil]heksandikarboksirūgštis;
2-[(metilhidroksifosfinil)metil]heptandikarboksirūgštis;
2-[(benzilhidroksifosfinil)metil]heptandikarboksirūgštis;
2-[(metilhidroksifosfinil)metil]oktandikarboksirūgštis;
2-[(benzilhidroksifosfinil)metil]oktandikarboksirūgštis;
2-[(metilhidroksifosfinil)metil]nonadikarboksirūgštis;
2-[(metil hidroksifosfinil)metil]nonadikarboksirūgštis;
2-[(metil hidroksifosfinil)metil]dekandikarboksirūgštis;
2-[(benzilhidroksifosfinil)metil]dekandikarboksirūgštis; ir
farmaciškai tinkamų druskų ir jų hidratų.

14. Farmacinė kompozicija pagal 7 punktą, besiskirianti tuo, kad R_1 yra 2-indolilas, 3-indolilas, 4-indolilas, 2-furilas, 3-furilas, tetrahidrofuranilas,

tetrahidropiranas, 2-tienilas, 3-tienilas, 2-piridilas, 3-piridilas, 4-piridilas ar C₁-C₄ tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilas, pakeistas 2-indolilu, 3-indolilu, 4-indolilu, 2-furilu, 3-furilu, tetrahidrofuranilu, 2-tienilu, 3-tienilu, 2-piridilu, 3-piridilu ar 4-piridilu.

15. Farmacinė kompozicija pagal 14 punktą, besiskirianti tuo, kad gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

2-[[(2-piridil) metilhidroksifosfinil] metil] pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-piridil) metilhidroksifosfinil] metil] pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(4-piridil) metilhidroksifosfinil] metil] pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-piridil) etilhidroksifosfinil] metil] pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-piridil) propilhidroksifosfinil] metil] pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(tetrahidrofuranil) metilhidroksifosfinil] metil] pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(tetrahidrofuranil) etilhidroksifosfinil] metil] pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(tetrahidrofuranil) propilhidroksifosfinil] metil] pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-tetrahidropiranil) hidroksifosfinil] metil] pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-tetrahidropiranil) hidroksifosfinil] metil] pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(4-tetrahidropiranil) hidroksifosfinil] metil] pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-indolil) metilhidroksifosfinil] metil] pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-indolil) metilhidroksifosfinil] metil] pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(4-indolil) metilhidroksifosfinil] metil] pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-indolil) etilhidroksifosfinil] metil] pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-indolil) propilhidroksifosfinil] metil] pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-tienil) metilhidroksifosfinil] metil] pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-tienil) metilhidroksifosfinil] metil] pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(4-tienil) metilhidroksifosfinil] metil] pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-tienil) etilhidroksifosfinil] metil] pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-tienil) propilhidroksifosfinil] metil] pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-piridil) hidroksifosfinil] metil] pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-piridil) hidroksifosfinil] metil] pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(4-piridil) hidroksifosfinil] metil] pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(tetrahidrofuranil) hidroksifosfinil] metil] pentandikarboksirūgštis;

2-[[(2-indolil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-indolil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(4-indolil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-tienil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-tienil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(4-tienil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis; ir
 farmaciškai tinkamų druskų ir jų hidratų.

16. Farmacinė kompozicija pagal 7 punktą, besiskirianti tuo, kad R_1 yra 1-naftilas, 2-naftilas ar C_1 - C_4 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilas, pakeistas 1-naftilu ar 2-naftilu.

17. Farmacinė kompozicija pagal 14 punktą, besiskirianti tuo, kad gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

2-[[(1-naftil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-naftil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(1-naftil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-naftil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(1-naftil)etilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-naftil)etilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(1-naftil)propilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-naftil)propilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(1-naftil)butilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-naftil)butilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis; ir
 farmaciškai tinkamų druskų ir jų hidratų.

18. Farmacinė kompozicija pagal 6 punktą, besiskirianti tuo, kad:

R_2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, C_1 - C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilo, C_2 - C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkenilo, C_3 - C_8 cikloalkilo, C_5 - C_7 cikloalkenilo, benzilo ir fenilo, kur šis R_2 yra nepakeistas arba pakeistas C_3 - C_8 cikloalkilu, C_5 - C_7 cikloalkenilu, C_1 - C_6

tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C₂-C₆ tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilu, C₁-C₄ alkoksigrupe, fenilu ar jų mišiniais.

19. Farmacinė kompozicija pagal 18 punktą, besiskirianti tuo, kad:

R₁ yra vandenilis, C₁-C₄ tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilas, C₂-C₄ tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilas, C₃-C₈ cikloalkilas, C₅-C₇ cikloalkenilas, benzilas ar fenilas, kur šis R₁ yra nepakeistas arba pakeistas karboksigrupe, C₃-C₈ cikloalkilu, C₅-C₇ cikloalkenilu, halogenu, hidroksigrupe, nitrogrupe, trifluormetilu, C₁-C₆ tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C₂-C₆ tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilu, C₁-C₄ alkoksigrupe, C₂-C₄ alkeniloksigrupe, fenoksigrupe, benziloksigrupe, aminogrupė, benzilu, fenilu ar jų mišiniais.

20. Farmacinė kompozicija pagal 19 punktą, besiskirianti tuo, kad gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

- 3-(metilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(etilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(propilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(butilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(cikloheksilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-((cikloheksil)metilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(fenilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(feniletilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(fenilpropilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(fenilbutilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-((2,3,4-trimetoksifenil)-3-hidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(fenilprop-2-enilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-etilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-propilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-butilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-cikloheksilpropano rūgštis;

3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(cikloheksil)metilpropano rūgštis;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-benzilpropano rūgštis;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-feniletilpropano rūgštis;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-fenilpropilpropano rūgštis;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-fenilbutilpropano rūgštis;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(2,3,4-trimetoksifenil)-propano rūgštis;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-fenilprop-2-enilpropano rūgštis; ir
farmaciškai tinkamų druskų ir jų hidratų.

21. Farmacinė kompozicija pagal 6 punktą, besiskirianti tuo, kad mažiausiai vienas iš R_1 ir R_2 yra 2-indolilas, 3-indolilas, 4-indolilas, 2-furilas, 3-furilas, tetrahidrofuranilas, tetrahidropiranilas, 2-tienilas, 3-tienilas, 2-piridilas, 3-piridilas, 4-piridilas ar C_1 - C_4 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilas, pakeistas 2-indolilu, 3-indolilu, 4-indolilu, 2-furilu, 3-furilu, tetrahidrofuranilu, 2-tienilu, 3-tienilu, 2-piridilu, 3-piridilu ar 4-piridilu.

22. Farmacinė kompozicija pagal 19 punktą, besiskirianti tuo, kad gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

3-[(2-piridil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
3-[(3-piridil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
3-[(4-piridil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
3-[(3-piridil)etilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
3-[(3-piridil)propilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
3-[(tetrahidrofuranil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
3-[(tetrahidrofuranil)etilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
3-[(tetrahidrofuranil)propilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
3-[(2-indolil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
3-[(3-indolil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
3-[(4-indolil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
3-[(3-indolil)etilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
3-[(3-indolil)propilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;

3-[(2-tienil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
 3-[(3-tienil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
 3-[(4-tienil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
 3-[(3-tienil)etilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
 3-[(3-tienil)propilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(2-piridil)metilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-piridil)metilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(4-piridil)metilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-piridil)etilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-piridil)propilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(tetrahidrofuranil)metilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(tetrahidrofuranil)etilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(tetrahidrofuranil)propilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(2-indolil)metilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-indolil)metilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(4-indolil)metilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-indolil)etilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-indolil)propilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(2-tienil)metilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-tienil)metilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(4-tienil)metilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-tienil)etilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-tienil)propilpropano rūgštis; ir
 farmaciškai tinkamų druskų ir jų hidratų.

23. Farmacinė kompozicija pagal 18 punktą, besiskirianti tuo, kad R_1 yra 1-naftilas, 2-naftilas arba C_1 - C_4 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilas, pakeistas 1-naftilu ar 2-naftilu.

24. Farmacinė kompozicija pagal 23 punktą, besiskirianti tuo, kad gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:
 3-((1-naftil)hidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;

3-((2-naftil)hidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
3-((1-naftil)metilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
3-((2-naftil)metilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
3-((1-naftil)etilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
3-((2-naftil)etilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
3-((1-naftil)propilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
3-((2-naftil)propilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
3-((1-naftil)butilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
3-((2-naftil)butilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis; ir
farmaciškai tinkamų druskų ir jų hidratų.

25. Farmacinė kompozicija pagal 5 punktą, besiskirianti tuo, kad X yra O.

26. Farmacinė kompozicija pagal 25 punktą, besiskirianti tuo, kad R₂ yra pakeistas karboksigrupe.

27. Farmacinė kompozicija pagal 26 punktą, besiskirianti tuo, kad gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

2-[[metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
2-[[etilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
2-[[propilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
2-[[butilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
2-[[cikloheksilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
2-[[cikloheksil]metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
2-[[fenilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
2-[[feniletilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
2-[[fenilpropilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
2-[[fenilbutilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
2-[[4-metilbenzil]hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
2-[[4-fluorbenzil]hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
2-[[2-fluorbenzil]hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;

2-[[(pentafluorbenzil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[(metoksibenzil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[(2,3,4-trimetoksifenil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[(1-naftil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[(2-naftil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[(1-naftil)metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[(2-naftil)metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[(1-naftil)etilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[(2-naftil)etilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[(1-naftil)propilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[(2-naftil)propilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[(1-naftil)butilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[(2-naftil)butilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[(fenilprop-2-enil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[((hidroksi)fenilmetil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[(3-metilbenzil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[(4-fluorfenil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[(2-fluorbenzil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-(fosfono)oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[(3-trifluormetilbenzil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[(metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
 2-[[(etilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
 2-[[(propilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
 2-[[(butilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
 2-[[(cikloheksilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
 2-[[(cikloheksil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
 2-[[(fenilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
 2-[[(feniletilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
 2-[[(fenilpropilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
 2-[[(fenilbutilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;

2-[[2,3,4-trimetoksifenil]-3-hidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[1-naftil]hidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[2-naftil]hidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[1-naftil]metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[2-naftil]metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[1-naftil]etilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[2-naftil]etilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[1-naftil]propilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[2-naftil]propilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[1-naftil]butilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[2-naftil]butilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[fenilprop-2-enil]hidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[(metilhidroksifosfinil)oksi]heksandikarboksirūgšties;
2-[(benzilhidroksifosfinil)oksi]heksandikarboksirūgšties;
2-[(metilhidroksifosfinil)oksi]heptandikarboksirūgšties;
2-[(benzilhidroksifosfinil)oksi]heptandikarboksirūgšties;
2-[(metilhidroksifosfinil)oksi]oktandikarboksirūgšties;
2-[(benzilhidroksifosfinil)oksi]oktandikarboksirūgšties;
2-[(metilhidroksifosfinil)oksi]nonandikarboksirūgšties;
2-[(benzilhidroksifosfinil)oksi]nonandikarboksirūgšties;
2-[(metilhidroksifosfinil)oksi]dekandikarboksirūgšties;
2-[(benzilhidroksifosfinil)oksi]dekandikarboksirūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-metiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-etiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-propiletiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-butiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-cikloheksiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(cikloheksil)metiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-benziletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-fenilpropiletano rūgšties;

2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-fenilbutiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2,3,4-trimetoksifenil)etano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(1-naftil)etano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2-naftil)etano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(1-naftil)metiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2-naftil)metiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(1-naftil)etiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2-naftil)etiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(1-naftil)propiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2-naftil)propiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(1-naftil)butiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2-naftil)butiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-fenilprop-2-eniletano rūgšties;
2-[(2-piridil)metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[(3-piridil)metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[(4-piridil)metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[(3-piridil)etilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[(3-piridil)propilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[(tertrahidrofuranil)metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[(tertrahidrofuranil)etilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[(tertrahidrofuranil)propilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[(2-indolil)metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[(3-indolil)metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[(4-indolil)metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[(3-indolil)etilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[(3-indolil)propilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[(2-tienil)metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[(3-tienil)metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[(4-tienil)metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[(3-tienil)etilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[(3-tienil)propilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties; ir
farmaciškai tinkamų druskų ir jų hidratų.

28. Farmacinė kompozicija pagal 25 punktą, besiskirianti tuo, kad:

R_2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, C_1 - C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilo, C_2 - C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkenilo, C_3 - C_8 cikloalkilo, C_5 - C_7 cikloalkenilo, benzilo ir fenilo, kur šis R_2 yra nepakeistas arba pakeistas C_3 - C_8 cikloalkilu, C_5 - C_7 cikloalkenilu, C_1 - C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C_2 - C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilu, C_1 - C_4 alkoksigrupe, fenilu ar jų mišiniais.

29. Farmacinė kompozicija pagal 28 punktą, besiskirianti tuo, kad gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

- 2-[[(2-piridil) metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[(3-piridil) metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[(4-piridil) metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[(3-piridil) etilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[(3-piridil) propilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[(tertrahidrofuranil) metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[(tertrahidrofuranil) etilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[(tertrahidrofuranil) propilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[(2-indolil) metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[(3-indolil) metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[(4-indolil) metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[(3-indolil) etilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[(3-indolil) propilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[(2-tienil) metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[(3-tienil) metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[(4-tienil) metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[(3-tienil) etilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[(3-tienil) propilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2-piridil) metiletano rūgštis;
- 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(3-piridil) metiletano rūgštis;
- 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(4-piridil) metiletano rūgštis;
- 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(3-piridil) etiletano rūgštis;

2-[[(benzilhidroksifosfinil)oksi]-2-(3-piridil)propiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil)oksi]-2-(tetrahidrofuranil)metiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil)oksi]-2-(tetrahidrofuranil)etiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil)oksi]-2-(tetrahidrofuranil)propiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil)oksi]-2-(2-indolil)metiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil)oksi]-2-(3-indolil)metiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil)oksi]-2-(4-indolil)metiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil)oksi]-2-(3-indolil)etiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil)oksi]-2-(3-indolil)propiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil)oksi]-2-(2-tienil)metiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil)oksi]-2-(3-tienil)metiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil)oksi]-2-(4-tienil)metiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil)oksi]-2-(3-tienil)etiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil)oksi]-2-(3-tienil)propiletano rūgštis; ir
 farmaciškai tinkamų druskų ir jų mišinių.

