

(19)



(10)

LT 4484 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **4484**

(51) Int. Cl.⁶: **C07D 207/16**
A61K 31/40

(21) Paraiškos numeris: **98-001**

(22) Paraiškos padavimo data: **1998 01 06**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1998 11 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1999 03 25**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US96/09701**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1996 06 05**

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1998 01 06**

(31, 32, 33) Prioritetas: **479436, 1995 06 07, US**
650461, 1996 05 21, US

(72) Išradėjas:

Gregory S. Hamilton, US
Joseph P. Steiner, US

(73) Patento savininkas:

GUILFORD PHARMACEUTICALS INC.,
6611 Tributary Street, Baltimore, Maryland 21224, US

(74) Patentinis patikėtinis:

Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Rotamazės fermento mažos molekulinės masės inhibitoriai

(57) Referatas:

Šis išradimas yra susijęs su neurotrofiniais N-glioksilprolilo esteriais, pasižyminčiais afiniškumu FKBP tipo imunofilinams, jų gavimo būdais ir jų, kaip fermentinio aktyvumo, susijusio su imunofilino baltymais, inhibitorių, ypatingai kaip peptidilprolilizomerazės arba rotamazės inhibitorių, panaudojimu.

Gimininga paraiška

Ši paraiška dalinai yra US patentinės paraiškos ser. Nr. 08/479436, pateiktos 1995 m. birželio mėn. 7 d., tęsinys.

Išradimo kilmė

1. Išradimo sritis

Šis išradimas yra susijęs su neurotrofiniais junginiais, pasižyminčiais afiniškumu FKBP tipo imunofilinams, jų gavimu ir jų panaudojimu šio fermento aktyvumo, susijusio su imunofilino baltymais, inhibavimui, ypač peptidil-proлил-izomerazės arba rotamazės fermentų aktyvumo inhibavimui.

2. Ankstesniojo technikos lygio aprašymas

Terminas "imunofilinas" apima keletą baltymų, kurie tarnauja kaip pagrindinių imunitetą slopinančių vaistų - ciklosporino (CsA), FK506 ir rapamicino - receptoriai. Žinomos imunofilinų klasės yra ciklofilinai ir FK506 rišantys baltymai, tokie kaip FKBP. Ciklosporinas A rišasi su ciklofilinu, o FK506 ir rapamicinas - su FKBP. Šie imunofilino-vaisto kompleksai susiduria su daugybe intraceliulinių signalo perdavimo sistemų, ypač imuninėje sistemoje ir nervų sistemoje.

Žinoma, kad imunofilinai pasižymi peptidil-proлил-izomeraziniu (PPIazės) arba rotamaziniu fermentiniu aktyvumu. Buvo nustatyta, kad rotamazinis aktyvumas vaidina vaidmenį imunofilino baltymų cis- ir trans-izomerų vartimo vienas į kitą katalizėje.

Imunofilinai pirmiausia buvo atrasti ir ištirti imuniniame audinyje. Šios srities specialistai iš pradžių padarė prielaidą, kad imunofilinų rotamazinio aktyvumo inhibavimas sukelia T-ląstelių proliferacijos inhibavimą, tuo būdu sukeldami imuniteto slopinimą, kuriuo pasižymi imunosupresantai, tokie kaip ciklosporinas, FK506 ir rapamicinas. Tolimesni tyrimai parodė, kad rotamazinio aktyvumo inhibavimas (vien tik jo) nepakanka, kad medžiaga

pasižymetų imunosupresoriniu aktyvumu (Schreiber et al., *Science*, 1990, vol.250, pp.556-559). Buvo parodyta, kad vaisto veikimo būdas yra imunofilino-vaisto komplekso sąveika su trikomponentiniais baltyminių taikinių (Schreiber et al., *Cell*, 1991, vol. 66, pp. 807-815). FKBP-FK506 ir FKBP-CsA atveju vaisto-imunofilino kompleksai prisijungia prie fermento kalcineurino - inhibicinio T-ląstelių receptoriaus, perduodančio signalą, sukeliantį T-ląstelių proliferaciją. Panašiu būdu, rapamicino ir FKBP kompleksas sąveikauja su RAFT/FRAP baltymu ir inhibuoja signalizavimą iš IL-2 receptoriaus.

Buvo rasta, kad didelės imunofilinų koncentracijos yra centrinėje nervų sistemoje. Centrinėje nervų sistemoje imunofilinų yra 10-50 kartų daugiau nei imuninėje sistemoje. Atrodo, kad nerviniuose audiniuose imunofilinai turi įtaką nervinio proceso ekstenzijai, azoto oksido (NO) sintezei ir nervinio impulso perdaviklio atjungimui.

Buvo rasta, kad imunosupresanto, tokio kaip FK506 ir rapamicinas, pikomolinės koncentracijos stimuliuoja aksonų ataugas PC12 ląstelėse ir juntamuosius nervus, būtent nugaros šakninių nervinių mazgų ląsteles (DRG) (Lyons et al., *Proc. of Natl. Acad. Sci.*, 1994, vol. 91, pp. 3191-3195). Bandymuose su gyvuliukais buvo parodyta, kad FK506 stimuliuoja nervo regeneraciją po veidinio nervo pažeidimo, o gyvuliukams su sėdmeninių nervų pažeidimais atstatomos funkcijos.

Netikėtai buvo rasta, kad vaistai, kurie turi didelį afiniškumą FKBP, yra stiprūs rotamazės inhibitoriai, sukeliantys neurotrofinį efektą (Lyons et al.). Remiantis šiais duomenimis, galima laukti, kad imunosupresantus galima panaudoti įvairių periferinių neuropatijų gydymui bei neuronų ataugimo centrinėje nervų sistemoje (CNS) stiprinimui. Tyrimai parodė, kad neurodegeneraciniai sutrikimai, tokie kaip Alchaimerio liga, Parkinsono liga ir amiotrofinė lateralinė sklerozė (ALS), gali atsirasti dėl neurotrofinės medžiagos, būdingos tam tikrai neuronų populiacijai, kuriuos palietė liga, netekimo arba sumažinto prieinamumo.

Buvo identifikuota keletas neurotrofinių faktorių, veikiančių tam tikras neuronų populiacijas centrinėje nervų sistemoje. Pavyzdžiui, buvo padaryta

prielaida, kad Alchaimerio liga atsiranda dėl nervų augimo faktoriaus (NGF) kiekio sumažėjimo arba netekimo. Todėl buvo pasiūlyta gydyti Alchaimerio liga sergančius pacientus egzogeniniu nervų augimo faktoriumi arba kitais neurotrofiniais baltymais, tokiais kaip smegenų nervų faktoriaus darinys (BDNF), neuroglijos faktoriaus darinys, ciliarinis neurotropinis faktorius ir neurotropinas-3, norint padidinti išsigimstančių neuronų populiacijų išlikimą.

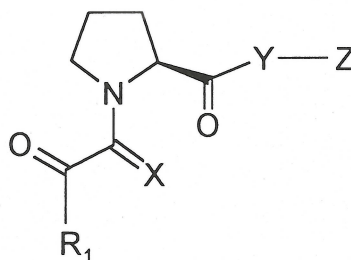
Klinikiniam šių baltymų panaudojimui įvairių neurologinių ligų būsenų atveju trukdo didelių baltymų bioprieinamumo ir pristatymo į reikiamą nervų sistemos vietą sunkumai. Priešingai, imunosupresantai, pasižymintys neurotrofiniu aktyvumu, yra palyginti maži, ir jie rodo puikų bioprieinamumą ir specifiškumą. Tačiau vartojant juos ilgą laiką, atsiranda daug potencialiai rimtų pašalinių efektų, įskaitant nefrotoksiškumą, tokį kaip glomerulinės filtracijos pabloginimas ir negrįžtama tarpaudininė fibrozė (Kopp et al., 1991, *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1:162); neurologinius trūkumus, tokius kaip nevalingi drebuliai, arba nespecifinė cerebrinė angina, tokia kaip nelokalizuoti galvos skausmai (De Groen et al., 1987, *N. Engl. J. Med.* 317:861); ir kraujagyslių hipertenziją ir dėl jos atsirandančias komplikacijas (Kahan et al., 1989, *N. Eng. J. Med.* 321:1725).

Norint išvengti pašalinių efektų, susijusių su imunosupresinių junginių naudojimu, šiame išradime pateikiami neimunosupresiniai junginiai, turintys mažos molekulinės masės FKBP rotamazės inhibitorius, skirti neuronų augimui ir regeneracijai skatinti įvairiose neuropatologinėse situacijose, kuriose gali būti palengvinamas neuronų atsistatymas, įskaitant periferinio nervo sužalojimą fizinės traumos metu, arba ligoms, tokioms kaip diabetas, fiziniam centrinės nervų sistemos (stuburo smegenų ir galvos smegenų) sužalojimui, susijusiam su apopleksija, ir neurologiniams sutrikimams, susijusiems su neurodegeneracija, įskaitant Parkinsono ligą, Alchaimerio ligą ir amiotrofinę lateralinę sklerozę, gydyti.

IŠRADIMO SANTRAUKA

Šis išradimas yra susijęs su naujos klasės neurotrofiniais junginiais, pasižyminčiais afiniškumu FKBP tipo imunofilinams. Prisijungę prie šio baltymo, neurotrofiniai junginiai yra stiprūs fermentinio aktyvumo, susijusio su imunofilino baltymais ir ypač rotamaze, inhibitoriai ir todėl jie stimuliuoja neuronų regeneraciją ir ataugimą. Svarbiausia šio išradimo junginių savybė yra ta, kad šalia neurotrofinio aktyvumo, jie neturi bent kiek didesnio imunosupresinio aktyvumo.

Tinkamiausias šio išradimo įgyvendinimo variantas yra neurotrofinis junginys, kurio formulė:



kurioje

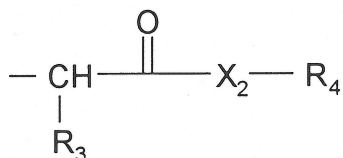
R_1 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš tiesios arba šakotos grandinės C_1 - C_9 -alkilo arba -alkenilo grupės, kuriose kaip pakaitas gali būti C_3 - C_8 -cikloalkilas, C_3 arba C_5 cikloalkilo, C_5 - C_7 -cikloalkenilo, Ar_1 , kur minėtose alkilo, alkenilo, cikloalkilo arba cikloalkenilo grupėse, kaip pakaitai, gali būti C_1 - C_4 -alkilas, C_1 - C_4 -alkenilas arba hidroksilas, ir kur Ar_1 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš 1-naftilo, 2-naftilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tiazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-, 3-, 4-piridilo ir fenilo, turinčių 1-3 pakaitus, kurie yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės, susidedančios iš vandenilio, halogeno, hidroksilo, nitrogrupės, trifluormetilo, tiesios arba šakotos grandinės C_1 - C_6 -alkilo arba -alkenilo, C_1 - C_4 -alkoksigrupės arba C_1 - C_4 -alkeniloksigrupės, fenoksigrupės, benziloksigrupės ir aminogrupės;

X yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš deguonies, sieros, metileno (CH_2) arba H_2 ;

Y yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš deguonies arba NR_2 , kur R_2 yra vandenilis arba $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkilas; ir

Z yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio arba tiesios arba šakotos grandinės $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alkilo arba -alkenilo, kurių alkilo grandinėje vienoje arba daugiau padėčių kaip pakaitai yra aukščiau apibūdintas Ar_1 , $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cikloalkilas, cikloalkilas, prijungtas tiesios arba nešakotosios grandinės $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkilo arba alkenilo grandine, ir Ar_2 , kur Ar_2 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš 2-indolilo, 3-indolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tiazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-, 3- arba 4-piridilo ir fenilo, kuriuose yra 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš grupės, susidedančios iš vandenilio, halogeno, hidroksilo, nitrogrupės, trifluormetilo, tiesios arba šakotos grandinės $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkilo arba -alkenilo, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoksigrupės arba $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkeniloksigrupės, fenoksigrupės, benziloksigrupės ir aminogrupės;

Z taip pat gali būti fragmentas:



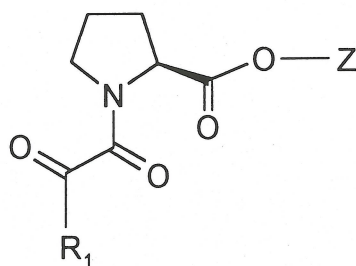
kuriame

R_3 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš tiesios arba šakotos grandinės $\text{C}_1\text{-C}_8$ alkilo, kuriame, kaip pakaitas, gali būti $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cikloalkilas arba aukščiau apibūdintas Ar_1 ir Ar_1 be pakaitų;

X_2 yra O arba NR_5 , kur R_5 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, tiesios arba šakotos grandinės $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkilo arba -alkenilo;

R_4 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš fenilo, benzilo, tiesios arba šakotos grandinės $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkilo arba -alkenilo ir tiesios arba šakotos grandinės $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkilo arba -alkenilo, kuriuose kaip pakaitas yra fenilas; arba jo farmaciškai tinkamos druskos, arba jo hidratai.

Kitas tinkamas šio išradimo realizavimo variantas yra neurotrofinis junginys, kurio formulė:



kurioje

R_1 yra tiesios arba šakotos grandinės C_1 - C_9 -alkilo arba -alkenilo grupės, kuriose kaip pakaitas gali būti C_3 - C_8 -cikloalkilas, C_3 arba C_5 cikloalkilas, C_5 - C_7 -cikloalkenilas arba Ar_1 , kur minėtose alkilo, alkenilo, cikloalkilo arba cikloalkenilo grupėse, kaip pakaitai, gali būti C_1 - C_4 -alkilas, C_1 - C_4 -alkenilas arba hidroksilas, ir kur Ar_1 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš 1-naftilo, 2-naftilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tiazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-, 3- arba 4-piridilo arba fenilo, turinčių 1-3 pakaitus, kurie yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės, susidedančios iš vandenilio, halogeno, hidroksilo, nitrogrupės, trifluormetilo, tiesios arba šakotos grandinės C_1 - C_6 -alkilo arba -alkenilo, C_1 - C_4 -alkoksigrupės arba C_1 - C_4 -alkeniloksigrupės, fenoksigrupės, benziloksigrupės ir aminogrupės;

Z yra vandenilis arba tiesios arba šakotos grandinės C_2 - C_6 -alkilas arba -alkenilas, kurių alkilo grandinėje vienoje arba daugiau padėčių kaip pakaitai yra aukščiau apibūdintas Ar_1 , C_3 - C_8 -cikloalkilas, cikloalkilas, prijungtas tiesios arba nešakotosios grandinės C_1 - C_6 -alkilo arba -alkenilo grandine, arba Ar_2 , kur Ar_2 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš 2-indolilo, 3-indolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tiazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-, 3- arba 4-piridilo arba fenilo, kuriose yra 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš grupės, susidedančios iš vandenilio, halogeno, hidroksilo, nitrogrupės, trifluormetilo, tiesios arba šakotos grandinės C_1 - C_6 -alkilo arba -alkenilo, C_1 - C_4 -alkoksigrupės arba C_1 - C_4 -alkeniloksigrupės, fenoksigrupės, benziloksigrupės ir aminogrupės; arba jo farmaciškai tinkamos druskos, arba jo hidratai.

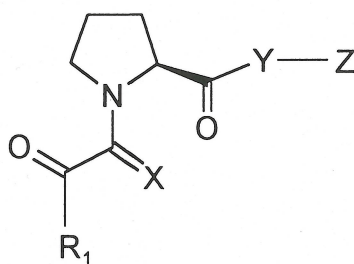
Kitas tinkamas šio išradimo įgyvendinimo variantas yra neurotrofinis junginys, pasižymintis afiniškumu FKBP tipo imunofilinams, kuris inhibuoja imunofilino rotamazinį aktyvumą.