30. Farmacinė kompozicija pagal 5 punktą, besiskirianti tuo, kad X yra NR₁.

31. Farmacinė kompozicija pagal 30 punktą, besiskirianti tuo, kad R₂ yra pakeistas karboksigrupe.

32. Farmacinė kompozicija pagal 31 punktą, besiskirianti tuo, kad gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

2-[[metilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[etilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[propilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[butilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[cikloheksilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(cikloheksil)metilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[fenilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[feniletilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;

2-[[fenilpropilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[fenilbutilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[4-(4-metilbenzil)hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[4-(4-fluorbenzil)hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[2-(2-fluorbenzil)hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[pentafluorbenzil]hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[metoksibenzil]hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[2,3,4-trimetoksifenil]hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[1-naftil]hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[2-naftil]hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[1-naftil]metilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[2-naftil]metilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[1-naftil]etilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[2-naftil]etilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[1-naftil]propilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[2-naftil]propilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[1-naftil]butilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[2-naftil]butilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[fenilprop-2-enil]hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[2-(2-fluorbenzil)hidroksifosfinil]amino]-2-pentandikarboksirūgšties;
 2-[[hidroksi]fenilmetil]hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[3-metilbenzil]hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[4-fluorfenil]hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[fosfono]amino]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[3-(3-trifluormetilbenzil)hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[metilhidroksifosfinil]amino]heksandikarboksirūgšties;
 2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]heksandikarboksirūgšties;
 2-[[metilhidroksifosfinil]amino]heptandikarboksirūgšties;
 2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]heptandikarboksirūgšties;
 2-[[metilhidroksifosfinil]amino]oktandikarboksirūgšties;
 2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]oktandikarboksirūgšties;

2-[(metilhidroksifosfinil)amino]nonandikarboksirūgštis;
 2-[(benzilhidroksifosfinil)amino]nonandikarboksirūgštis;
 2-[(metilhidroksifosfinil)amino]dekandikarboksirūgštis;
 2-[(benzilhidroksifosfinil)amino]dekandikarboksirūgštis;
 3-[(2-piridil)metilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
 3-[(3-piridil)metilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
 3-[(4-piridil)metilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
 3-[(3-piridil)etilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
 3-[(3-piridil)propilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
 3-[(tetrahidrofuranil)metilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
 3-[(tetrahidrofuranil)etilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
 3-[(tetrahidrofuranil)propilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
 3-[(2-indolil)metilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
 3-[(3-indolil)metilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
 3-[(4-indolil)metilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
 3-[(3-indolil)etilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
 3-[(3-indolil)propilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
 3-[(2-tienil)metilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
 3-[(3-tienil)metilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
 3-[(4-tienil)metilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
 3-[(3-tienil)etilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis;
 3-[(3-tienil)propilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgštis; ir
 farmaciškai tinkamų druskų ir jų mišinių.

33. Farmacinė kompozicija pagal 30 punktą, besiskirianti tuo, kad R_2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, C_1-C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilo, C_2-C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkenilo, C_3-C_8 cikloalkilo, C_5-C_7 cikloalkenilo, benzilo ir fenilo, kur šis R_2 yra nepakeistas arba pakeistas C_3-C_8 cikloalkilu, C_5-C_7 cikloalkenilu, C_1-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C_2-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilu, C_1-C_4 alkoksigrupe, fenilu ar jų mišiniais.

34. Farmacinė kompozicija pagal 31 punktą, besiskirianti tuo, kad gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

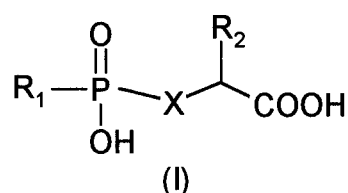
- 2-[[metilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[etilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[propilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[butilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[cikloheksil]hidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[cikloheksil]metilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[fenilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[feniletilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[fenilpropilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[fenilbutilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[2,3,4-trimetoksifenil]-3-hidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[1-naftil]hidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[2-naftil]hidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[1-naftil]metilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[2-naftil]metilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[1-naftil]etilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[2-naftil]etilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[1-naftil]propilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[2-naftil]propilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[1-naftil]butilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[2-naftil]butilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[fenilprop-2-enilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
- 2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-metiletano rūgštis;
- 2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-etiletano rūgštis;
- 2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-propiletano rūgštis;
- 2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-butiletano rūgštis;
- 2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-cikloheksiletano rūgštis;
- 2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(cikloheksil)metiletano rūgštis;
- 2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;

2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-benziletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-fenilpropiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-fenilbutiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(2,3,4-trimetoksifenil)etano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(1-naftil)etano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(2-naftil)etano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(1-naftil)metiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(2-naftil)metiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(1-naftil)etiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(2-naftil)etiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(1-naftil)propiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(2-naftil)propiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(1-naftil)butiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(2-naftil)butiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-fenolprop-2-eniletano rūgšties;
2-[(2-piridil)metilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[(3-piridil)metilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[(4-piridil)metilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[(3-piridil)etilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[(3-piridil)propilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[(tetrahidrofuranil)metilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[(tetrahidrofuranil)etilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[(tetrahidrofuranil)propilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[(2-indolil)metilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[(3-indolil)metilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[(4-indolil)metilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[(3-indolil)etilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[(3-indolil)propilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[(2-tienil)metilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[(3-tienil)metilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;
2-[(4-tienil)metilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgšties;

2-[[(3-tienil)etilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(3-tienil)propilhidroksifosfinil]amino]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(2-piridil)metiletano rūgštis;
 2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(3-piridil)metiletano rūgštis;
 2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(4-piridil)metiletano rūgštis;
 2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(3-piridil)etiletano rūgštis;
 2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(3-piridil)propiletano rūgštis;
 2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(tetrahidrofuranil)metiletano rūgštis;
 2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(tetrahidrofuranil)etiletano rūgštis;
 2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(tetrahidrofuranil)propiletano rūgštis;
 2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(2-indolil)metiletano rūgštis;
 2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(3-indolil)metiletano rūgštis;
 2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(4-indolil)metiletano rūgštis;
 2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(3-indolil)etiletano rūgštis;
 2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(3-indolil)propiletano rūgštis;
 2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(2-tienil)metiletano rūgštis;
 2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(3-tienil)metiletano rūgštis;
 2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(4-tienil)metiletano rūgštis;
 2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(3-tienil)etiletano rūgštis;
 2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]-2-(3-tienil)propiletano rūgštis; ir
 farmaciškai tinkamų druskų ir jų mišinių.

35. NAALADazės inhibitoriaus panaudojimas farmacinės kompozicijos, skirtos glutamato anomalijos gydymui gyvūnuose, paruošimui.
36. Panaudojimas pagal 35 punktą, besiskiriantis tuo, kad glutamato anomalija yra parinkta iš grupės, susidedančios iš epilepsijos, apopleksijos, Alzheimerio ligos, Parkinsono ligos, lateralinės amiotrofinės sklerozės (ALS), Hantingtono ligos, šizofrenijos, chroniško skausmo, išemijos, periferinės neuropatijos, trauminio gavos smegenų sužalojimo ir fizinio stuburo smegenų pažeidimo.

37. Panaudojimas pagal 36 punktą, besiskiriantis tuo, kad glutamato anomalija yra apopleksija.
38. Panaudojimas pagal 36 punktą, besiskiriantis tuo, kad glutamato anomalija yra Parkinsono liga.
39. Panaudojimas pagal 36 punktą, besiskiriantis tuo, kad glutamato anomalija yra lateralinė amiotrofinė sklerozė (ALS).
40. Panaudojimas pagal 36 punktą, besiskiriantis tuo, kad glutamato anomalija yra išeminis stuburo smegenų pažeidimas.
41. Panaudojimas pagal 35 punktą, besiskiriantis tuo, kad įveda NAALADazės inhibitorių kartu su mažiausiai vienu papildomu terapiniu agentu.
42. Panaudojimas pagal 35 punktą, besiskiriantis tuo, kad NAALADazės inhibitorius yra gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys, rūgščiojo peptido analogas ar jų mišinys.
43. Panaudojimas pagal 42 punktą, besiskiriantis tuo, kad NAALADazės inhibitorius yra rūgščiojo peptido analogas, parinktas iš grupės, susidedančios iš Asp-Glu, Glu-Glu, Gly-Glu, γ -Glu-Glu ir Glu-Glu-Glu.
44. NAALADazės inhibitoriaus panaudojimas farmacinės kompozicijos, skirtos glutamato anomalijos gydymui gyvūnuose, paruošimui, besiskiriantis tuo, kad NAALADazės inhibitorius yra glutamato hidroksifosfinilo darinys, turintis I formulę:



arba farmaciškai tinkama druska ar jos hidratas, kuriame:

R_1 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, C_1-C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilo, C_2-C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkenilo, C_3-C_8 cikloalkilo, C_5-C_7 cikloalkenilo ir Ar, kur šis R_1 yra nepakeistas arba pakeistas karboksigrupe, C_3-C_8 cikloalkilu, C_5-C_7 cikloalkenilu, halogenu, hidroksigrupe, nitrogrupe, trifluormetilu, C_1-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C_2-C_6 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkenilu, C_1-C_9 alkoksigrupe, C_2-C_9 alkeniloksigrupe, fenoksigrupe, benziloksigrupe, amino grupe, Ar ar jų mišiniais;

X yra CR_3R_4 , O arba NR_1 ;

R_3 ir R_4 yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš vandenilio, C_1-C_6 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilo, C_2-C_6 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkenilo, C_3-C_8 cikloalkilo, C_5-C_7 cikloalkenilo, Ar, halogeno ir jų mišinių;

R_2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, C_1-C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilo, C_2-C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkenilo, C_3-C_8 cikloalkilo, C_5-C_7 cikloalkenilo ir Ar, kur šis R_2 yra nepakeistas arba pakeistas karboksigrupe, C_3-C_8 cikloalkilu, C_5-C_7 cikloalkenilu, halogenu, hidroksigrupe, nitrogrupe, trifluormetilu, C_1-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C_2-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilu, C_1-C_6 alkoksigrupe, C_2-C_6 alkenoksigrupe, fenoksigrupe, benziloksigrupe, aminogrupė, Ar ar jų mišiniais;

Ar yra parinktas iš grupės, susidedančios iš 1-naftilo, 2-naftilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 2-furilo, 3-furilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, benzilo ir fenilo, kur šis Ar yra nepakeistas arba pakeistas halogenu, hidroksigrupe, nitrogrupe, trifluormetilu, C_1-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C_2-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilu, C_1-C_6 alkoksigrupe, C_2-C_6 alkeniloksigrupe, fenoksigrupe, benziloksigrupe, aminogrupė ar jų mišiniais.

45. Panaudojimas pagal 44 punktą, besiskiriantis tuo, kad X yra CH_2 .

46. Panaudojimas pagal 45 punktą, besiskiriantis tuo, kad R_2 yra pakeistas karboksigrupe.

47. Panaudojimas pagal 46 punktą, besiskiriantis tuo, kad:

R_1 yra vandenilis, C_1 - C_4 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilas, C_2 - C_4 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilas, C_3 - C_8 cikloalkilas, C_5 - C_7 cikloalkenilas, benzilas ar fenilas, kur šis R_1 yra nepakeistas arba pakeistas karboksigrupe, C_3 - C_8 cikloalkilu, C_5 - C_7 cikloalkenilu, halogenu, hidroksigrupe, nitrogrupe, trifluormetilu, C_1 - C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C_2 - C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilu, C_1 - C_4 alkoksigrupe, C_2 - C_4 alkeniloksigrupe, fenoksigrupe, benziloksigrupe, aminogrupė, benzilu, fenilu ar jų mišiniais; ir

R_2 yra C_1 - C_2 alkilas.

48. Panaudojimas pagal 47 punktą, besiskiriantis tuo, kad gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštis;

2-(fosfonometil)gintaro rūgštis;

2-[[2-karboksietil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[[metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[[etilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[[propilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[[butilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[[cikloheksilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[[cikloheksil]metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[[fenilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[[benzilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[[fenilmetil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[[feniletil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[[fenilpropil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[[fenilbutil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[[4-metilbenzil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[[(4-fluorbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-fluorbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(pentafluorbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(metoksibenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2,3,4-trimetoksifenil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(fenilprop-2-enil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-fluorbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[((hidroksi)fenilmetil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-metilbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(4-fluorfenil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-trifluormetilbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis; ir
 farmaciškai tinkamų druskų ir jų hidratų.

49. Panaudojimas pagal 48 punktą, besiskiriantis tuo, kad gautas iš
 glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštis;
 2-(fosfonometil)gintaro rūgštis;
 2-[[(2-karboksietil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(fenilhidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[((hidroksi)fenilmetil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(butilhidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-metilbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-fenilpropil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(4-fluorfenil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(metilhidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(feniletilhidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(4-metilbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(4-fluorbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(4-metoksibenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-trifluormetilbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-fluorbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[[[(pentafluorbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(fenilprop-2-enil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(aminometil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(aminoetil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(aminopropil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis; ir
 farmaciškai tinkamų druskų ir jų hidratų.

50. Panaudojimas pagal 49 punktą, besiskiriantis tuo, kad gautas iš
 glutamato hidroksifosfinilo darinys yra 2-
 (fosfonometil)pentandikarboksirūgštis ar farmaciškai tinkama druska arba jų
 mišinys.

51. Panaudojimas pagal 46 punktą, besiskiriantis tuo, kad:

R_1 yra vandenilis, C_1 - C_4 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilas, C_2 - C_4
 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilas, C_3 - C_8 cikloalkilas, C_5 - C_7
 cikloalkenilas, benzilas ar fenilas, kur šis R_1 yra nepakeistas arba pakeistas
 karboksigrupe, C_3 - C_8 cikloalkilu, C_5 - C_7 cikloalkenilu, halogenu,
 hidroksigrupe, nitrogrupe, trifluormetilu, C_1 - C_6 tiesiosios arba šakotosios
 grandinės alkilu, C_2 - C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilu, C_1 - C_4
 alkoksigrupe, C_2 - C_4 alkeniloksigrupe, fenoksigrupe, benziloksigrupe,
 aminogrupė, benzilu, fenilu ar jų mišiniais; ir

R_2 yra C_3 - C_9 alkilas.

52. Panaudojimas pagal 51 punktą, besiskiriantis tuo, kad gautas iš
 glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

2-[(metilhidroksifosfinil]metil]heksandikarboksirūgštis;
 2-[(benzilhidroksifosfinil]metil]heksandikarboksirūgštis;
 2-[(metilhidroksifosfinil]metil]heptandikarboksirūgštis;
 2-[(benzilhidroksifosfinil]metil]heptandikarboksirūgštis;
 2-[(metilhidroksifosfinil]metil]oktandikarboksirūgštis;
 2-[(benzilhidroksifosfinil]metil]oktandikarboksirūgštis;
 2-[(metilhidroksifosfinil]metil]nonadikarboksirūgštis;

2-[(metil hidroksifosfinil)metil]nonadikarboksirūgštis;
 2-[(metil hidroksifosfinil)metil]dekandikarboksirūgštis;
 2-[(benzilhidroksifosfinil)metil]dekandikarboksirūgštis; ir
 farmaciškai tinkamų druskų ir jų hidratų.

53. Panaudojimas pagal 46 punktą, besiskiriantis tuo, kad R_1 yra 2-indolilas, 3-indolilas, 4-indolilas, 2-furilas, 3-furilas, tetrahidrofuranilas, tetrahidropiranilas, 2-tienilas, 3-tienilas, 2-piridilas, 3-piridilas, 4-piridilas ar C_1 - C_4 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilas, pakeistas 2-indolilu, 3-indolilu, 4-indolilu, 2-furilu, 3-furilu, tetrahidrofuranilu, 2-tienilu, 3-tienilu, 2-piridilu, 3-piridilu ar 4-piridilu.