Kitas tinkamas šio išradimo įgyvendinimo variantas yra neurotrofinių junginių, pasižyminčių afiniškumu FKBP tipo imunofilinams, kurie inhibuoja imunofilino rotamazinį aktyvumą, panaudojimas gyvūnų neurologinių sutrikimų gydymui.

Kitas tinkamas šio išradimo įgyvendinimo variantas yra neurotrofinių junginių, pasižyminčių afiniškumu FKBP tipo imunofilinams, kurie inhibuoja imunofilino rotamazinį aktyvumą, panaudojimas žinduolių neuronų regeneracijos ir augimo skatinimui.

Dar kitas tinkamas šio išradimo įgyvendinimo variantas yra neurotrofinių junginių, pasižyminčių afiniškumu FKBP tipo imunofilinams, kurie inhibuoja imunofilino rotamazinį aktyvumą, panaudojimas gyvūnų neurodegeneracijos profilaktikai.

Kitas tinkamas įgyvendinimo variantas yra neurotrofinis N-glioksilprolilesteris, kurio formulė:



kurioje

R_1 yra tiesios arba šakotos grandinės C_1 - C_5 -alkilo arba -alkenilo grupė, kuriose kaip pakaitas gali būti C_3 - C_6 -cikloalkilas arba Ar_1 , kur Ar_1 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš 2-furilo, 2-tienilo arba fenilo;

X yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš deguonies ir sieros;

Y yra deguonis; ir

Z yra vandenilis arba tiesios arba šakotos grandinės alkilas arba alkenilas, kurių alkilo grandinėje vienoje arba daugiau padėčių kaip pakaitai yra aukščiau apibūdintas Ar_1 , C_3 - C_6 -cikloalkilas, Ar_2 , kur Ar_2 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš 2-, 3- arba 4-piridilo ir fenilo, kuriuose yra 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš grupės, susidedančios iš vandenilio ir C_1 - C_4 -alkoksigrupės.

Ypatingai tinkami neurotrofiniai N-glioksilprolilesteriai, kurių formulė duota aukščiau, yra esteriai, pasirinkti iš grupės, susidedančios iš:

3-(2,5-dimetoksifenil)-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilato,

3-(2,5-dimetoksifenil)-1-prop-2-(E)-enil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilato,

2-(3,4,5-trimetoksifenil)-1-etil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilato,

3-(3-piridil)-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidin-karboksilato,

3-(2-piridil)-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidin-karboksilato,

3-(4-piridil)-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidin-karboksilato,

3-fenil-1-propil-(2S)-1-(2-tret.-butil-1,2-dioksoetil)-2-pirolidin-karboksilato,

3-fenil-1-propil-(2S)-1-(2-cikloheksiletil-1,2-dioksoetil)-2-pirolidin-karboksilato,

3-(3-piridil)-1-propil-(2S)-1-(2-cikloheksiletil-1,2-dioksoetil)-2-pirolidin-karboksilato,

3-(3-piridil)-1-propil-(2S)-1-(2-tret.-butil-1,2-dioksoetil)-2-pirolidin-karboksilato,

3,3-difenil-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidin-karboksilato,

3-(3-piridil)-1-propil-(2S)-1-(2-cikloheksil-1,2-dioksoetil)-2-pirolidin-karboksilato,

3-(3-piridil)-1-propil-(2S)-N-([2-tienil]glioksil)pirolidinkarboksilato,

3,3-difenil-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksobutil)-2-pirolidin-karboksilato,

3,3-difenil-1-propil-(2S)-1-cikloheksilglioksil-2-pirolidinkarboksilato ir

3,3-difenil-1-propil-(2S)-1-(2-tienil)glioksil-2-pirolidinkarboksilato.

TRUMPAS FIGŪRŲ APRAŠYMAS

Fig.1 yra viščiuko užpakalinės nugaros smegenų šaknelės ganglijų, paveiktų įvairiomis 17 pavyzdyje aprašyto junginio koncentracijomis, fotomikrografija. Fig.1 rodo, kad šio išradimo 17 pavyzdžio junginys labai skatina aksonų išaugimą sensorinių neuronų kultūrose. Eksplantų (iš organizmo paimtų audinių) kultūros, išskirtos iš 9-10 dienų viščiukų embrionų užpakalinės nugaros smegenų šaknelės ganglijų, buvo paveiktos įvairiomis 17 pavyzdyje aprašyto junginio koncentracijomis, kaip nurodyta figūroje. Po 48 valandų nustatytas aksonų, turinčių didesnę nei vienas DRG eksplantas ilgį, kiekis. Skaičius aksonų, ekspresuotų nepaveiktose DRG, atimtas iš 17 pavyzdžio junginiu apdorotų mėginių aksonų skaičiaus, ir gauta specifinio aksonų išaugimo priklausomybė nuo 17 pavyzdžio junginio. Pateiktos 17 pavyzdžio junginiu paveiktų DRG mikrografijos, bei 17 pavyzdžio junginio sukelta kiekybinė aksonų išaugimo priklausomybė nuo junginio dozės.

Fig.2 yra grafikas, parodantis aksonų išaugimą viščiukų užpakalinės nugaros smegenų šaknelės ganglijose, paveiktose įvairiomis 17 pavyzdyje aprašyto junginio koncentracijomis, kaip nurodyta figūroje. Fig.2 rodo, kad šio išradimo 17 pavyzdžio junginys labai skatina aksonų išaugimą sensorinių neuronų kultūrose. Eksplantų kultūros, išskirtos iš 9-10 dienų viščiukų embrionų užpakalinės nugaros smegenų šaknelės ganglijų, buvo paveiktos įvairiomis 17 pavyzdyje aprašyto junginio koncentracijomis, kaip nurodyta figūroje. Po 48 valandų buvo nustatytas aksonų, turinčių didesnę nei vienas DRG eksplantas ilgį, kiekis. Skaičius aksonų, ekspresuotų nepaveiktose DRG, buvo atimtas iš 17 pavyzdžio junginiu apdorotų mėginių aksonų skaičiaus, ir gauta specifinio aksonų išaugimo priklausomybė nuo 17 pavyzdžio junginio. Pateikta 17 pavyzdžio junginio sukelta kiekybinė aksonų išaugimo priklausomybė nuo junginio dozės.

Fig.3 yra žiurkės sėdmeninio nervo pjūvių fotomikrografija. Fig.3 rodo, kad šio išradimo 1 pavyzdžio junginys skatina neuronų regeneraciją po sėdmeninio nervo pažeidimo. Sprague-Dawley žiurkių patinėliams (150 g svorio) buvo suardyti sėdmeniniai nervai klubų lygyje. Po to, 21 dieną buvo

leidžiamas vieną kartą per dieną 1 pavyzdžio junginys (30 mg/kg, s.c.), neaktyvus junginys (30 mg/kg, s.c.) arba intralipidinis tirpiklis. Gyvuliukai buvo numarinti, išimtas sėdmeninis nervas, padaryti nervo segmento, esančio 2 mm atstumu nuo nervo sužalojimo vietos, pjūviai ir nudažyti Holmes sidabro dažų (aksonų skaičiui įvertinti) ir Luxol greituoju mėliu (remielininiui įvertinti). Mikrografijose parodyti apgaulingai paveiktų žiurkių, tirpikliu paveiktų pažeistų gyvuliukų, 1 pavyzdžio junginiu ir neaktyviu junginiu paveiktų gyvuliukų sėdmeninio nervo pjūviai, esant 630x padidinimui (4 gyvuliukai vienoje grupėje).

Fig.4 yra [^3H]-CFT prisijungimo (mikrogramui) prie dryžuotojo kūno membraninio baltymo grafikas. Fig.4 rodo, kad šio išradimo neuroimunofilininiai ligandai skatina dopamino neuronų atsistatymą po pelių poveikimo MPTP. CD1 pelės (25 g) penkias dienas buvo veikiamos 30 mg/kg MPTP (i.p) kiekvieną dieną. Gyvuliukai taip pat buvo kasdien veikiami intralipidiniu tirpikliu, 1 pavyzdžio junginiu (100 mg/kg, s.c.) arba 17 pavyzdžio junginiu (40, 20, 10 mg/kg, s.c., kaip nurodyta) kartu su MPTP ir poveikis tęsiamas dar 5 dienas. Po 18 dienų pelės buvo numarintos, išimti ir sudėti kartu 5 grupėje esančių gyvuliukų smegenų dryžuotieji kūnai ir paversti į išplautą membraninį preparatą. Buvo kiekybiškai įvertintas [^3H]-CFT prisijungimas prie įvairių grupių šių dryžuotojo kūno membranų preparatų, norint nustatyti dopamino pernešiklio kiekius į gyvybingus nervų galus. Surišimas, esant 10 μM nežymėto CFT, leido įvertinti nespecifinį surišimą, kuris buvo atimamas iš bendro surišimo, įvertinant specifinį [^3H]-CFT surišimą. Surišimas buvo sunormuotas pagal kiekvienos eksperimentinės grupės dryžuotojo kūno membranų baltymo kiekį. MPTP ir vaistais apdorotų gyvuliukų koronariniai ir sagitaliniai smegenų pjūviai buvo nudažyti anti-tirozinhidroksilazės (TH) Ig, norint nustatyti TH kiekius dryžuotajame kūne, medialinių kaktos smegenų pluošto aksonuose ir juodojoje substancijoje, kurie parodo funkcinis dopaminerginius neuronus.

Fig.5 yra [^3H]-CFT surišimo 200 μg membraninio baltymo stulpelinė diagrama. Fig.5 rodo, kad šio išradimo neuroimunofilininiai ligandai skatina

dopamino neuronų atsistatymą po pelių apdorojimo MPTP pagal fig.4 aprašytą metodiką.

Fig.6 yra koronarinio ir sagitalinio smegenų pjūvių fotomikrografija, esant 630x padidininimui. Fig.6 parodyti MPTP ir vaistais paveiktų gyvuliukų smegenų pjūviai, nudažyti anti-tirozinhidroksilazės (TH) Ig, norint nustatyti TH kiekius dryžuotajame kūne, kurie parodo funkcinis dopaminerginius neuronus.

Fig.7 yra koronarinio ir sagitalinio smegenų pjūvių fotomikrografija, esant 50x padidininimui. Fig.7 parodyti MPTP ir vaistais paveiktų gyvuliukų smegenų pjūviai, nudažyti anti-tirozinhidroksilazės (TH) Ig, norint nustatyti TH kiekius juodojoje substancijoje, kurie parodo funkcinis dopaminerginius neuronus.

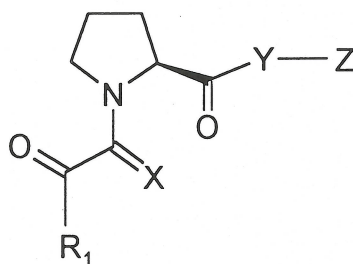
Fig.8 yra koronarinio ir sagitalinio smegenų pjūvių fotomikrografija, esant 400x padidininimui. Fig.8 parodyti MPTP ir vaistais paveiktų gyvuliukų smegenų pjūviai, nudažyti anti-tirozinhidroksilazės (TH) Ig, norint nustatyti medialinių kaktos smegenų pluošto aksonų TH kiekius, kurie parodo funkcinis dopaminerginius neuronus.

SMULKUS IŠRADIMO APRAŠYMAS

Naujieji šio išradimo neurotrofiniai junginiai, lyginant su kitais žinomais junginiais, yra palyginus mažos molekulės, kurios susiriša su FKBT-tipo imunofiliniais, tokiais kaip rapamicinas, FK506 ir ciklosporinas.

Šio išradimo neurotrofiniai junginiai turi afiniškumą FK506 rišantiems baltymams, tokiems kaip FKBP-12. Netikėtai buvo rasta, kad kai šio išradimo neurotrofiniai junginiai yra surišti su FKBP, jie inhibuoja rišančio baltymo prolil-peptidil-cis-trans-izomerazės aktyvumą arba rotamazės aktyvumą ir stimuliuoja aksonų augimą, tačiau jie neturi imunosupresinio poveikio.

Konkrečiau, šis išradimas yra susijęs su nauja neurotrofinių junginių klase, kurie aprašomi formule:



kurioje

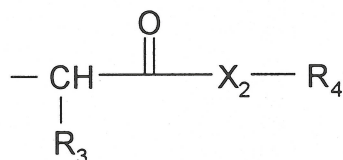
R_1 yra tiesios arba šakotos grandinės C_1 - C_9 -alkilo arba -alkenilo grupė, kurioje kaip pakaitas gali būti C_3 - C_8 -cikloalkilas, C_3 arba C_5 cikloalkilas, C_5 - C_7 -cikloalkenilas arba Ar_1 , kur minėtose alkilo, alkenilo, cikloalkilo arba cikloalkenilo grupėse, kaip pakaitai, gali būti C_1 - C_4 -alkilas, C_1 - C_4 -alkenilas arba hidroksilas, ir kur Ar_1 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš 1-naftilo, 2-naftilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tiazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-, 3- arba 4-piridilo, arba fenilo, turinčių 1-3 pakaitus, kurie yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės, susidedančios iš vandenilio, halogeno, hidroksilo, nitrogrupės, trifluormetilo, tiesios arba šakotos grandinės C_1 - C_6 -alkilo arba -alkenilo, C_1 - C_4 -alkoksigrupės arba C_1 - C_4 -alkeniloksigrupės, fenoksigrupės, benziloksigrupės ir aminogrupės;

X yra deguonis, siera, metilenas (CH_2) arba H_2 ;

Y yra deguonis arba NR_2 , kur R_2 yra vandenilis arba C_1 - C_6 -alkilas; ir

Z yra vandenilis arba tiesios arba šakotos grandinės C_2 - C_3 -alkilas arba -alkenilas, kurių alkilo grandinėje vienoje arba daugiau padėčių kaip pakaitas yra aukščiau apibūdintas Ar_1 , C_3 - C_8 -cikloalkilas, cikloalkilas, prijungtas tiesios arba nešakotosios grandinės C_1 - C_6 -alkilo arba alkenilo grandine, arba Ar_2 , kur Ar_2 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš 2-indolilo, 3-indolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tiazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-, 3- arba 4-piridilo ir fenilo, kuriuose yra 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš grupės, susidedančios iš vandenilio, halogeno, hidroksilo, nitrogrupės, trifluormetilo, tiesios arba šakotos grandinės C_1 - C_6 -alkilo arba -alkenilo, C_1 - C_4 -alkoksigrupės arba C_1 - C_4 -alkeniloksigrupės, fenoksigrupės, benziloksigrupės ir aminogrupės;

Z taip pat gali būti fragmentas:



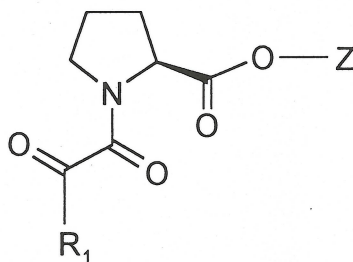
kuriame

R_3 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš tiesios arba šakotos grandinės $\text{C}_1\text{-C}_8$ -alkilo, kuriame, kaip pakaitas, gali būti $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cikloalkilas arba aukščiau apibūdintas Ar_1 ir Ar_1 be pakaitų;

X_2 yra O arba NR_5 , kur R_5 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, tiesios arba šakotos grandinės $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkilo arba -alkenilo;

R_4 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš fenilo, benzilo, tiesios arba šakotos grandinės $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkilo arba -alkenilo ir tiesios arba šakotos grandinės $\text{C}_1\text{-C}_5$ -alkilo arba -alkenilo, kuriuose kaip pakaitas yra fenilas; arba jų farmaciškai tinkamos druskos, arba jų hidratų.