54. Panaudojimas pagal 53 punktą, besiskiriantis tuo, kad gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

2-[(2-piridil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[(3-piridil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[(4-piridil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[(3-piridil)etilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[(3-piridil)propilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[(tetrahidrofuranil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[(tetrahidrofuranil)etilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[(tetrahidrofuranil)propilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[(2-tetrahidropiranil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[(3-tetrahidropiranil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[(4-tetrahidropiranil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[(2-indolil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[(3-indolil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[(4-indolil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[(3-indolil)etilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[(3-indolil)propilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[(2-tienil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[(3-tienil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[[(4-tienil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-tienil)etilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-tienil)propilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-piridil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-piridil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(4-piridil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(tetrahidrofuranil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-indolil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-indolil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(4-indolil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-tienil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-tienil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(4-tienil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis; ir
 farmaciškai tinkamų druskų ir jų hidratų.

55. Panaudojimas pagal 46 punktą, besiskiriantis tuo, kad R_1 yra 1-naftilas, 2-naftilas ar C_1 - C_4 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilas, pakeistas 1-naftilu ar 2-naftilu.

56. Panaudojimas pagal 55 punktą, besiskiriantis tuo, kad gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

2-[[(1-naftil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-naftil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(1-naftil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-naftil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(1-naftil)etilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-naftil)etilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(1-naftil)propilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-naftil)propilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(1-naftil)butilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-naftil)butilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis; ir
 farmaciškai tinkamų druskų ir jų hidratų.

57. Panaudojimas pagal 45 punktą, besiskiriantis tuo, kad:

R_2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, C_1-C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilo, C_2-C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkenilo, C_3-C_8 cikloalkilo, C_5-C_7 cikloalkenilo, benzilo ir fenilo, kur šis R_2 yra nepakeistas arba pakeistas C_3-C_8 cikloalkilu, C_5-C_7 cikloalkenilu, C_1-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C_2-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilu, C_1-C_4 alkoksigrupe, fenilu ar jų mišiniais.

58. Panaudojimas pagal 57 punktą, besiskiriantis tuo, kad:

R_1 yra vandenilis, C_1-C_4 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilas, C_2-C_4 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilas, C_3-C_8 cikloalkilas, C_5-C_7 cikloalkenilas, benzilas ar fenilas, kur šis R_1 yra nepakeistas arba pakeistas karboksigrupe, C_3-C_8 cikloalkilu, C_5-C_7 cikloalkenilu, halogenu, hidroksigrupe, nitrogrupe, trifluormetilu, C_1-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C_2-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilu, C_1-C_4 alkoksigrupe, C_2-C_4 alkeniloksigrupe, fenoksigrupe, benziloksigrupe, aminogrupė, benzilu, fenilu ar jų mišiniais.

59. Panaudojimas pagal 58 punktą, besiskiriantis tuo, kad gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

- 3-(metilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(etilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(propilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(butilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(cikloheksilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-((cikloheksil)metilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(fenilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(feniletilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(fenilpropilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(fenilbutilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;

3-((2,3,4-trimetoksifenil)-3-hidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
 3-(fenilprop-2-enilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-etilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-propilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-butilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-cikloheksilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(cikloheksil)metilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-benzilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-feniletilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-fenilpropilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-fenilbutilpropano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(2,3,4-trimetoksifenil)-propano rūgštis;
 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-fenilprop-2-enilpropano rūgštis; ir
 farmaciškai tinkamų druskų ir jų hidratų.

60. Panaudojimas pagal 45 punktą, besiskiriantis tuo, kad mažiausiai vienas iš R_1 ir R_2 yra 2-indolilas, 3-indolilas, 4-indolilas, 2-furilas, 3-furilas, tetrahidrofuranilas, tetrahidropiranilas, 2-tienilas, 3-tienilas, 2-piridilas, 3-piridilas, 4-piridilas ar C_1 - C_4 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilas, pakeistas 2-indolilu, 3-indolilu, 4-indolilu, 2-furilu, 3-furilu, tetrahidrofuranilu, 2-tienilu, 3-tienilu, 2-piridilu, 3-piridilu ar 4-piridilu.

61. Panaudojimas pagal 60 punktą, besiskiriantis tuo, kad gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:
 3-[(2-piridil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
 3-[(3-piridil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
 3-[(4-piridil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
 3-[(3-piridil)etilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
 3-[(3-piridil)propilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
 3-[(tetrahidrofuranil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
 3-[(tetrahidrofuranil)etilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;

3-[(tetrahidrofuranil)propilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgšties;
3-[(2-indolil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgšties;
3-[(3-indolil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgšties;
3-[(4-indolil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgšties;
3-[(3-indolil)etilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgšties;
3-[(3-indolil)propilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgšties;
3-[(2-tienil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgšties;
3-[(3-tienil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgšties;
3-[(4-tienil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgšties;
3-[(3-tienil)etilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgšties;
3-[(3-tienil)propilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgšties;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(2-piridil)metilpropano rūgšties;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-piridil)metilpropano rūgšties;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(4-piridil)metilpropano rūgšties;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-piridil)etilpropano rūgšties;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-piridil)propilpropano rūgšties;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(tetrahidrofuranil)metilpropano rūgšties;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(tetrahidrofuranil)etilpropano rūgšties;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(tetrahidrofuranil)propilpropano rūgšties;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(2-indolil)metilpropano rūgšties;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-indolil)metilpropano rūgšties;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(4-indolil)metilpropano rūgšties;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-indolil)etilpropano rūgšties;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-indolil)propilpropano rūgšties;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(2-tienil)metilpropano rūgšties;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-tienil)metilpropano rūgšties;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(4-tienil)metilpropano rūgšties;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-tienil)etilpropano rūgšties;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-tienil)propilpropano rūgšties; ir
farmaciškai tinkamų druskų ir jų hidratų.

62. Panaudojimas pagal 57 punktą, besiskiriantis tuo, kad R_1 yra 1-naftilas, 2-naftilas ar C_1 - C_4 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilas, pakeistas 1-naftilu ar 2-naftilu.
63. Panaudojimas pagal 62 punktą, besiskiriantis tuo, kad gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:
- 3-((1-naftil)hidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
 - 3-((2-naftil)hidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
 - 3-((1-naftil)metilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
 - 3-((2-naftil)metilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
 - 3-((1-naftil)etilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
 - 3-((2-naftil)etilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
 - 3-((1-naftil)propilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
 - 3-((2-naftil)propilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
 - 3-((1-naftil)butilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
 - 3-((2-naftil)butilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis; ir
- farmaciškai tinkamų druskų ir jų hidratų.
64. Panaudojimas pagal 44 punktą, besiskiriantis tuo, kad X yra O.
65. Panaudojimas pagal 64 punktą, besiskiriantis tuo, kad R_2 yra pakeistas karboksigrupe.
66. Panaudojimas pagal 65 punktą, besiskiriantis tuo, kad gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:
- 2-[[metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 - 2-[[etilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 - 2-[[propilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 - 2-[[butilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 - 2-[[cikloheksilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 - 2-[[cikloheksil]metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 - 2-[[fenilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;

2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[feniletilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[fenilpropilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[fenilbutilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[4-metilbenzil]hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[4-fluorbenzil]hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[2-fluorbenzil]hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[pentafluorbenzil]hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[metoksibenzil]hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[2,3,4-trimetoksifenil]hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[1-naftil]hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[2-naftil]hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[1-naftil]metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[2-naftil]metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[1-naftil]etilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[2-naftil]etilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[1-naftil]propilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[2-naftil]propilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[1-naftil]butilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[2-naftil]butilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[fenilprop-2-enil]hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[((hidroksi)fenilmetil]hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[3-metilbenzil]hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[4-fluorfenil]hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[2-fluorbenzil]hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-(fosfono)oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[3-trifluormetilbenzil]hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
 2-[[etilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
 2-[[propilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
 2-[[butilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;

2-[[cikloheksilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
 2-[[[(cikloheksil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
 2-[[fenilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
 2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
 2-[[feniletilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
 2-[[fenilpropilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
 2-[[fenilbutilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
 2-[[[(2,3,4-trimetoksifenil)-3-hidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
 2-[[[(1-naftil)hidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
 2-[[[(2-naftil)hidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
 2-[[[(1-naftil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
 2-[[[(2-naftil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
 2-[[[(1-naftil)etilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
 2-[[[(2-naftil)etilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
 2-[[[(1-naftil)propilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
 2-[[[(2-naftil)propilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
 2-[[[(1-naftil)butilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
 2-[[[(2-naftil)butilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
 2-[[fenilprop-2-enilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
 2-[(metilhidroksifosfinil)oksi]heksandikarboksirūgšties;
 2-[(benzilhidroksifosfinil)oksi]heksandikarboksirūgšties;
 2-[(metilhidroksifosfinil)oksi]heptandikarboksirūgšties;
 2-[(benzilhidroksifosfinil)oksi]heptandikarboksirūgšties;
 2-[(metilhidroksifosfinil)oksi]oktandikarboksirūgšties;
 2-[(benzilhidroksifosfinil)oksi]oktandikarboksirūgšties;
 2-[(metilhidroksifosfinil)oksi]nonandikarboksirūgšties;
 2-[(benzilhidroksifosfinil)oksi]nonandikarboksirūgšties;
 2-[(metilhidroksifosfinil)oksi]dekandikarboksirūgšties;
 2-[(benzilhidroksifosfinil)oksi]dekandikarboksirūgšties;
 2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-metiletano rūgšties;
 2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-etiletano rūgšties;
 2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-propiletiletano rūgšties;

2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-butiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-cikloheksiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(cikloheksil)metiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-benziletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-fenilpropiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-fenilbutiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2,3,4-trimetoksifenil)etano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(1-naftil)etano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2-naftil)etano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(1-naftil)metiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2-naftil)metiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(1-naftil)etiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2-naftil)etiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(1-naftil)propiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2-naftil)propiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(1-naftil)butiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2-naftil)butiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-fenilprop-2-eniletano rūgšties;
2-[[2-piridil]metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[3-piridil]metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[4-piridil]metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[3-piridil]etilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[3-piridil]propilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[tertrahidrofuranil]metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[tertrahidrofuranil]etilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[tertrahidrofuranil]propilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[2-indolil]metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[3-indolil]metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[4-indolil]metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[3-indolil]etilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;

2-[[(3-indolil)propilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-tienil)metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-tienil)metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(4-tienil)metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-tienil)etilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-tienil)propilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis; ir
 farmaciškai tinkamų druskų ir jų hidratų.

67. Panaudojimas pagal 64 punktą, besiskiriantis tuo, kad:

R_2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, C_1-C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilo, C_2-C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkenilo, C_3-C_8 cikloalkilo, C_5-C_7 cikloalkenilo, benzilo ir fenilo, kur šis R_2 yra nepakeistas arba pakeistas C_3-C_8 cikloalkilu, C_5-C_7 cikloalkenilu, C_1-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C_2-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilu, C_1-C_4 alkoksigrupe, fenilu ar jų mišiniais.

68. Panaudojimas pagal 67 punktą, besiskiriantis tuo, kad gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

2-[[(2-piridil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(3-piridil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(4-piridil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(3-piridil)etilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(3-piridil)propilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(tertrahidrofuranil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(tertrahidrofuranil)etilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(tertrahidrofuranil)propilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(2-indolil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(3-indolil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(4-indolil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(3-indolil)etilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(3-indolil)propilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(2-tienil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;

2-[[(3-tienil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(4-tienil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(3-tienil)etilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(3-tienil)propilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2-piridil)metiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(3-piridil)metiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(4-piridil)metiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(3-piridil)etiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(3-piridil)propiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(tetrahidrofuranil)metiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(tetrahidrofuranil)etiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(tetrahidrofuranil)propiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2-indolil)metiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(3-indolil)metiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(4-indolil)metiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(3-indolil)etiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(3-indolil)propiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2-tienil)metiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(3-tienil)metiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(4-tienil)metiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(3-tienil)etiletano rūgštis;
 2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(3-tienil)propiletano rūgštis; ir
 farmaciškai tinkamų druskų ir jų mišinių.

69. Panaudojimas pagal 44 punktą, besiskiriantis tuo, kad X yra NR_1 .

70. Panaudojimas pagal 69 punktą, besiskiriantis tuo, kad R_2 yra pakeistas karboksigrupe.

71. Panaudojimas pagal 70 punktą, besiskiriantis tuo, kad gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

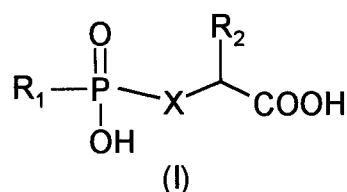
2-[[metilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;

2-[[etilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[propilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[butilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[cikloheksilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[cikloheksil]metilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[fenilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[feniletilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[fenilpropilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[fenilbutilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[4-(4-metilbenzil)hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[4-(4-fluorbenzil)hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[2-(2-fluorbenzil)hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[pentafluorbenzil]hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[metoksibenzil]hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[2,3,4-trimetoksifenil]hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[1-naftil]hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[2-naftil]hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[1-naftil]metilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[2-naftil]metilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[1-naftil]etilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[2-naftil]etilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[1-naftil]propilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[2-naftil]propilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[1-naftil]butilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[2-naftil]butilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[fenilprop-2-enil]hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[2-(2-fluorbenzil)hidroksifosfinil]amino]-2-pentandikarboksirūgšties;
2-[[hidroksi]fenilmetil]hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[3-metilbenzil]hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[4-fluorfenil]hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;

2-[[(fosfono)amino]pentandikarboksirūgšties;
 2-[[(3-trifluormetilbenzil)hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 2-[(metilhidroksifosfinil)amino]heksandikarboksirūgšties;
 2-[(benzilhidroksifosfinil)amino]heksandikarboksirūgšties;
 2-[(metilhidroksifosfinil)amino]heptandikarboksirūgšties;
 2-[(benzilhidroksifosfinil)amino]heptandikarboksirūgšties;
 2-[(metilhidroksifosfinil)amino]oktandikarboksirūgšties;
 2-[(benzilhidroksifosfinil)amino]oktandikarboksirūgšties;
 2-[(metilhidroksifosfinil)amino]nonandikarboksirūgšties;
 2-[(benzilhidroksifosfinil)amino]nonandikarboksirūgšties;
 2-[(metilhidroksifosfinil)amino]dekandikarboksirūgšties;
 2-[(benzilhidroksifosfinil)amino]dekandikarboksirūgšties;
 3-[[(2-piridil)metilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 3-[[(3-piridil)metilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 3-[[(4-piridil)metilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 3-[[(3-piridil)etilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 3-[[(3-piridil)propilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 3-[[(tetrahidrofuranil)metilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 3-[[(tetrahidrofuranil)etilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 3-[[(tetrahidrofuranil)propilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 3-[[(2-indolil)metilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 3-[[(3-indolil)metilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 3-[[(4-indolil)metilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 3-[[(3-indolil)etilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 3-[[(3-indolil)propilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 3-[[(2-tienil)metilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 3-[[(3-tienil)metilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 3-[[(4-tienil)metilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 3-[[(3-tienil)etilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
 3-[[(3-tienil)propilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties; ir
 farmaciškai tinkamų druskų ir jų mišinių.