Tinkamesni junginiai yra tokie, kurių formulė:

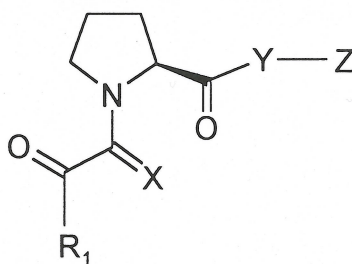


kurioje

R_1 yra tiesios arba šakotos grandinės $\text{C}_1\text{-C}_9$ -alkilo arba -alkenilo grupė, kurioje kaip pakaitas gali būti $\text{C}_3\text{-C}_8$ -cikloalkilas, C_3 arba C_5 cikloalkilas, $\text{C}_5\text{-C}_7$ -cikloalkenilas arba Ar_1 , kur minėtose alkilo, alkenilo, cikloalkilo arba cikloalkenilo grupėse, kaip pakaitai, gali būti $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkilas, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkenilas arba hidroksilas, ir kur Ar_1 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš 1-naftilo, 2-naftilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tiazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-, 3- arba 4-piridilo arba fenilo, turinčių 1-3 pakaitus, kurie yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės, susidedančios iš vandenilio, halogeno, hidroksilo, nitrogrupės, trifluormetilo, tiesios arba šakotos grandinės $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkilo arba -alkenilo, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkoksigrupės arba $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkeniloksigrupės, fenoksigrupės, benziloksigrupės ir aminogrupės;

Z yra vandenilis arba tiesios arba šakotos grandinės C_2 - C_6 -alkilas arba -alkenilas, kurių alkilo grandinėje vienoje arba daugiau padėčių kaip pakaitas yra aukščiau apibūdintas Ar_1 , C_3 - C_8 -cikloalkilas, cikloalkilas, prijungtas tiesios arba nešakotos grandinės C_1 - C_6 -alkilo arba -alkenilo grandinė, arba Ar_2 , kur Ar_2 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš 2-indolilo, 3-indolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tiazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-, 3- arba 4-piridilo arba fenilo, kuriose yra 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš grupės, susidedančios iš vandenilio, halogeno, hidroksilo, nitrogrupės, trifluormetilo, tiesios arba šakotos grandinės C_1 - C_6 -alkilo arba -alkenilo, C_1 - C_4 -alkoksigrupės arba C_1 - C_4 -alkeniloksigrupės, fenoksigrupės, benziloksigrupės ir aminogrupės; arba jų farmaciškai tinkamos druskos, arba jų hidratai.

Tinkami neurotropiniai N-glioksilprolilesteriai turi formulę:



kurioje

R_1 yra tiesios arba šakotos grandinės C_1 - C_5 -alkilo arba -alkenilo grupė, kurioje kaip pakaitas gali būti C_3 - C_6 -cikloalkilas, arba Ar_1 , kur Ar_1 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš 2-furilo, 2-tienilo arba fenilo;

X yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš deguonies ir sieros;

Y yra deguonis; ir

Z yra vandenilis arba tiesios arba šakotos grandinės alkilas arba alkenilas, kurių alkilo grandinėje vienoje arba daugiau padėčių kaip pakaitas yra aukščiau apibūdintas Ar_1 , C_3 - C_6 -cikloalkilas, Ar_2 , kur Ar_2 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš 2-, 3- arba 4-piridilo ir fenilo, kuriuose yra 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš grupės, susidedančios iš vandenilio ir C_1 - C_4 -alkoksigrupės.

Šio išradimo junginiai egzistuoja stereoizomerinių formų pavidalu - jie yra arba enantiomerai, arba diastereoizomerai. Stereochemija 1-je padėtyje (1 formulė) yra R arba S; pirmenybė teikiama S formai. Šis išradimas apima

enantiomerus, raceminę formą ir diastereoizomerų mišinius. Enantiomerai bei diastereoizomerai gali būti atskirti vienas nuo kito šios srities specialistams žinomais metodais.

Yra žinoma, kad imunofilinai, tokie kaip FKBP, geriausiai atpažįsta peptidinius substratus, turinčius Xaa-Pro-Yaa fragmentus, kuriuose Xaa ir Yaa yra lipofilinių aminorūgščių liekanos (Schreiber et al., 1990, *J. Org. Chem.*, 55, 4984-4986; Harrison and Stein, 1990, *Biochemistry*, 29, 3813-3816). Taigi, modifikuoti prolil-peptidoimitatoriniai junginiai, turintys lipofilinius pakaitus, turėtų su dideliu afiniškumu jungtis prie FKBP aktyviosios vietos hidrofobinės dalies ir inhibuoti jo rotamazinį aktyvumą.

Tinkamiausi šio išradimo junginiai yra tie, kuriuose R₁ grupė nėra stereochemiškai labai didelio tūrio, palyginus su žinomu FKBP aktyviosios vietos hidrofobinės dalies dydžiu ir forma. Taigi, labai didelės ir/arba daug pakaitų turinčios R₁ grupės turėtų jungtis prie FKBP aktyviosios vietos su mažesniu afiniškumu.

Tinkamiausi šio išradimo junginiai yra:

(2S)-1-(1,2-diokso-3,3-dimetilpentil)-2-pirolidinkarboksirūgštis,

3-fenil-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidin-karboksilatas,

3-fenil-1-prop-2-(E)-enil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidin-karboksilatas,

3-(3,4,5-trimetoksifenil)-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilatas,

3-(3,4,5-trimetoksifenil)-1-prop-2-(E)-enil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilatas,

3-(4,5-metilendioksifenil)-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilatas,

3-(4,5-metilendioksifenil)-1-prop-2-(E)-enil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilatas,

3-cikloheksil-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidin-karboksilatas,

3-cikloheksil-1-prop-2-(E)-enil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilatas,

(1R)-1,3-difenil-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilatas,

3-fenil-1-propil-(2S)-1-(1,2-diokso-2-[2-furanil])etil-2-pirolidinkarboksilatas,

3-fenil-1-propil-(2S)-1-(1,2-diokso-2-[2-tienil])etil-2-pirolidinkarboksilatas,

3-fenil-1-propil-(2S)-1-(1,2-diokso-2-[2-tiazolil])etil-2-pirolidinkarboksilatas,

3-fenil-1-propil-(2S)-1-(1,2-diokso-2-fenil)etil-2-pirolidinkarboksilatas,

3-(2,5-dimetoksifenil)-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilatas,

3-(2,5-dimetoksifenil)-1-prop-2-(E)-enil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilatas,

2-(3,4,5-trimetoksifenil)-1-etil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilatas,

3-(3-piridil)-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilatas,

3-(2-piridil)-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilatas,

3-(4-piridil)-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilatas,

3-fenil-1-propil-(2S)-1-(2-cikloheksil-1,2-dioksoetil)-2-pirolidinkarboksilatas,

3-fenil-1-propil-(2S)-1-(2-tret.-butil-1,2-dioksoetil)-2-pirolidinkarboksilatas,

3-fenil-1-propil-(2S)-1-(2-cikloheksiletil-1,2-dioksoetil)-2-pirolidinkarboksilatas,

3-(3-piridil)-1-propil-(2S)-1-(2-cikloheksiletil-1,2-dioksoetil)-2-pirolidinkarboksilatas,

3-(3-piridil)-1-propil-(2S)-1-(2-tret.-butil-1,2-dioksoetil)-2-pirolidin-karboksilatas,

3,3-difenil-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidin-karboksilatas,

3-(3-piridil)-1-propil-(2S)-1-(2-cikloheksil-1,2-dioksoetil)-2-pirolidin-karboksilatas,

3-(3-piridil)-1-propil-(2S)-N-([2-tienil]glioksil)pirolidinkarboksilatas,
3,3-difenil-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksobutil)-2-pirolidin-karboksilatas,

3,3-difenil-1-propil-(2S)-1-cikloheksilglioksil-2-pirolidinkarboksilatas ir

3,3-difenil-1-propil-(2S)-1-(2-tienil)glioksil-2-pirolidinkarboksilatas.

Ypatingai tinkami neurotrofiniai N-glioksilprolilesteriai yra pasirinkti iš grupės, susidedančios iš:

3-(2,5-dimetoksifenil)-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilato,

3-(2,5-dimetoksifenil)-1-prop-2-(E)-enil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilato,

3-(3,4,5-trimetoksifenil)-1-etil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilato,

3-(3-piridil)-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidin-karboksilato,

3-(2-piridil)-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidin-karboksilato,

3-(4-piridil)-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidin-karboksilato,

3-fenil-1-propil-(2S)-1-(2-tret-butyl-1,2-dioksoetil)-2-pirolidinkarboksilato,

3-fenil-1-propil-(2S)-1-(2-cikloheksiletil-1,2-dioksoetil)-2-pirolidin-karboksilato,

3-(3-piridil)-1-propil-(2S)-1-(2-cikloheksiletil-1,2-dioksoetil)-2-pirolidin-karboksilato,

3-(3-piridil)-1-propil-(2S)-1-(2-tret.-butil-1,2-dioksoetil)-2-pirolidin-karboksilato,

3,3-difenil-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidin-karboksilato,

3-(3-piridil)-1-propil-(2S)-1-(2-cikloheksil-1,2-dioksoetil)-2-pirolidin-karboksilato,

3-(3-piridil)-1-propil-(2S)-N-([2-tienil]glioksil)pirolidinkarboksilato,

3,3-difenil-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksobutil)-2-pirolidin-karboksilato,

3,3-difenil-1-propil-(2S)-1-cikloheksilglioksil-2-pirolidinkarboksilato ir

3,3-difenil-1-propil-(2S)-1-(2-tienil)glioksil-2-pirolidinkarboksilato.

Šio išradimo junginiai gali būti naudojami druskų, sudarytų su neorganinėmis arba organinėmis rūgštimis ir bazėmis, formoje. Druskos, sudarytos su rūgštimis, apima tokias druskas: acetatą, adipatą, alginatą, aspartatą, benzoatą, benzensulfonatą, bisulfatą, butiratą, citratą, kamparatą, kamparsulfonatą, ciklopentanpropionatą, digliukonatą, dodecilsulfatą, etansulfonatą, fumaratą, gliukoheptanoatą, glicerofosfatą, hemisulfatą, heptanoatą, heksanoatą, vandenilio chloridą, vandenilio bromidą, vandenilio jodidą, 2-hidroksietansulfonatą, laktatą, maleatą, metansulfonatą, 2-naftalensulfonatą, nikotiną, oksalatą, pamoatą, pektinatą, propionatą, sukcinatą, tartratą, tiocianatą, tozilatą ir undekanoatą. Druskos su bazėmis apima amonio druskas, šarminių metalų druskas, tokias kaip natrio ir kalio druskos, žemės šarminių metalų druskas, tokias kaip kalcio ir magnio druskos, druskas su organinėmis bazėmis, tokias kaip dicikloheksilamino druskos, N-metil-D-gliukaminas, ir druskas su aminorūgštimis, tokiomis kaip argininas, lizinas ir taip toliau. Be to, bazinį azotą turinčios grupės gali būti kvaternizuotos agentais, tokiais kaip žemesnieji alkilhalogenidai, tokie kaip metilo, etilo, propilo ir butilo chloridai, bromidai ir jodidai; dialkilsulfatai, tokie kaip dimetilo, dietilo, dibutilo ir diamilo sulfatai; ilgos grandinės halogenidai, tokie kaip decilo, laurilo, miristilo ir stearilo chloridai, bromidai ir jodidai; aralkilhalogenidai, tokie kaip benzilo ir fenetilo bromidai ir kiti. Taip yra gaunami vandenyje arba aliejuje tirpūs arba disperguojami produktai.

Šio išradimo neurotrofiniai junginiai gali būti periodiškai skiriami pacientui, kuris gydomas nuo neurologinių sutrikimų, arba dėl kitokių priežasčių, kuriose pageidautina stimuliuoti neuronų regeneraciją ir augimą, pavyzdžiui, esant įvairiems periferiniams neuropatiniams ir neurologiniams sutrikimams, susijusiems su neurodegeneracija. Šio išradimo junginiai taip pat gali būti skiriami kitiems žinduoliams (ne žmogui) žinduolių įvairių neurologinių sutrikimų gydymui.

Naujieji šio išradimo junginiai yra veiksmingi rotamazės aktyvumo inhibitoriai ir turi puikų neurotrofinio aktyvumo laipsnį. Šis aktyvumas tinka pažeistų neuronų stimuliavimui, neuronų regeneracijos skatinimui, neurodegeneracijos profilaktikai ir keletu neurologinių susirgimų, kurie yra susiję su neuronų degeneracija ir periferinėmis neuropatijomis, gydymui. Neurologiniai sutrikimai, kurie gali būti gydomi, apima (bet neapsiriboja): trišakio nervo skausmus, glosofaringinę neuralgiją, Belio paralyžių, sunkiąją miasteniją, raumenų distrofiją, lateralinę amiotrofinę sklerozę, progresyvinę bulbarinę paveldėtą raumenų atrofiją, tarpslankstelinio disko išvaržos, trūkimo arba iškritimo sindromus, cervikalinę spondiliozę, rezginio sutrikimus, torakalinio išleidimo destrukcijos sindromus, periferinę neuropatiją, tokią, kurią sukėlė švinas, diaminodifenilsulfonas (dapsonas), erkės, porfirija arba Gulen-Barė sindromas, Alchaimerio ligą ir Parkinsono ligą.

Šiems tikslams šio išradimo junginiai gali būti vartojami peroraliniu ir parenteriniu būdais, inhaliaciniais įpurškimais, topiniu, rektaliniu, intranazaliniu, žandiniu ir vaginaliniu būdais arba per implantuotus vaisto šaltinius dozuotomis kompozicijomis, kuriose yra įprastų netoksiškų farmaciškai, tinkamų nešiklių, stimuliatorių ir tirpiklių. Čia naudojamas terminas "parenterinis" apima poodines, intravenines, intramuskulines, intraperitonines injekcijas, injekcijas į nugaros smegenų dangalo vidų, intraventrikulines, intrasternalines ir intrakranialines injekcijas arba infuzijos būdus.

Kad būtų terapiškai efektyvus kaip centrinės nervų sistemos taikiny, imunofilino-vaisto kompleksas turi lengvai prasiskverbti per kraujo-smegenų barjerą, jeigu vaistas yra vartojamas periferiniu būdu. Šio išradimo junginiai,

kurie negali prasiskverbti per kraujo-smegenų barjerą, gali būti efektyviai vartojami intraventrikuliniu būdu.

Farmacinės kompozicijos gali būti sterilių injekcijoms skirtų preparatų formoje, pavyzdžiui, kaip sterili injekcijoms skirta vandeninė arba riebalinga suspensija. Ši suspensija gali būti sukomponuojama pagal žinomas šioje srityje metodikas, naudojant tinkamus dispergavimo arba drėkinimo agentus ir suspendavimo agentus. Sterilus injekcijoms skirtas preparatas taip pat gali būti sterilus injekcijoms skirtas tirpalas arba suspensija netoksiškame parenterinio naudojimo skiediklyje arba tirpiklyje, pavyzdžiui, tirpalas 1,3-butandiolyje. Tinkamais skiedikliais ir tirpikliais, kuriuos galima naudoti, yra vanduo, Ringerio tirpalas ir izotoninis natrio chlorido tirpalas. Be to, tirpikliais arba suspendavimo terpėmis paprastai naudojami sterilūs nelakūs aliejai. Šiam tikslui gali būti naudojamas bet koks švelnus nelakus aliejus, įskaitant sintetinius mono- ir digliceridus. Riebalų rūgštys, tokios kaip oleino rūgštis ir jos gliceridai, randa panaudojimą injekcijoms skirtų alyvų aliejaus arba ricinos aliejaus preparatuose, ypač jų polioksietilintose versijose. Šiuose aliejiniuose tirpaluose arba suspensijose taip pat gali būti ilgos grandinės alkoholio, kaip skiediklio arba dispergento.