72. NAALADazės inhibitoriaus panaudojimas farmacinės kompozicijos, skirtos poveikiui į neuronų aktyvumą gyvūnuose, paruošimui.
73. Panaudojimas pagal 72 punktą, besiskiriantis tuo, kad neuronų aktyvumas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš pažeistų neuronų stimuliavimo, neuronų regeneracijos paspartinimo, neurodegeneracijos profilaktikos ir neurologinių sutrikimų gydymas.
74. Panaudojimas pagal 73 punktą, besiskiriantis tuo, kad neurologinis sutrikimas yra parinktas iš grupės, susidedančios iš periferinės neuropatijos, sukeltos fiziniu pažeidimu ar liga, trauminio galvos smegenų sužalojimo, fizinio stuburo smegenų pažeidimo, apopleksijos, susijusios su galvos smegenų pažeidimu, demielinizacijos ligos ir neurologinio sutrikimo, susijusio su neurodegeneracija.
75. Panaudojimas pagal 74 punktą, besiskiriantis tuo, kad periferinė neuropatija yra sukelta Guillain-Barre sindromo.
76. Panaudojimas pagal 74 punktą, besiskiriantis tuo, kad demielinizacijos liga yra išsėtinė sklerozė.
77. Panaudojimas pagal 74 punktą, besiskiriantis tuo, kad susijusi su neurodegeneracija neurologinė liga yra parinkta iš grupės, susidedančios iš Alzheimerio ligos, Parkinsono ligos ir lateralinės amiotrofinės sklerozės.
78. Panaudojimas pagal 72 punktą, besiskiriantis tuo, kad įveda NAALADazės inhibitorių kartu su mažiausiai vienu papildomu terapiniu agentu.
79. Panaudojimas pagal 72 punktą, besiskiriantis tuo, kad NAALADazės inhibitorius yra gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys, rūgščiojo peptido analogas ar jų mišinys.

80. Panaudojimas pagal 79 punktą, besiskiriantis tuo, kad NAALADazės inhibitorius yra rūgščiojo peptido analogas, parinktas iš grupės, susidedančios iš Asp-Glu, Glu-Glu, Gly-Glu, γ -Glu-Glu ir Glu-Glu-Glu.
81. NAALADazės inhibitoriaus panaudojimas farmacinės kompozicijos, skirtos poveikiui į neuronų aktyvumą gyvūnuose, paruošimui, besiskiriantis tuo, kad NAALADazės inhibitorius yra gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys, turintis I formulę:



arba farmaciškai tinkama druska ar jos hidratas, kuriame:

R_1 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, C_1 - C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilo, C_2 - C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkenilo, C_3 - C_8 cikloalkilo, C_5 - C_7 cikloalkenilo ir Ar, kur šis R_1 yra nepakeistas arba pakeistas karboksigrupe, C_3 - C_8 cikloalkilu, C_5 - C_7 cikloalkenilu, halogenu, hidroksigrupe, nitrogrupe, trifluormetilu, C_1 - C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C_2 - C_6 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkenilu, C_1 - C_9 alkoksigrupe, C_2 - C_9 alkeniloksigrupe, fenoksigrupe, benziloksigrupe, amino grupe, Ar ar jų mišiniais;

X yra CR_3R_4 , O arba NR_1 ;

R_3 ir R_4 yra nepriklausomai parinkti iš grupės, susidedančios iš vandenilio, C_1 - C_6 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilo, C_2 - C_6 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkenilo, C_3 - C_8 cikloalkilo, C_5 - C_7 cikloalkenilo, Ar, halogeno ir jų mišinių;

R_2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, C_1 - C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilo, C_2 - C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkenilo, C_3 - C_8 cikloalkilo, C_5 - C_7 cikloalkenilo ir Ar, kur šis R_2 yra nepakeistas arba pakeistas karboksigrupe, C_3 - C_8 cikloalkilu, C_5 - C_7 cikloalkenilu, halogenu, hidroksigrupe, nitrogrupe, trifluormetilu, C_1 - C_6 tiesiosios arba

šakotosios grandinės alkilu, C_2-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilu, C_1-C_6 alkoksigrupe, C_2-C_6 alkenoksigrupe, fenoksigrupe, benziloksigrupe, aminogrupe, Ar ar jų mišiniai;

Ar yra parinktas iš grupės, susidedančios iš 1-naftilo, 2-naftilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 2-furilo, 3-furilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, benzilo ir fenilo, kur šis Ar yra nepakeistas arba pakeistas halogenu, hidroksigrupe, nitrogrupe, trifluormetilu, C_1-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C_2-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilu, C_1-C_6 alkoksigrupe, C_2-C_6 alkeniloksigrupe, fenoksigrupe, benziloksigrupe, aminogrupe ar jų mišiniai.

82. Panaudojimas pagal 81 punktą, besiskiriantis tuo, kad X yra CH_2 .

83. Panaudojimas pagal 82 punktą, besiskiriantis tuo, kad R_2 yra pakeistas karboksigrupe.

84. Panaudojimas pagal 83 punktą, besiskiriantis tuo, kad:

R_1 yra vandenilis, C_1-C_4 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilas, C_2-C_4 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilas, C_3-C_8 cikloalkilas, C_5-C_7 cikloalkenilas, benzilas ar fenilas, kur šis R_1 yra nepakeistas arba pakeistas karboksigrupe, C_3-C_8 cikloalkilu, C_5-C_7 cikloalkenilu, halogenu, hidroksigrupe, nitrogrupe, trifluormetilu, C_1-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C_2-C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilu, C_1-C_4 alkoksigrupe, C_2-C_4 alkeniloksigrupe, fenoksigrupe, benziloksigrupe, aminogrupe, benzilu, fenilu ar jų mišiniai; ir

R_2 yra C_1-C_2 alkilas.

85. Panaudojimas pagal 84 punktą, besiskiriantis tuo, kad gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštis;

2-(fosfonometil)gintaro rūgštis;

2-[[2-(2-karboksietil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[[metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[etilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[propilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[butilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[cikloheksilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(cikloheksil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[fenilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[(benzilhidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(fenilmetil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(feniletil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(fenilpropil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(fenilbutil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(4-metilbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(4-fluorbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(2-fluorbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(pentafluorbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(metoksibenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(2,3,4-trimetoksifenil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(fenilprop-2-enil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(2-fluorbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(hidroksi)fenilmetil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(3-metilbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(4-fluorfenil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(3-trifluormetilbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis; ir
 farmaciškai tinkamų druskų ir jų hidratų.

86. Panaudojimas pagal 85 punktą, besiskiriantis tuo, kad gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:
- 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštis;
 - 2-(fosfonometil)gintaro rūgštis;
 - 2-[[[(2-karboksietil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 - 2-[(benzilhidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[(fenilhidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(hidroksi)fenilmetil]hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[(butilhidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-metilbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[(3-fenilpropil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(4-fluorfenil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[(metilhidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[(feniletilhidroksifosfinil)metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(4-metilbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(4-fluorbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(4-metoksibenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-trifluormetilbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-fluorbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(pentafluorbenzil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(fenilprop-2-enil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(aminometil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(aminoetil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(aminopropil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis; ir
 farmaciškai tinkamų druskų ir jų hidratų.

87. Panaudojimas pagal 86 punktą, besiskiriantis tuo, kad gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra 2-(fosfonometil)pentandikarboksirūgštis ar farmaciškai tinkama druska arba jų mišinys.

88. Panaudojimas pagal 83 punktą, besiskiriantis tuo, kad:

R_1 yra vandenilis, C_1 - C_4 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilas, C_2 - C_4 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilas, C_3 - C_8 cikloalkilas, C_5 - C_7 cikloalkenilas, benzilas ar fenilas, kur šis R_1 yra nepakeistas arba pakeistas karboksigrupe, C_3 - C_8 cikloalkilu, C_5 - C_7 cikloalkenilu, halogenu, hidroksigrupe, nitrogrupe, trifluormetilu, C_1 - C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C_2 - C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilu, C_1 - C_4

alkoksigrupe, C_2 - C_4 alkeniloksigrupe, fenoksigrupe, benziloksigrupe, aminogrupe, benzilu, fenilu ar jų mišiniai; ir

R_2 yra C_3 - C_9 alkilas.

89. Panaudojimas pagal 88 punktą, besiskiriantis tuo, kad gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

2-[(metilhidroksifosfinil)metil]heksandikarboksirūgštis;
 2-[(benzilhidroksifosfinil)metil]heksandikarboksirūgštis;
 2-[(metilhidroksifosfinil)metil]heptandikarboksirūgštis;
 2-[(benzilhidroksifosfinil)metil]heptandikarboksirūgštis;
 2-[(metilhidroksifosfinil)metil]oktandikarboksirūgštis;
 2-[(benzilhidroksifosfinil)metil]oktandikarboksirūgštis;
 2-[(metilhidroksifosfinil)metil]nonadikarboksirūgštis;
 2-[(metil hidroksifosfinil)metil]nonadikarboksirūgštis;
 2-[(metil hidroksifosfinil)metil]dekandikarboksirūgštis;
 2-[(benzilhidroksifosfinil)metil]dekandikarboksirūgštis; ir
 farmaciškai tinkamų druskų ir jų hidratų.

90. Panaudojimas pagal 83 punktą, besiskiriantis tuo, kad R_1 yra 2-indolilas, 3-indolilas, 4-indolilas, 2-furilas, 3-furilas, tetrahidrofuranilas, tetrahidropiranilas, 2-tienilas, 3-tienilas, 2-piridilas, 3-piridilas, 4-piridilas ar C_1 - C_4 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilas, pakeistas 2-indolilu, 3-indolilu, 4-indolilu, 2-furilu, 3-furilu, tetrahidrofuranilu, 2-tienilu, 3-tienilu, 2-piridilu, 3-piridilu ar 4-piridilu.

91. Panaudojimas pagal 90 punktą, besiskiriantis tuo, kad gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

2-[(2-piridil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[(3-piridil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[(4-piridil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[(3-piridil)etilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[(3-piridil)propilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;

2-[(tetrahidrofuranil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[tetrahidrofuranil)etilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[tetrahidrofuranil)propilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[2-tetrahidropirasil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[3-tetrahidropirasil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[4-tetrahidropirasil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[2-indolil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[3-indolil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[4-indolil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[3-indolil)etilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[3-indolil)propilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[2-tienil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[3-tienil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[4-tienil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[3-tienil)etilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[3-tienil)propilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[2-piridil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[3-piridil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[4-piridil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[tetrahidrofuranil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[2-indolil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[3-indolil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[4-indolil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[2-tienil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[3-tienil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[4-tienil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis; ir
 farmaciškai tinkamų druskų ir jų hidratų.

92. Panaudojimas pagal 83 punktą, besiskiriantis tuo, kad R_1 yra 1-naftilas, 2-naftilas ar C_1 - C_4 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilas, pakeistas 1-naftilu ar 2-naftilu.

93. Panaudojimas pagal 92 punktą, besiskiriantis tuo, kad gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

2-[[[(1-naftil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(2-naftil)hidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(1-naftil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(2-naftil)metilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(1-naftil)etilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(2-naftil)etilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(1-naftil)propilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(2-naftil)propilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(1-naftil)butilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[[(2-naftil)butilhidroksifosfinil]metil]pentandikarboksirūgštis; ir
 farmaciškai tinkamų druskų ir jų hidratų.

94. Panaudojimas pagal 82 punktą, besiskiriantis tuo, kad:

R_2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, C_1 - C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilo, C_2 - C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkenilo, C_3 - C_8 cikloalkilo, C_5 - C_7 cikloalkenilo, benzilo ir fenilo, kur šis R_2 yra nepakeistas arba pakeistas C_3 - C_8 cikloalkilu, C_5 - C_7 cikloalkenilu, C_1 - C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C_2 - C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilu, C_1 - C_4 alkoksigrupe, fenilu ar jų mišiniais.

95. Panaudojimas pagal 94 punktą, besiskiriantis tuo, kad:

R_1 yra vandenilis, C_1 - C_4 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilas, C_2 - C_4 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilas, C_3 - C_8 cikloalkilas, C_5 - C_7 cikloalkenilas, benzilas ar fenilas, kur šis R_1 yra nepakeistas arba pakeistas karboksigrupe, C_3 - C_8 cikloalkilu, C_5 - C_7 cikloalkenilu, halogenu, hidroksigrupe, nitrogrupe, trifluormetilu, C_1 - C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C_2 - C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilu, C_1 - C_4 alkoksigrupe, C_2 - C_4 alkeniloksigrupe, fenoksigrupe, benziloksigrupe, aminogrupe, benzilu, fenilu ar jų mišiniais.

96. Panaudojimas pagal 95 punktą, besiskiriantis tuo, kad gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

- 3-(metilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(etilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(propilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(butilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(cikloheksilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-((cikloheksil)metilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(fenilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(feniletilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(fenilpropilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(fenilbutilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-((2,3,4-trimetoksifenil)-3-hidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(fenilprop-2-enilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-etilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-propilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-butilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-cikloheksilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(cikloheksil)metilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-benzilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-feniletilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-fenilpropilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-fenilbutilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(2,3,4-trimetoksifenil)-propano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-fenilprop-2-enilpropano rūgštis; ir farmaciškai tinkamų druskų ir jų hidratų.

97. Panaudojimas pagal 82 punktą, besiskiriantis tuo, kad mažiausiai vienas iš R_1 ir R_2 yra 2-indolilas, 3-indolilas, 4-indolilas, 2-furilas, 3-furilas, tetrahidrofuranilas, tetrahidropiranilas, 2-tienilas, 3-tienilas, 2-piridilas, 3-piridilas, 4-

piridilas ar C₁-C₄ tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilas, pakeistas 2-indolilu, 3-indolilu, 4-indolilu, 2-furilu, 3-furilu, tetrahidrofuranilu, 2-tienilu, 3-tienilu, 2-piridilu, 3-piridilu ar 4-piridilu.

98. Panaudojimas pagal 97 punktą, besiskiriantis tuo, kad gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

- 3-[(2-piridil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(3-piridil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(4-piridil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(3-piridil)etilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(3-piridil)propilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(tetrahidrofuranil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(tetrahidrofuranil)etilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(tetrahidrofuranil)propilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(2-indolil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(3-indolil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(4-indolil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(3-indolil)etilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(3-indolil)propilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(2-tienil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(3-tienil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(4-tienil)metilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(3-tienil)etilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-[(3-tienil)propilhidroksifosfinil]-2-fenilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(2-piridil)metilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-piridil)metilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(4-piridil)metilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-piridil)etilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-piridil)propilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(tetrahidrofuranil)metilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(tetrahidrofuranil)etilpropano rūgštis;
- 3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(tetrahidrofuranil)propilpropano rūgštis;

3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(2-indolil)metilpropano rūgštis;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-indolil)metilpropano rūgštis;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(4-indolil)metilpropano rūgštis;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-indolil)etilpropano rūgštis;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-indolil)propilpropano rūgštis;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(2-tienil)metilpropano rūgštis;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-tienil)metilpropano rūgštis;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(4-tienil)metilpropano rūgštis;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-tienil)etilpropano rūgštis;
3-(benzilhidroksifosfinil)-2-(3-tienil)propilpropano rūgštis; ir
farmaciškai tinkamų druskų ir jų hidratų.

99. Panaudojimas pagal 94 punktą, besiskiriantis tuo, kad R_1 yra 1-naftilas, 2-naftilas ar C_1 - C_4 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilas, pakeistas 1-naftilu ar 2-naftilu.