Šie junginiai gali būti vartojami peroraliniu būdu, pavyzdžiui, tablečių arba kapsulių formoje, arba kaip suspensijos arba tirpalai vandenyje. Tablečių, skirtų peroraliniam vartojimui, atveju dažniausiai vartojamais nešikliais yra laktozė ir kukurūzų krakmolos. Paprastai pridedama ir tepimo agentų, tokių kaip magnio stearatas. Peroraliniam vartojimui kapsulių formoje tinkamais skiedikliais yra laktozė ir išdžiovintas kukurūzų krakmolos. Jeigu peroraliniam vartojimui reikia vandeninių suspensijų, veiklusis ingredientas yra sumaišomas su emulgikliais ir suspendavimo agentais. Norint galima pridėti tam tikrų saldiklių ir/arba skonį pagerinančių, ir/arba nuspalvinančių medžiagų.

Šio išradimo junginius taip pat galima vartoti žvakučių formoje rektaliniam vaisto įvedimui. Šios žvakutės gali būti pagamintos, sumaišant vaistą su tinkama neerzinančia pagalbine medžiaga, kuri kambario temperatūroje yra kieta, bet skysta rektalinėje temperatūroje, ir todėl ji

išsilydo tiesiojoje žarnoje, išsiskiriant vaistui. Tokios medžiagos yra kakavos sviestas, bičių vaškas ir polietileno glikoliai.

Šio išradimo medžiagas galima vartoti topiniu būdu, ypatingai tais atvejais, kai reikia gydyti sritis arba organus lengvai prieinamus topiniam vartojimui, įskaitant akies neurologinius sutrikimus, odą arba žemesnįjį virškinimo traktą. Kiekvienai iš šių sričių nesunkiai galima pagaminti tinkamas topinio vartojimo kompozicijas.

Įvedimui į akis, junginius galima sukomponuoti kaip mikroninių dalelių suspensijas izotoniniame, turinčiame sureguliuotą pH fiziologiniame druskos tirpale, arba dar geriau, kaip tirpalus izotoniniame, turinčiame sureguliuotą pH fiziologiniame druskos tirpale, kuriame yra arba nėra konservantų, tokių kaip benzilalkonio chloridas. Kitu atveju, įvedimui į akis, junginiai gali būti sukomponuojami tepale, tokiaime kaip vazelinai.

Topiniam vartojimui ant odos, junginiai gali būti sukomponuojami tinkamame tepale, kuriame junginys yra suspenduotas arba ištirpintas, pavyzdžiui, mišinyje iš vienos arba daugiau iš šių medžiagų: mineralinėje alyvoje, skystame vazeline, šviesiajame vazeline, propilenglikolyje, polioksietileno-polioksipropileno junginyje, emulguojančiame vaške ir vandenyje. Kitu atveju, junginiai gali būti sukomponuojami tinkamame losjone arba kreme, kuriame veiklusis junginys yra suspenduotas arba ištirpintas, pavyzdžiui, mišinyje iš vienos arba daugiau iš šių medžiagų: mineralinėje alyvoje, sorbitano monostearate, polisorbate 60, cetilo esterių vaške, cetearilo alkoholyje, 2-oktildodekanolyje, benzilo alkoholyje ir vandenyje.

Topinis vartojimas žemesniajame virškinimo trakte gali būti realizuojamas rektalinėmis žvakučių kompozicijomis (žr. aukščiau) arba klizmoms tinkamomis kompozicijomis.

Aukščiau minėtų būklių gydymui tinkamos dozės yra maždaug nuo 0,1 mg iki maždaug 10000 mg veikliojo ingrediento, geriau maždaug 0,1 - 1000 mg eilės. Veikliojo ingrediento kiekis, kuris gali būti sumaišytas su nešikliais, gaminant atskiras dozuotas formas, keisis priklausomai nuo gydomos būtybės ir nuo konkretaus vartojimo būdo.

Tačiau reikia suprasti, kad atskiram pacientui būdinga dozė priklausys nuo įvairių faktorių, įskaitant konkretaus vartojamo junginio aktyvumą, paciento amžių, kūno svorį, bendrą sveikatos stavį, lytį, maistą, vartojimo laiką, ekskrecijos greitį, vaistų kombinaciją, konkrečios gydomos ligos aštrumą ir vaisto vartojimo būdą.

Šiuos junginius galima vartoti su kitais neurotrofiniais agentais, tokiais kaip neurotrofinis augimo faktorius (NGF), augimo faktorius kaip neuroglijų darinys, augimo faktorius kaip smegenų darinys, ciliarinis neurotrofinis faktorius ir neurotropinas-3. Kitų neurotrofinių vaistų dozės priklausys nuo aukščiau paminėtų faktorių ir nuo vaistų kombinacijos neurotrofinio efektyvumo.

K_i nustatymo metodika

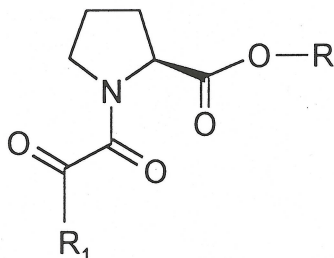
Peptidil-prolilizomerazės (rotamazės) aktyvumo inhibavimas išradimo junginiais gali būti įvertintas žinomais metodais, aprašytais literatūroje (Harding, M.W. et al. *Nature* 341:758-760 (1989); Holt et al. *J. Am. Chem. Soc.* 115:9923-9938). Šios reikšmės yra gautos kaip tariamosios K_i, ir yra pateiktos I lentelėje. Alanino-prolino ryšio cis-trans izomerizacija modeliniame substrate - N-sukcinil-Ala-Ala-Pro-Phe-p-nitroanilide - kontroliuojama spektrofotometriškai bandyme su chimotripsinu, kuriame nuo substrato transformos atskykla para-nitroanilinas. Nustatomas šios reakcijos inhibavimas, sukeliamas pridedant įvairias inhibitoriaus koncentracijas, ir duomenys analizuojami kaip pirmos eilės greičio konstantos pokyčio funkcija nuo inhibitoriaus koncentracijos, iš kurios gaunamos tariamosios K_i-reikšmės.

Į plastikinę kiuvetę įpilama 950 µl ledu atšaldyto bandyminio buferio (25 mM HEPES, pH 7,8, 100 mM NaCl), 10 µl FKBP (2,5 mM tirpalas 10 mM Tris-Cl, pH 7,5, 100 mM NaCl, 1 mM ditiotrietolio tirpale), 25 µl chimotripsino (50 mg/ml 1 mM HCl tirpale) ir 10 µl įvairių koncentracijų tiriamojo junginio tirpalo dimetilsulfoksido. Reakcija pradedama, įpilant 5 µl substrato (sukcinil-Ala-Phe-Pro-Phe-para-nitroanilidas, 5 mg/ml 2,35 mM LiCl trifluoretanolyje).

Spektrofotometru matuojama optinio tankio, esant 390 nm bangos ilgiui, priklausomybė nuo laiko 90 sek., ir iš optinio tankio priklausomybės nuo laiko duomenų nustatomos greičio konstantos.

Šių eksperimentų duomenys pateikti I lentelėje.

I lentelė



Nr.	R	R ₁	K _i
1	1,1-dimetilpropilas	3-fenilpropilas	42
2	"	3-fenilprop-2-(E)-enilas	125
3	"	3-(3,4,5-trimetoksifenil)propilas	200
4	"	3-(3,4,5-trimetoksifenil)prop-2-(E)-enilas	65
5	"	3-(4,5-metilendioksi)fenilpropilas	170
6	"	3-(4,5-metilendioksi)fenil-prop-2-(E)-enilas	160
7	"	3-cikloheksilpropilas	200
8	"	3-cikloheksilprop-2-(E)-enilas	600
9	"	(1R)-1,3-difenil-1-propilas	52
10	2-furanilas	3-fenilpropilas	4000
11	2-tienilas	"	92
12	2-tiazolilas	"	100
13	fenilas	"	1970
14	1,1-dimetilpropilas	3-(2,5-dimetoksi)fenilpropilas	250
15	"	3-(2,5-dimetoksi)fenilprop-2-(E)-enilas	450
16	"	2-(3,4,5-trimetoksifenil)etilas	120
17	"	3-(3-piridil)propilas	5
18	"	3-(2-piridil)propilas	195
19	"	3-(4-piridil)propilas	23
20	cikloheksilas	3-fenilpropilas	82
21	tret-butilas	"	95
22	cikloheksiletilas	"	1025
23	cikloheksiletilas	3-(3-piridil)propilas	1400
24	tret-butilas	3-(3-piridil)propilas	3
25	1,1-dimetilpropilas	3,3-difenilpropilas	5
26	cikloheksilas	3-(3-piridil)propilas	9