100. Panaudojimas pagal 99 punktą, besiskiriantis tuo, kad gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:
3-((1-naftil)hidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
3-((2-naftil)hidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
3-((1-naftil)metilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
3-((2-naftil)metilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
3-((1-naftil)etilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
3-((2-naftil)etilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
3-((1-naftil)propilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
3-((2-naftil)propilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
3-((1-naftil)butilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis;
3-((2-naftil)butilhidroksifosfinil)-2-fenilpropano rūgštis; ir
farmaciškai tinkamų druskų ir jų hidratų.

101. Panaudojimas pagal 81 punktą, besiskiriantis tuo, kad X yra O.

102. Panaudojimas pagal 101 punkta, besiskiriantis tuo, kad R_2 yra pakeistas karboksigrupe.

103. Panaudojimas pagal 102 punkta, besiskiriantis tuo, kad gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

- 2-[[metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[etilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[propilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[butilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[cikloheksilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[[(cikloheksil)metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[fenilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[feniletilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[fenilpropilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[fenilbutilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[[(4-metilbenzil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[[(4-fluorbenzil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[[(2-fluorbenzil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[[(pentafluorbenzil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[[(metoksibenzil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[[(2,3,4-trimetoksifenil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[[(1-naftil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[[(2-naftil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[[(1-naftil)metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[[(2-naftil)metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[[(1-naftil)etilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[[(2-naftil)etilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[[(1-naftil)propilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[[(2-naftil)propilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[[(1-naftil)butilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
- 2-[[[(2-naftil)butilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;

2-[[fenilprop-2-enil]hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[((hidroksi)fenilmetil)hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[3-metilbenzil]hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[4-fluorfenil]hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[2-fluorbenzil]hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-(fosfono)oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[3-trifluormetilbenzil]hidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgšties;
2-[[metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[etilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[propilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[butilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[cikloheksilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[cikloheksil]metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[fenilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[feniletilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[fenilpropilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[fenilbutilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[2,3,4-trimetoksifenil]-3-hidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[1-naftil]hidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[2-naftil]hidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[1-naftil]metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[2-naftil]metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[1-naftil]etilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[2-naftil]etilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[1-naftil]propilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[2-naftil]propilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[1-naftil]butilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[2-naftil]butilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[fenilprop-2-enilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[(metilhidroksifosfinil]oksi]heksandikarboksirūgšties;

2-[(benzilhidroksifosfinil)oksi]heksandikarboksirūgšties;
2-[(metilhidroksifosfinil)oksi]heptandikarboksirūgšties;
2-[(benzilhidroksifosfinil)oksi]heptandikarboksirūgšties;
2-[(metilhidroksifosfinil)oksi]oktandikarboksirūgšties;
2-[(benzilhidroksifosfinil)oksi]oktandikarboksirūgšties;
2-[(metilhidroksifosfinil)oksi]nonandikarboksirūgšties;
2-[(benzilhidroksifosfinil)oksi]nonandikarboksirūgšties;
2-[(metilhidroksifosfinil)oksi]dekandikarboksirūgšties;
2-[(benzilhidroksifosfinil)oksi]dekandikarboksirūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-metiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-etiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-propiletetano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-butiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-cikloheksiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(cikloheksil)metiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-benziletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-fenilpropiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-fenilbutiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2,3,4-trimetoksifenil)etano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(1-naftil)etano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2-naftil)etano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(1-naftil)metiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2-naftil)metiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(1-naftil)etiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2-naftil)etiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(1-naftil)propiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2-naftil)propiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(1-naftil)butiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2-naftil)butiletano rūgšties;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-fenilprop-2-eniletano rūgšties;

2-[[(2-piridil)metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-piridil)metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(4-piridil)metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-piridil)etilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-piridil)propilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(tertrahidrofuranil)metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(tertrahidrofuranil)etilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(tertrahidrofuranil)propilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-indolil)metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-indolil)metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(4-indolil)metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-indolil)etilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-indolil)propilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(2-tienil)metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-tienil)metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(4-tienil)metilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-tienil)etilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis;
 2-[[(3-tienil)propilhidroksifosfinil]oksi]pentandikarboksirūgštis; ir
 farmaciškai tinkamų druskų ir jų hidratų.

104. Panaudojimas pagal 101 punktą, besiskiriantis tuo, kad:

R_2 yra parinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, C_1 - C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkilo, C_2 - C_9 tiesiosios ar šakotosios grandinės alkenilo, C_3 - C_8 cikloalkilo, C_5 - C_7 cikloalkenilo, benzilo ir fenilo, kur šis R_2 yra nepakeistas arba pakeistas C_3 - C_8 cikloalkilu, C_5 - C_7 cikloalkenilu, C_1 - C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkilu, C_2 - C_6 tiesiosios arba šakotosios grandinės alkenilu, C_1 - C_4 alkoksigrupe, fenilu ar jų mišiniais.

105. Panaudojimas pagal 104 punktą, besiskiriantis tuo, kad gautas iš glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

2-[[(2-piridil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;
 2-[[(3-piridil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgštis;

2-[[(4-piridil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[(3-piridil)etilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[(3-piridil)propilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[(tertrahidrofuranil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[(tertrahidrofuranil)etilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[(tertrahidrofuranil)propilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[(2-indolil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[(3-indolil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[(4-indolil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[(3-indolil)etilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[(3-indolil)propilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[(2-tienil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[(3-tienil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[(4-tienil)metilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[(3-tienil)etilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[(3-tienil)propilhidroksifosfinil]oksi]-2-feniletano rūgšties;
2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2-piridil)metiletano rūgšties;
2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(3-piridil)metiletano rūgšties;
2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(4-piridil)metiletano rūgšties;
2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(3-piridil)etiletano rūgšties;
2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(3-piridil)propiletano rūgšties;
2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(tetrahidrofuranil)metiletano rūgšties;
2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(tetrahidrofuranil)etiletano rūgšties;
2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(tetrahidrofuranil)propiletano rūgšties;
2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2-indolil)metiletano rūgšties;
2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(3-indolil)metiletano rūgšties;
2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(4-indolil)metiletano rūgšties;
2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(3-indolil)etiletano rūgšties;
2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(3-indolil)propiletano rūgšties;
2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(2-tienil)metiletano rūgšties;
2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(3-tienil)metiletano rūgšties;
2-[[(benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(4-tienil)metiletano rūgšties;

2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(3-tienil)etiletano rūgštis;
2-[[benzilhidroksifosfinil]oksi]-2-(3-tienil)propiletano rūgštis; ir
farmaciškai tinkamų druskų ir jų mišinių.

106. Panaudojimas pagal 81 punktą, besiskiriantis tuo, kad X yra NR₁.

107. Panaudojimas pagal 106 punktą, besiskiriantis tuo, kad R₂ yra
pakeistas karboksigrupe.

108. Panaudojimas pagal 107 punktą, besiskiriantis tuo, kad gautas iš
glutamato hidroksifosfinilo darinys yra parinktas iš grupės, susidedančios iš:

2-[[metilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
2-[[etilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
2-[[propilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
2-[[butilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
2-[[cikloheksilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
2-[[cikloheksil]metilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
2-[[fenilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
2-[[benzilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
2-[[feniletilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
2-[[fenilpropilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
2-[[fenilbutilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
2-[[4-(4-metilbenzil)hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
2-[[4-(4-fluorbenzil)hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
2-[[2-(2-fluorbenzil)hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
2-[[pentafluorbenzil]hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
2-[[metoksibenzil]hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
2-[[2,3,4-trimetoksifenil]hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
2-[[1-naftil]hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
2-[[2-naftil]hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
2-[[1-naftil]metilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;
2-[[2-naftil]metilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgštis;

2-[[(1-naftil)etilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[(2-naftil)etilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[(1-naftil)propilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[(2-naftil)propilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[(1-naftil)butilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[(2-naftil)butilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[(fenilprop-2-enil)hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[(benzilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[(2-fluorbenzil)hidroksifosfinil]amino]-2-pentandikarboksirūgšties;
2-[[(hidroksi)fenilmetil]hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[(3-metilbenzil)hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[(4-fluorfenil)hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[(fosfono)amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[[(3-trifluormetilbenzil)hidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
2-[(metilhidroksifosfinil)amino]heksandikarboksirūgšties;
2-[(benzilhidroksifosfinil)amino]heksandikarboksirūgšties;
2-[(metilhidroksifosfinil)amino]heptandikarboksirūgšties;
2-[(benzilhidroksifosfinil)amino]heptandikarboksirūgšties;
2-[(metilhidroksifosfinil)amino]oktandikarboksirūgšties;
2-[(benzilhidroksifosfinil)amino]oktandikarboksirūgšties;
2-[(metilhidroksifosfinil)amino]nonandikarboksirūgšties;
2-[(benzilhidroksifosfinil)amino]nonandikarboksirūgšties;
2-[(metilhidroksifosfinil)amino]dekandikarboksirūgšties;
2-[(benzilhidroksifosfinil)amino]dekandikarboksirūgšties;
3-[[(2-piridil)metilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
3-[[(3-piridil)metilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
3-[[(4-piridil)metilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
3-[[(3-piridil)etilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
3-[[(3-piridil)propilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
3-[[(tetrahidrofuranil)metilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
3-[[(tetrahidrofuranil)etilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;
3-[[(tetrahidrofuranil)propilhidroksifosfinil]amino]pentandikarboksirūgšties;

3-[[(2-indolil)metilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgšties;
3-[[(3-indolil)metilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgšties;
3-[[(4-indolil)metilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgšties;
3-[[(3-indolil)etilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgšties;
3-[[(3-indolil)propilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgšties;
3-[[(2-tienil)metilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgšties;
3-[[(3-tienil)metilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgšties;
3-[[(4-tienil)metilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgšties;
3-[[(3-tienil)etilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgšties;
3-[[(3-tienil)propilhidroksifosfinil)amino]pentandikarboksirūgšties; ir
farmaciškai tinkamų druskų ir jų mišinių.

109. Panaudojimas pagal 35 punktą besiskiriantis tuo, kad glutamato anomalija yra epilepsija.

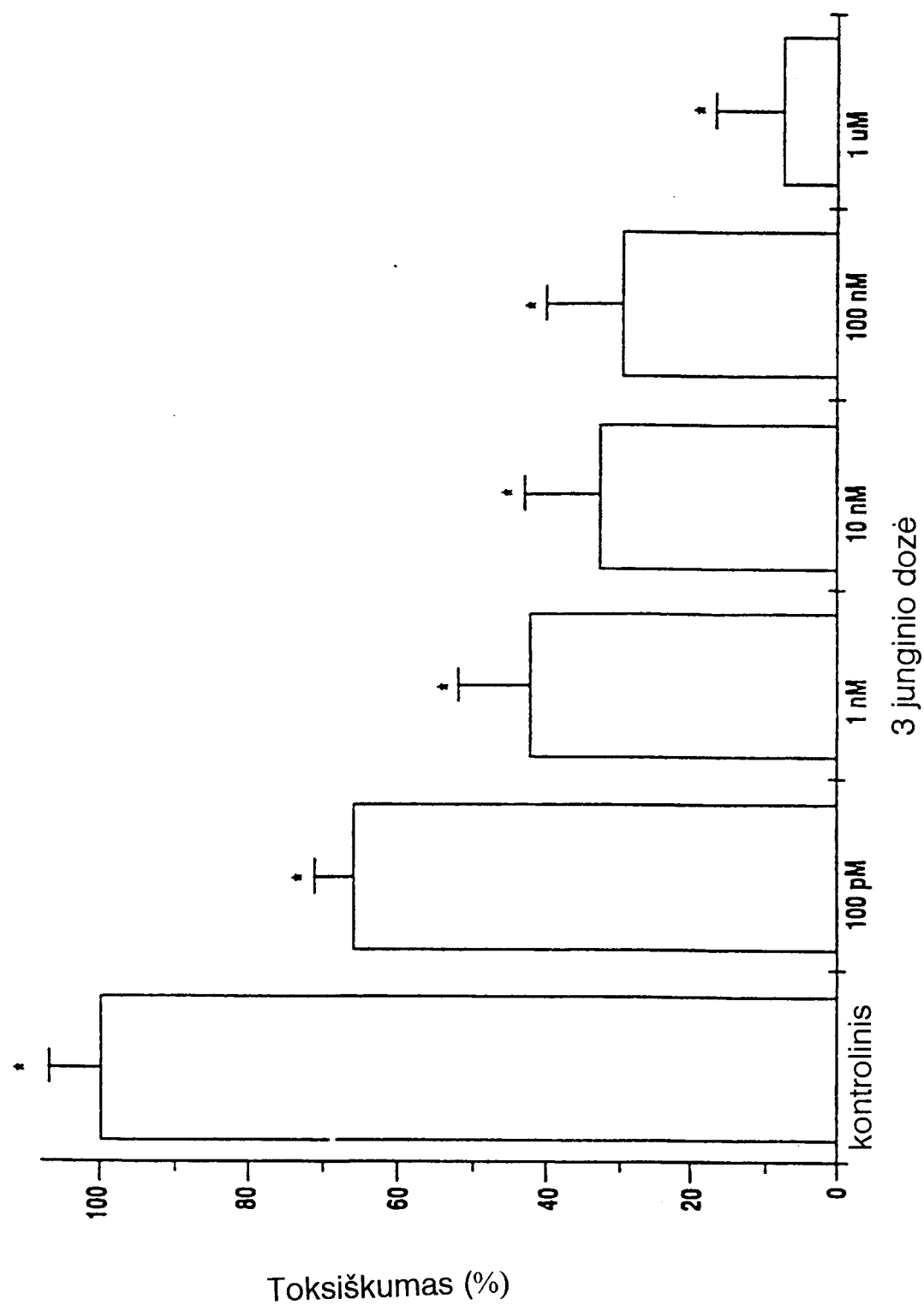
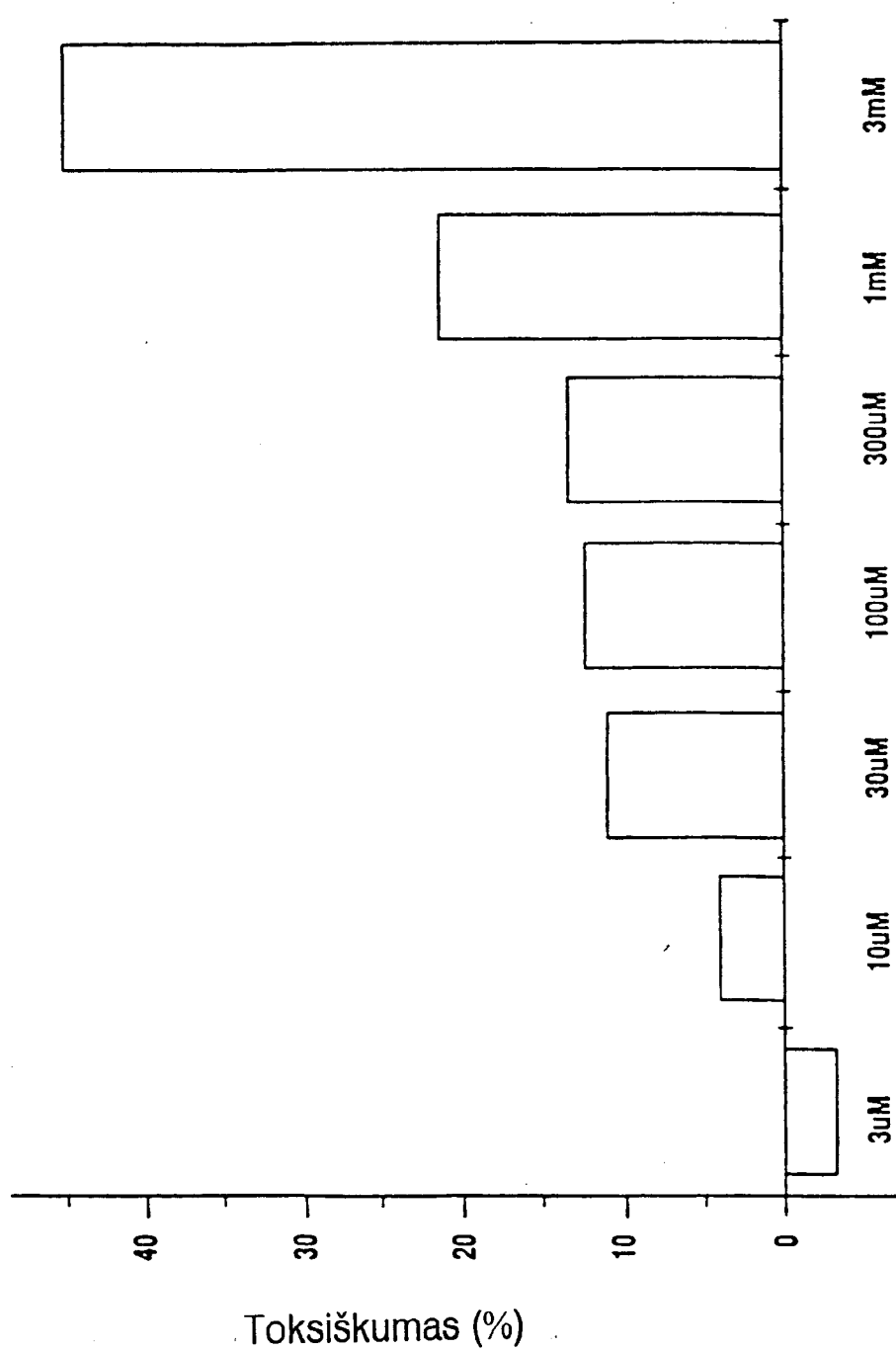


Fig.1



NAAG dozė

Fig.2

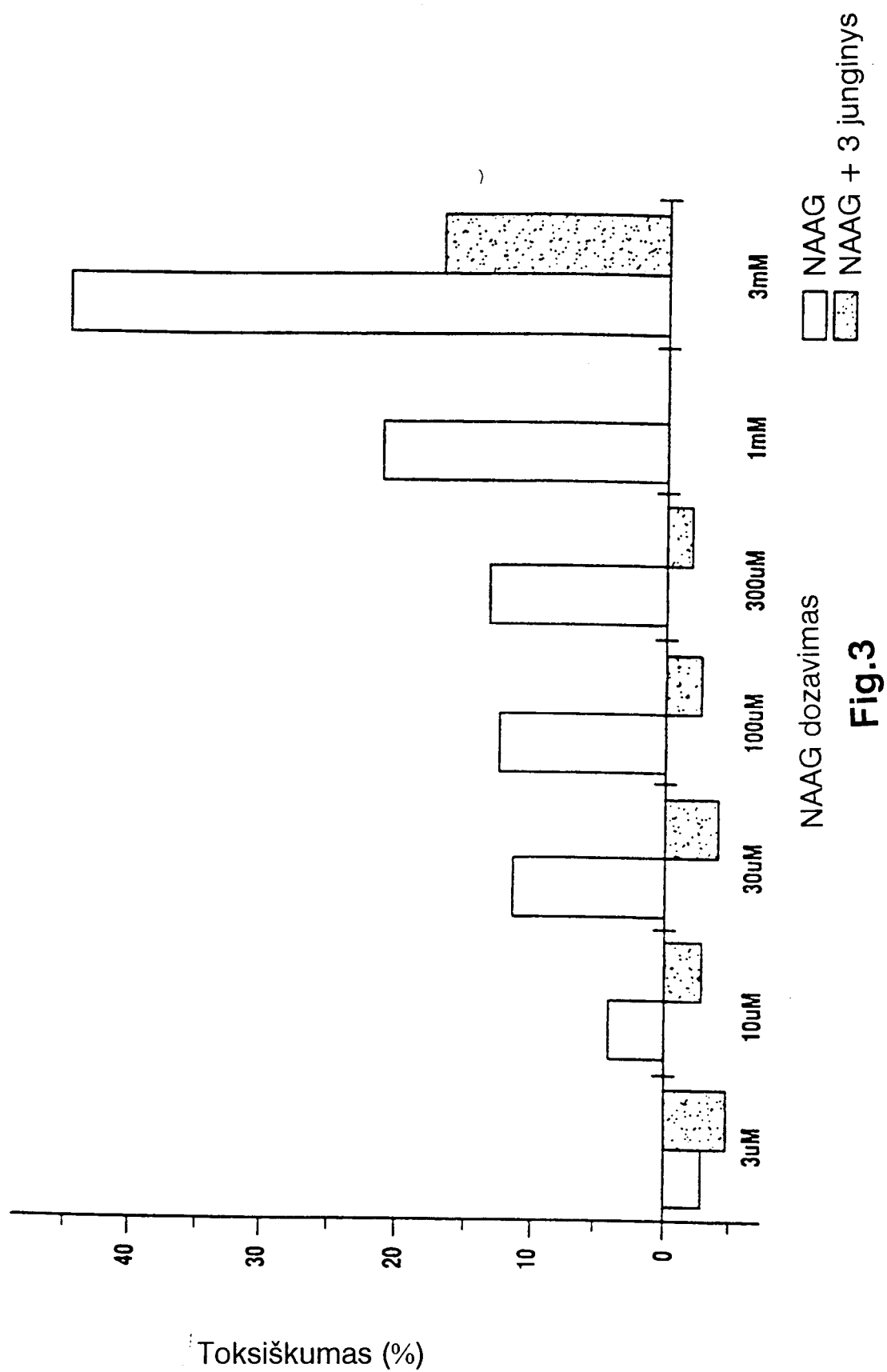


Fig.3

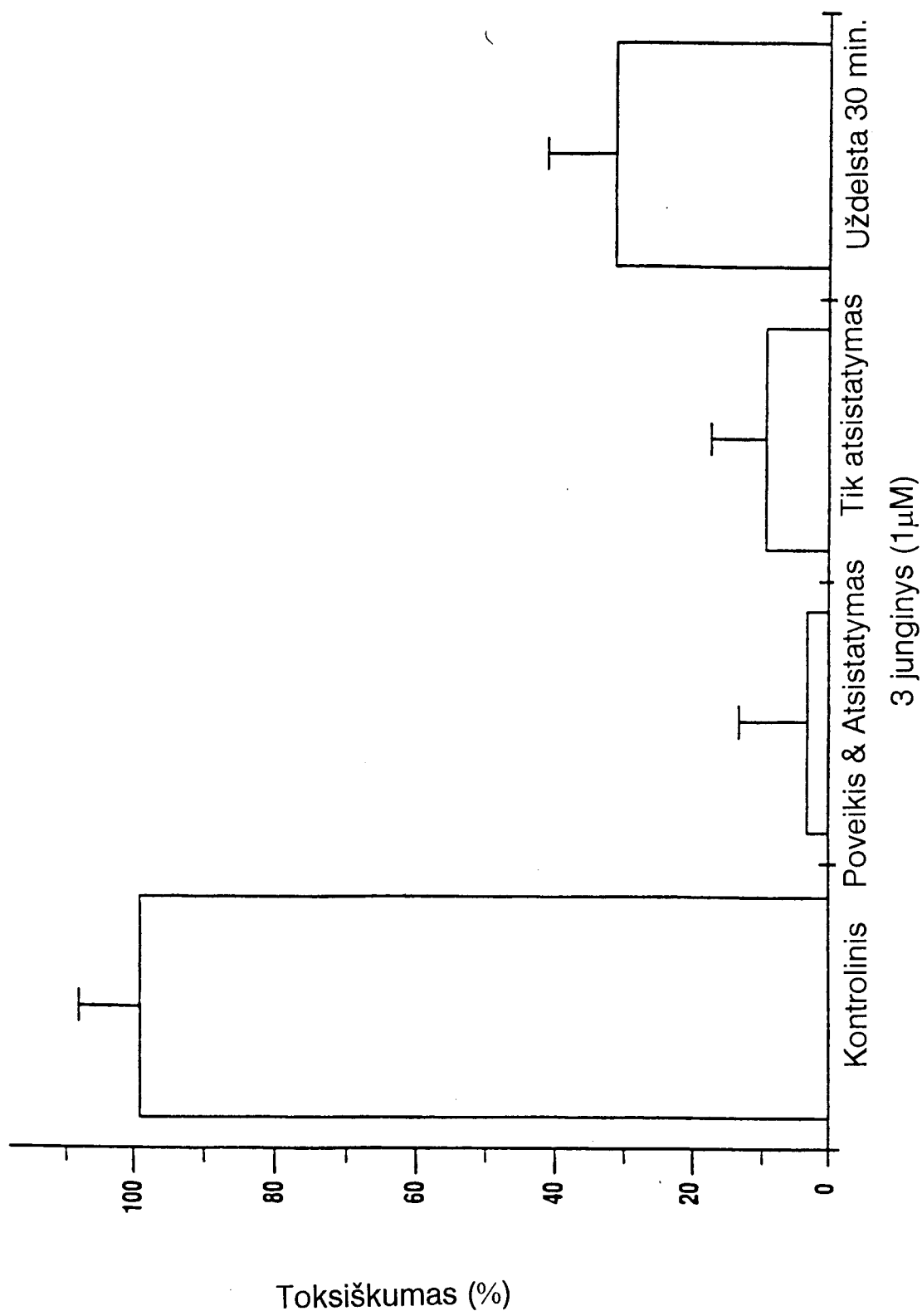


Fig.4

3 junginys (1 μ M)

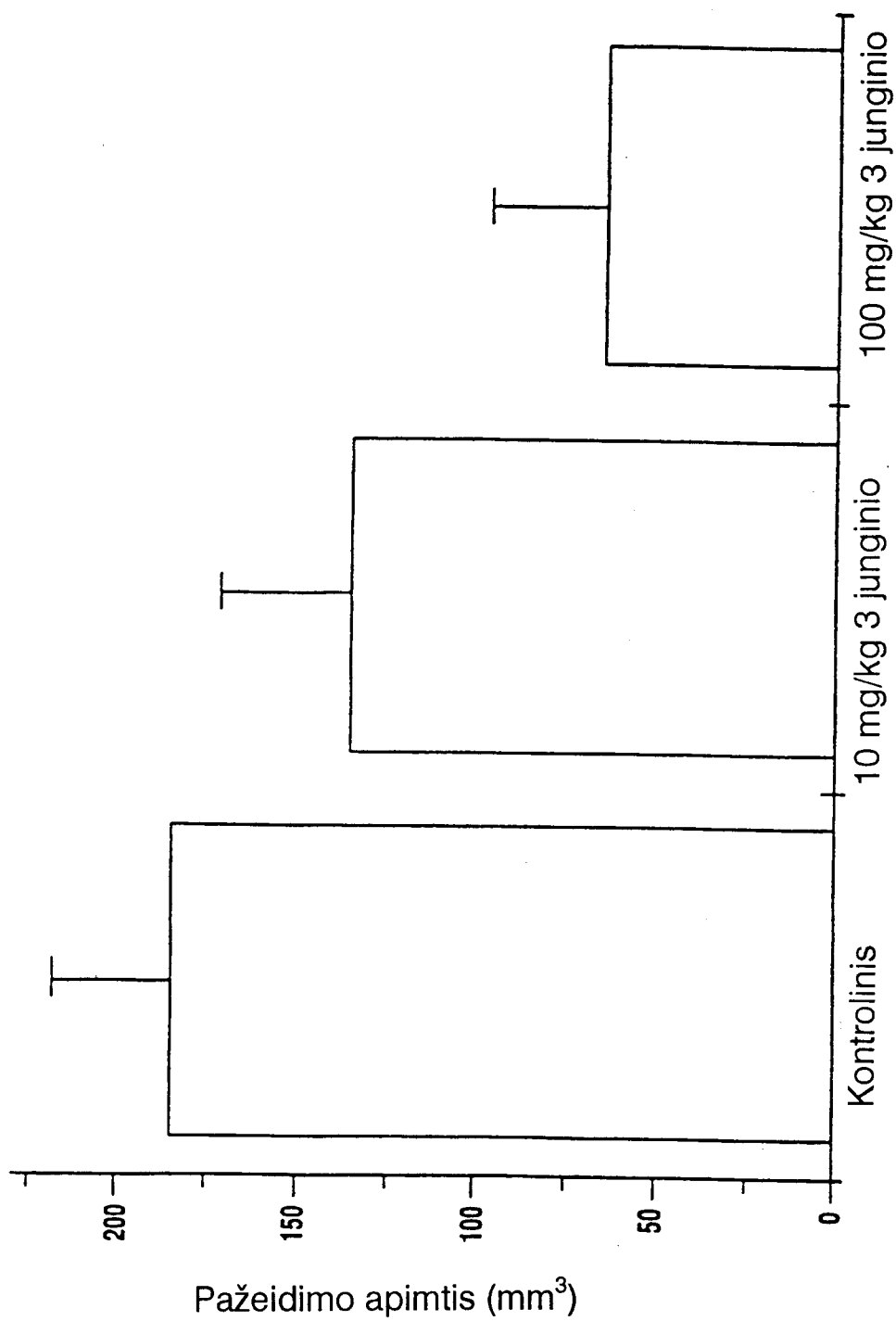


Fig.5

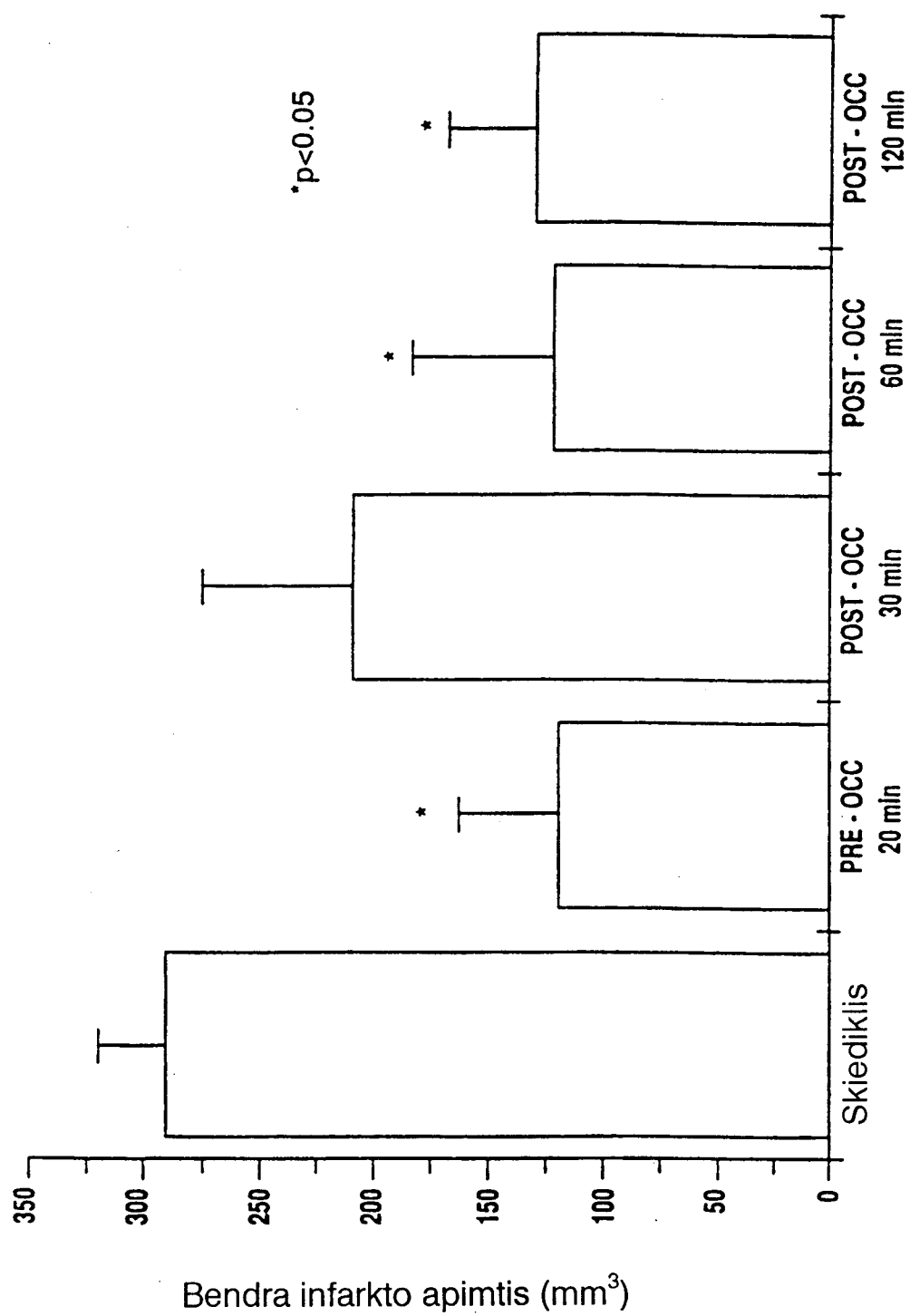


Fig.6

Bendra infarkto apimtis (mm³)

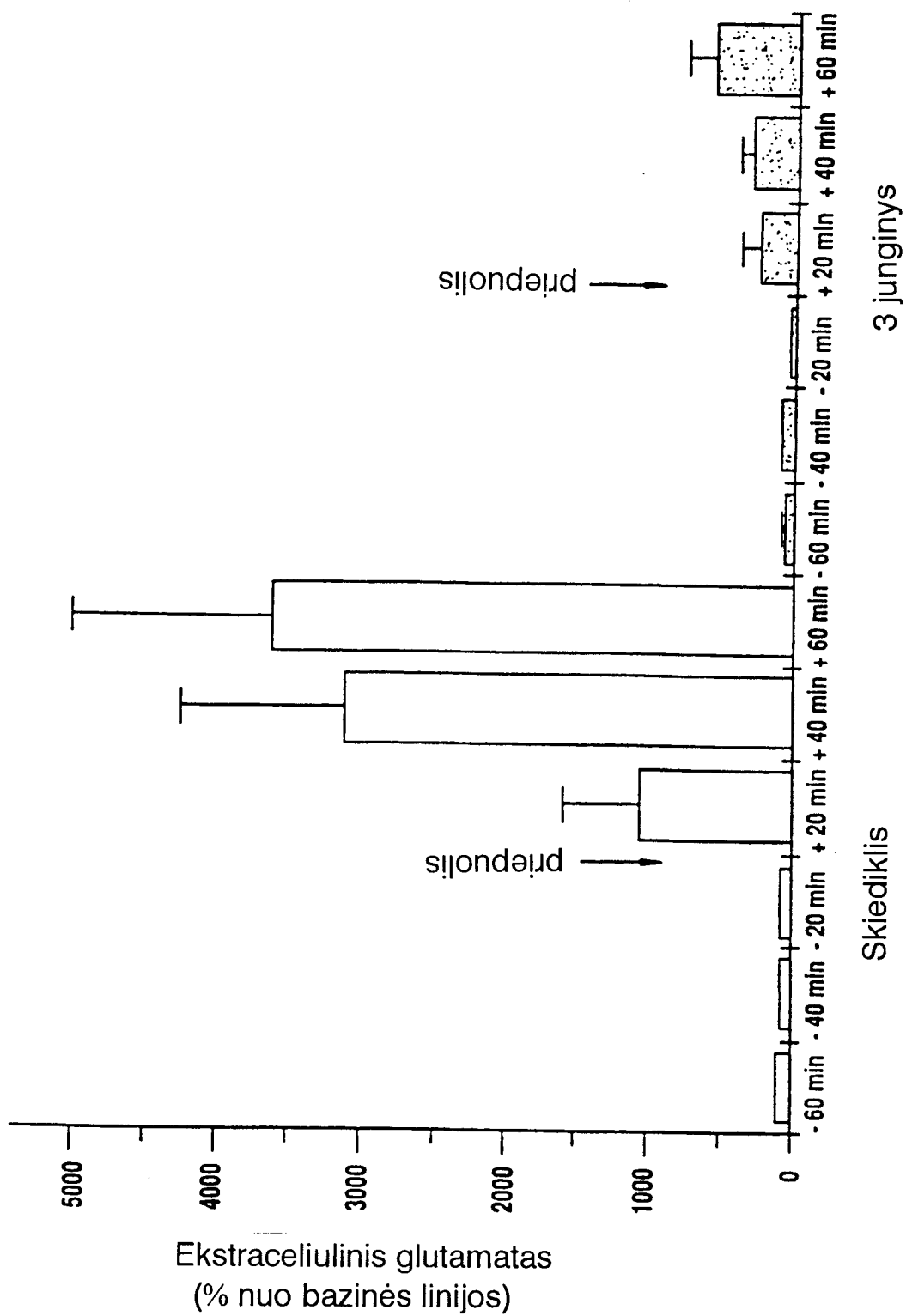


Fig.7

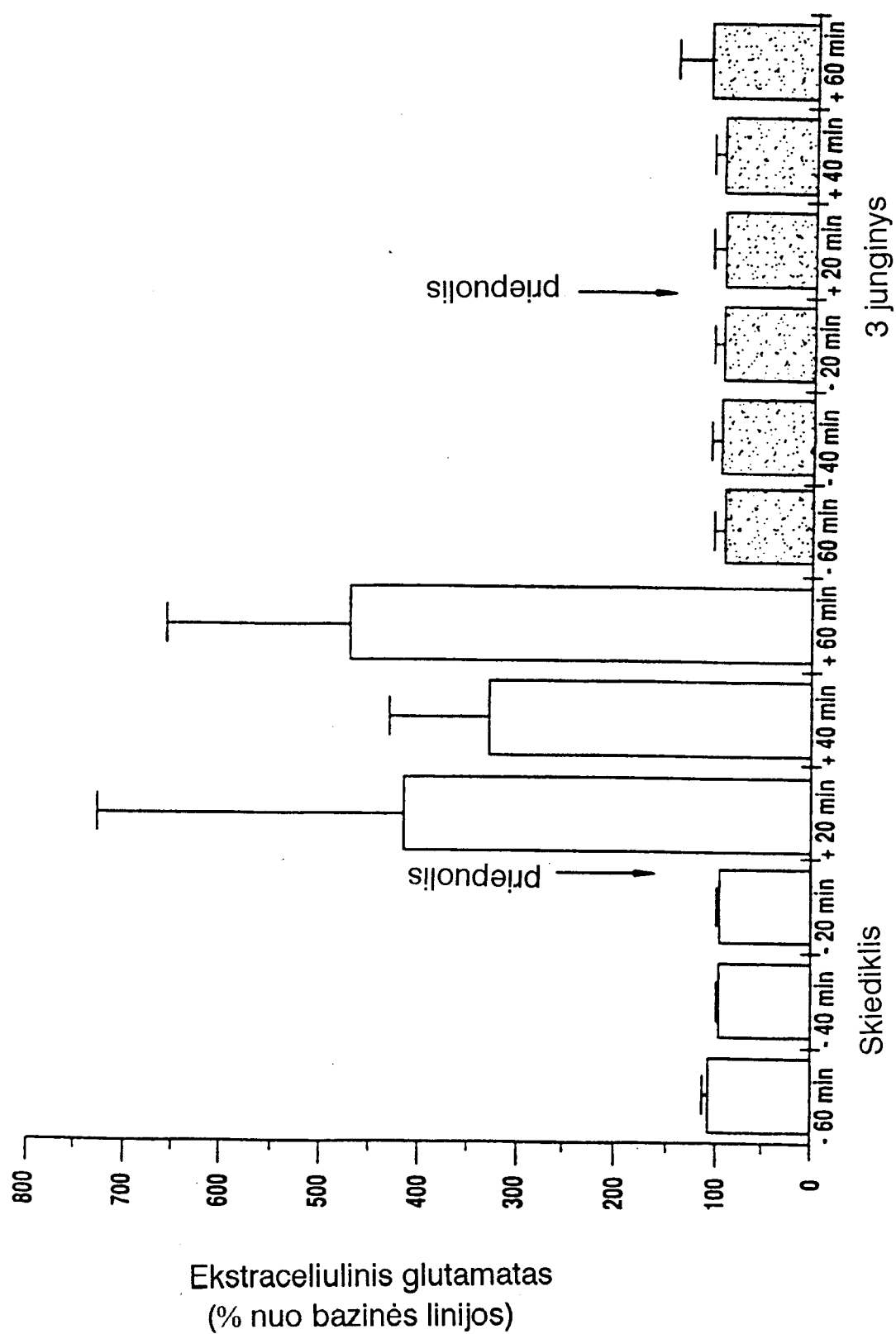


Fig.8

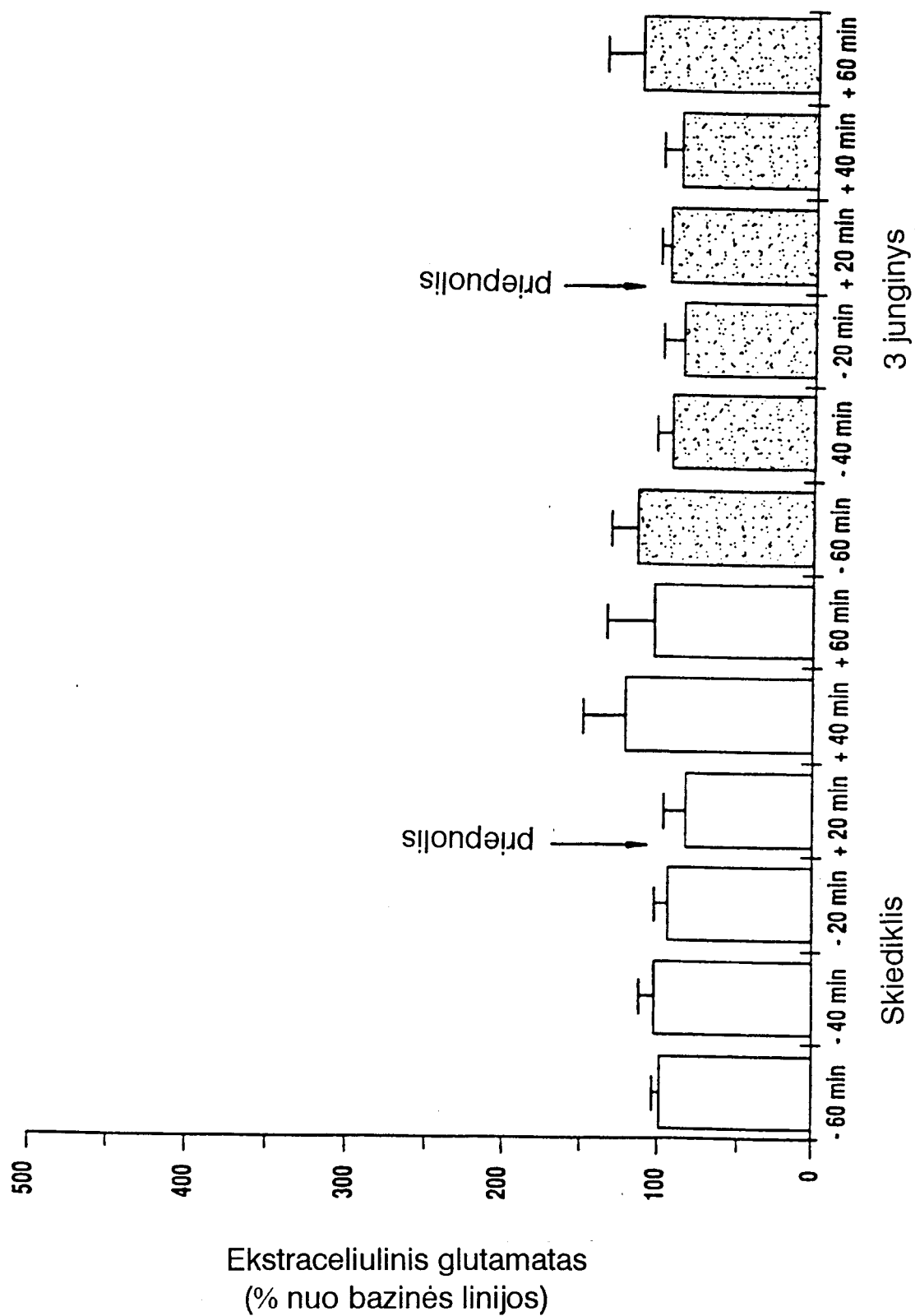
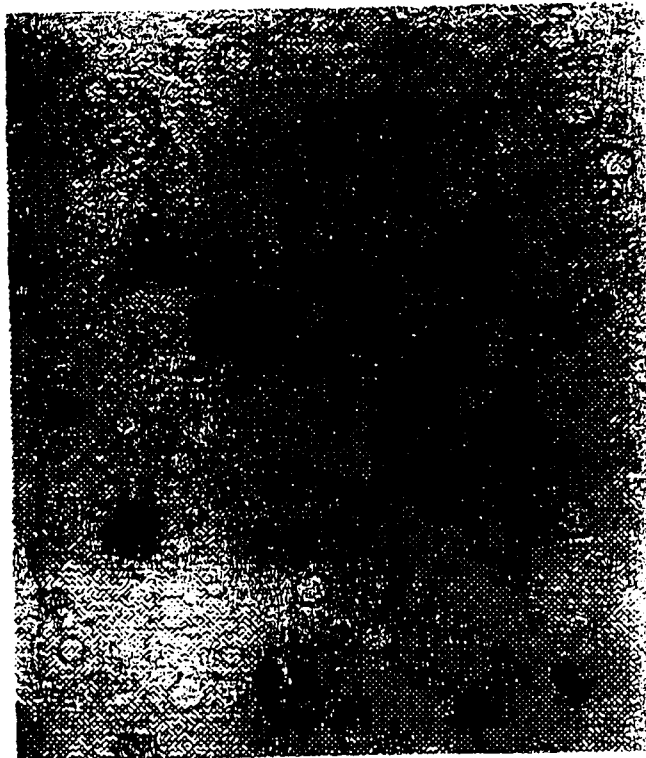


Fig.9



Skiediklio polimeras

FIG. 10A



GPI 5000 polimeras
2 μ g vaistų į dieną

FIG. 10B

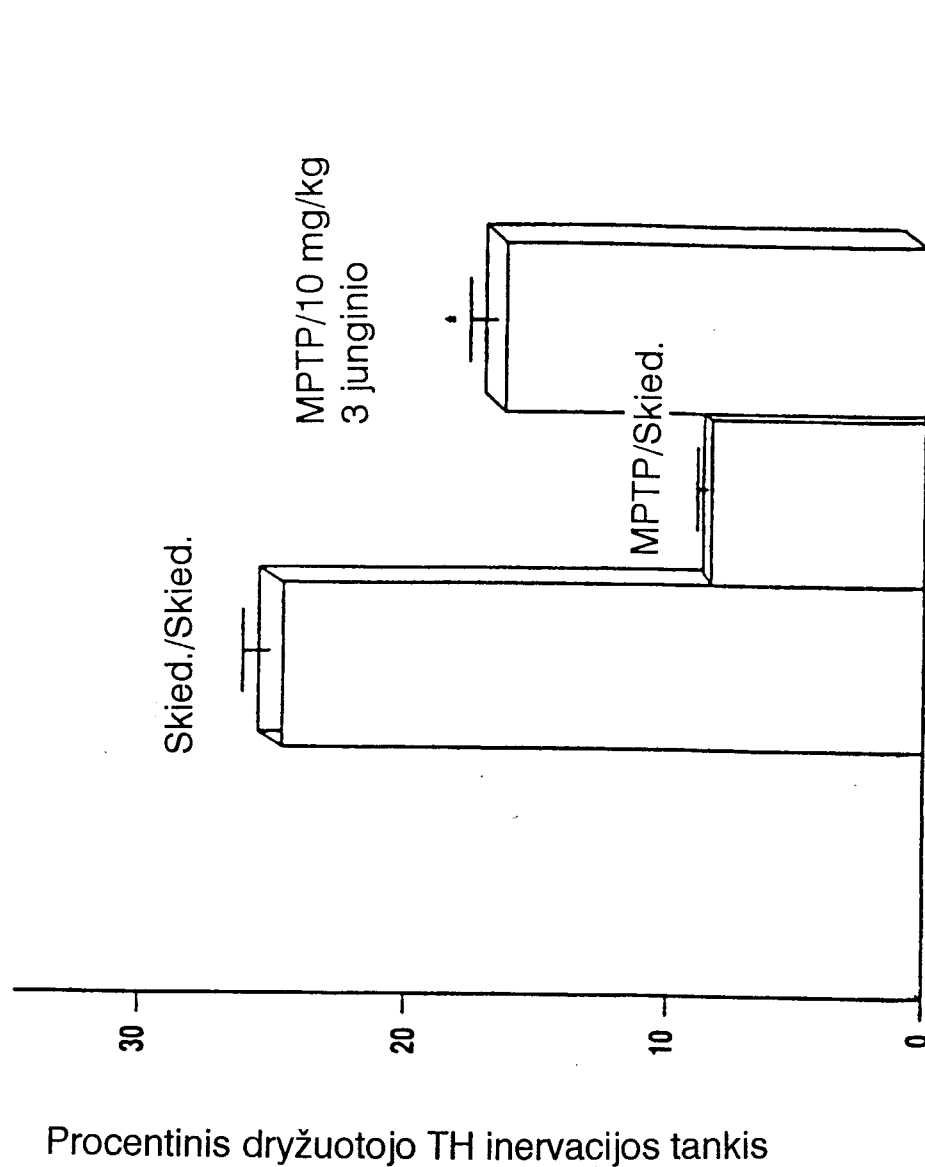


Fig.11

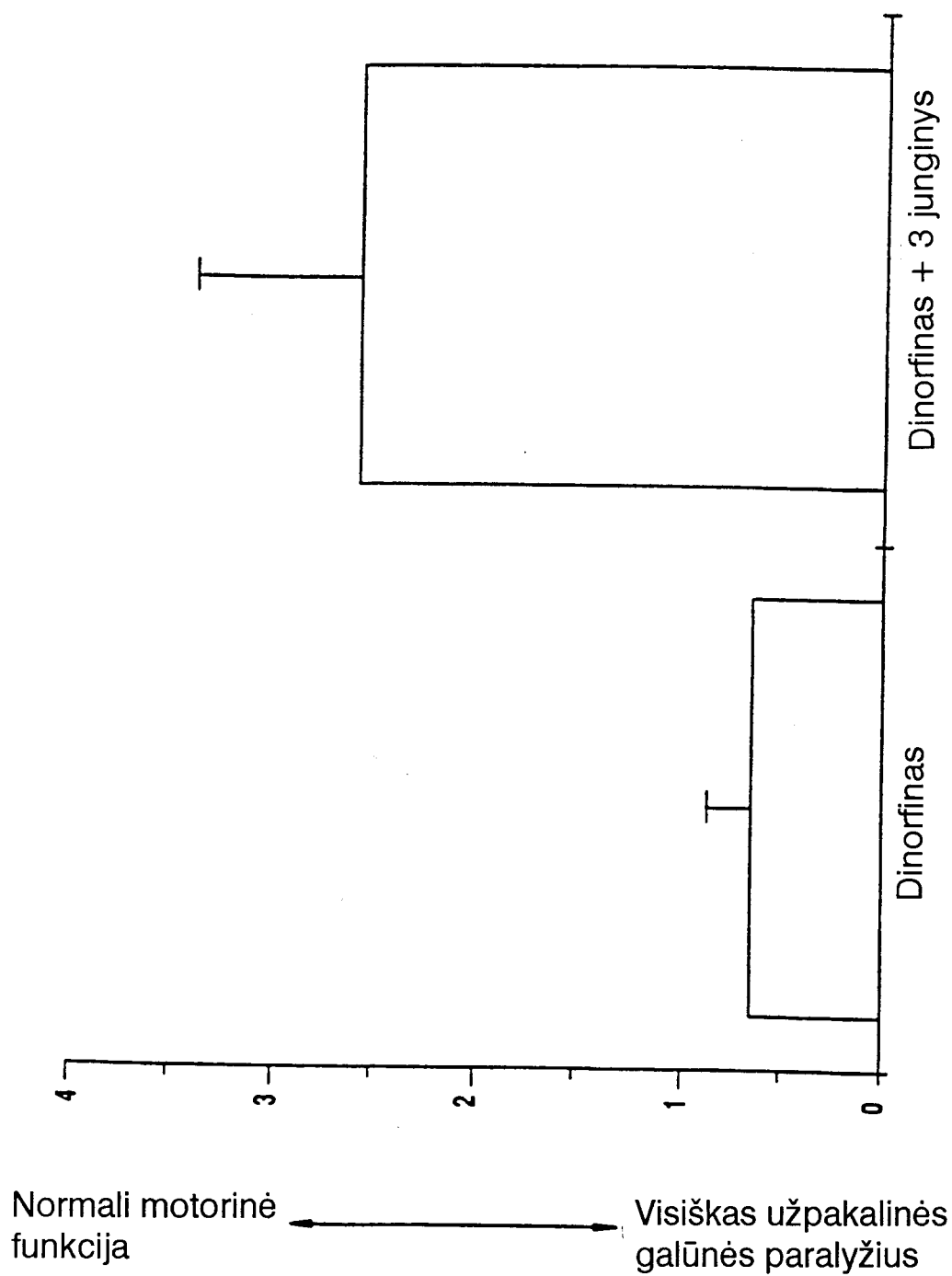


Fig.12

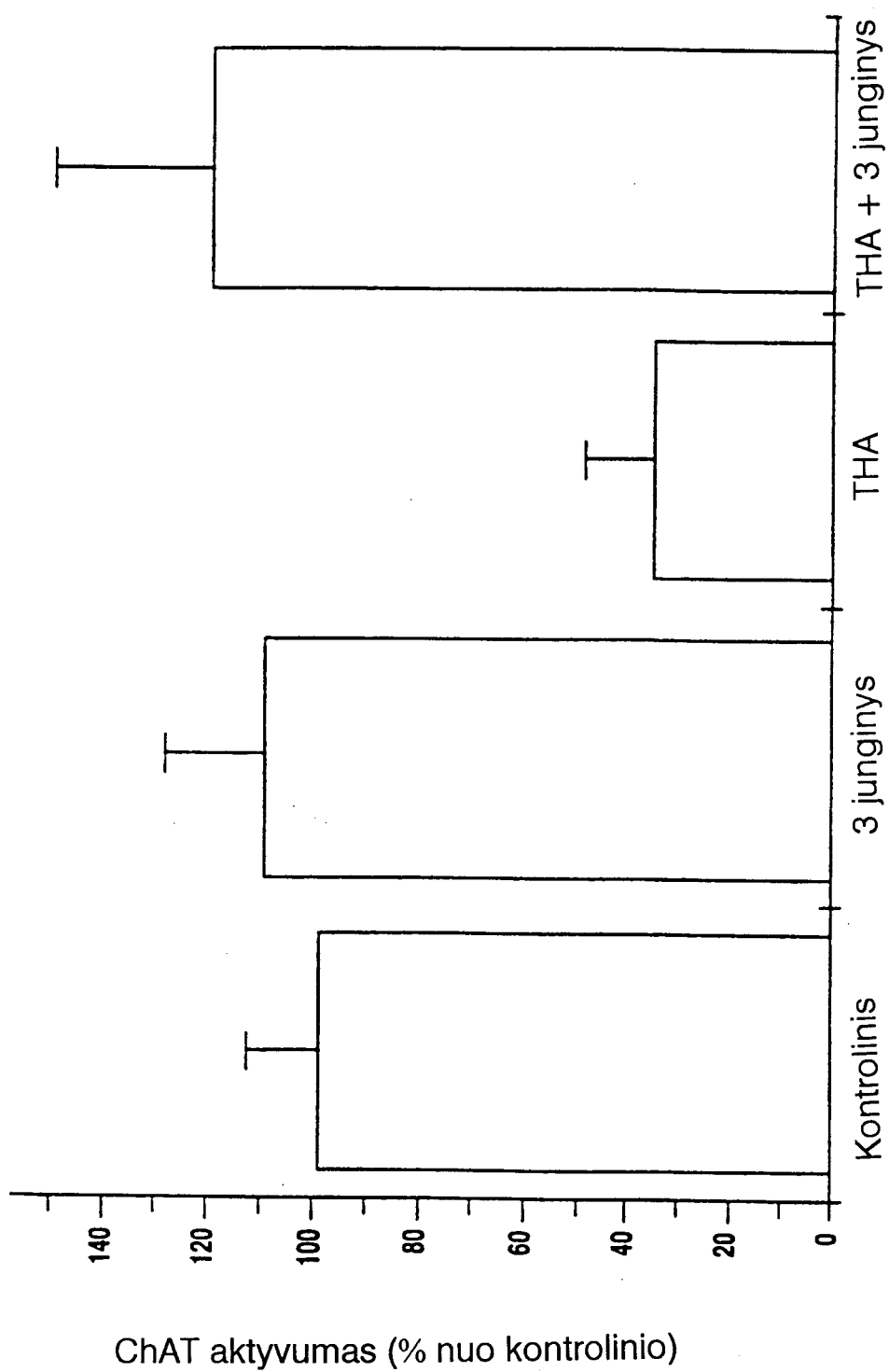


Fig.13

740

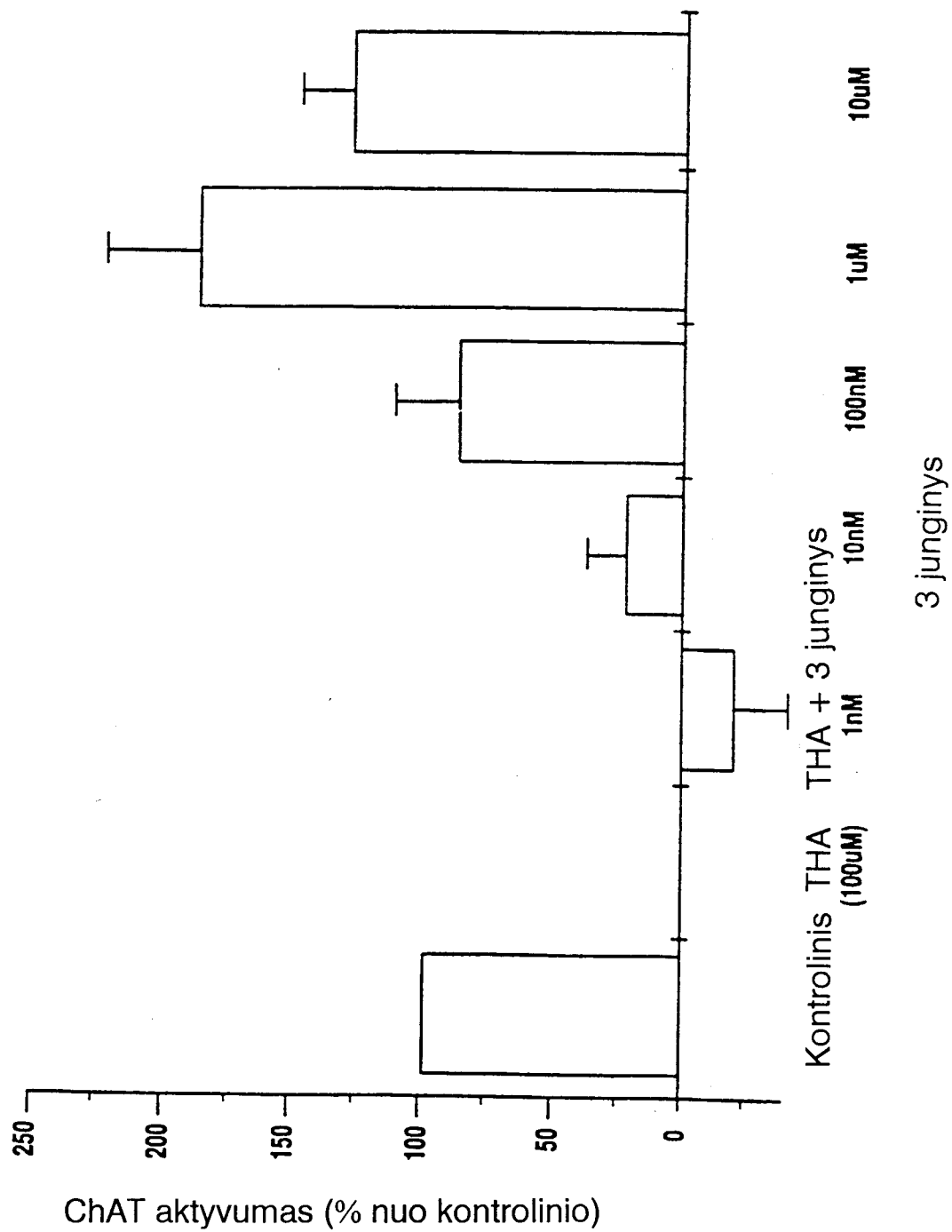


Fig.14