27	2-tienilas	3-(3-piridil)propilas		1000
28	tret-butilas	3,3-difenilpropilas	5	
29	cikloheksilas	"	20	
30	2-tienilas	"		150

Žinduolių ląstelėse FKBP-12 kompleksuojasi su inozitolio trifosfato receptoriu (IP_3R) ir rianodino receptoriu (RyR). Manoma, kad šio išradimo junginiai atskelia FKBP-12 iš šių kompleksų, padarydami tai, kad kalcio kanalas tampa "nesandarus" (Cameron et al., 1995). Kalcio ištekėjimas sukelia aksonų ekstenziją, ir todėl IP_3R receptorių ir rianodino receptorių gali būti įjungti į vaistų neurotrofinius efektus. Kadangi vaistas rišasi prie tos pačios vietos, kaip ir FKBP-12, kaip IP_3R receptorių, galima daryti prielaidą, kad vaistai pašalina kanaluose FKBP-12.

Viščiukų užpakalinės nugaros smegenų šaknelės ganglijai

Kultūros ir aksonų ataugos

Užpakalinės nugaros smegenų šaknelės ganglijai (DRG) buvo atskirti iš dešimt dienų perėtų viščiukų embrionų. Pilni ganglijo eksplantai buvo kultivuojami ant plonasluoksnių matrigeliu padengtų 12 duobučių turinčių plokštelių su Liebovitz L15 plus daug gliukozės turinčia terpe su 2 mM glutamino ir 10 % veršiuko fetalinio serumo priedais, o be to dar turinčia 10 μ M citozino β -D arabinofuranozido (Ara C), 37 °C temperatūroje ir aplinkoje, kurioje yra 5 % CO_2 . Po 24 valandų DRG buvo veikiami įvairiomis koncentracijomis nervų augimo faktoriaus, imunofilino ligandais arba NFG plus vaistai kombinacijomis. Praėjus 48 valandoms po apdorojimo vaistu, ganglijai buvo vizualizuoti fazių kontrastu arba Hofmano moduliaciniu kontrastu Zeiss Axiovert inversiniu mikroskopu. Buvo padarytos eksplantų fotomikrografijos, ir kiekybiškai įvertintos aksonų ataugos. Aksonai, ilgesni nei DGR skersmuo, buvo skaičiuojami kaip teigiami, nustatant bendrą aksonų skaičių, įvertintą kiekvienoms eksperimentinėms sąlygoms. Kiekvienoje duobutėje buvo kultivuoti 3-4 DRG, o kiekvienas apdorojimas buvo pakartojamas du kartus.

Šių eksperimentų duomenys pateikti II lentelėje. Tipiškos 17 pavyzdžiui fotomikrografijos parodytos fig.1; šio pavyzdžio dozės-atsako kreivė duota fig.2.

II lentelė

Aksonų ataugos viščiukų DRG

<u>Pav. Nr.</u>	<u>ED₅₀, aksonų ataugos, nM</u>
1	53
2	105
3	149
4	190
5	10
6	75
10	0,46
11	0,015
14	2
15	0,8
16	0,015
17	0,05
18	30
19	6
20	0,13
21	0,025
22	0,66
23	1100
24	0,014
25	0,50
26	2
27	500
28	0,50
29	10
30	100

Sėdmeninio nervo aksotomija

Šešių savaičių amžiaus Sprague-Dawley žiurkių patinėliai buvo anestezuoti, ir apnuogintas ir pincetu suardytas jų sėdmeninis nervas klubų lygyje. Prieš pat pažeidimą ir kasdien po pažeidimo subkutaniniu būdu buvo leidžiami tiriamieji junginiai arba tirpiklis. Sėdmeninio nervo nuopjovos buvo dažomos Holmes sidabro dažu aksonų kiekio nustatymui ir Luxol greituojų mėliu mielinizacijos kiekio nustatymui. Praėjus 18 dienų po pažeidimo, tirpiklio paveiktuose gyvuliukuose buvo stebimas žymus aksonų kiekio sumažėjimas (50 % sumažėjimas, lyginant su nepažeistomis kontrolinėmis žiurkėmis) ir

mielininimo laipsnio sumažėjimas (90 % sumažėjimas, lyginant su nepažeistomis kontrolinėmis žiurkėmis).

1 pavyzdžio junginio įvedimas (30 mg/kg, s.c.) prieš pat pažeidimą ir vieną kartą per dieną 18 dienų laikotarpyje po pažeidimo davė žymią tiek aksonų skaičiaus (5 % sumažėjimas, lyginant su nepažeistomis kontrolinėmis žiurkėmis), tiek ir mielininimo laipsnio (50 % sumažėjimas, lyginant su kontrole), lyginant su tirpikliu paveiktais gyvuliukais, regeneraciją. Šis reikšmingas 1 pavyzdžio junginio veiksmingumas atitinka jo aiškiai išreikštą aktyvumą inhibuojant rotamazinį aktyvumą ir stimuliuojant aksonų ataugas viščiukų DRG. Šie rezultatai parodyti fig.3. "Apgaulė" reiškia kontrolinius gyvuliukus, kurie gavo tirpiklį, bet nebuvo pažeisti; "tirpiklis" reiškia gyvuliukus, kurie buvo pažeisti ir gavo tik tirpiklį (t.y. jame nebuvo vaisto). 1 pavyzdžio junginio poveikis parodė nuostabų panašumą į "apgaulės" gyvuliukus, o tai rodo, kad šie junginiai pasižymi galingu neuroregeneraciniu veikimu *in vivo*. Neaktyvus yra tas junginys, kuris yra neaktyvus kaip FKBP-12 inhibitorius. Tokiu junginiu paveikti gyvuliukai buvo panašūs į tirpikliu paveiktus pažeistus gyvuliukus; tai patvirtina, kad neuroregeneracijos rezultatai, stebimi 1 pavyzdžio junginio atveju, yra tiesiogiai sukelti FKBP-12 inhibavimo šiuo junginiu. Šių duomenų kiekybinis įvertinimas parodytas III lentelėje.

III lentelė

<u>Poveikis</u>	<u>Aksonų skaičius</u> (% nuo kontrolės)	<u>Mielino kiekis</u>
Apgaulė	100	100
Pažeidimas:		
+ tirpiklis (s.c.)	50	10
+ 1 pavyzdžio junginys (30 mg/kg, s.c.)	100	50
+ neaktyvus junginys (30 mg/kg, s.c.)	25	25

Parkinsono ligos MPTP modelis bandyme su pelėmis

Pelių dopaminerginių neuronų MPTP pažeidimas buvo panaudotas kaip gyvuliukų Parkinsono ligos modelis. Keturių savaičių amžiaus CD1 baltųjų pelių patinėliams i.p. būdu buvo leidžiama 30 mg/kg MPTP 5 dienas. 17 pavyzdžio junginys (10-40 mg/kg) s.c. būdu buvo leidžiamas 5 dienas

kartu su MPTP ir dar 5 dienas, nustojus leisti MPTP. Praėjus 18 dienų po poveikimo MPTP, gyvuliukai buvo numarinti ir atskirti ir homogenizuoti jų dryžuotieji kūnai. Norint nustatyti dopamino pernešiklio (DAT) kiekį po pažeidimo ir po poveikio vaistais, buvo atliktas [^3H]CFT (radioligando dopamino pernešikliui) sujungimas su dryžuotojo kūno membranomis. Dopaminerginių neuronų išgyvenimo ir atsistatymo kiekiui nustatyti buvo atliktas sagitalinių ir koronarinių smegenų pjūvių imunonudažymas, panaudojant anti-tirozinhidroksilazės Ig. Gyvuliukuose, kurie buvo paveikti MPTP ir tirpikliu, buvo pastebėtas žymus funkcinio dopaminerginių galinių neuronų netekimas, lyginant su nepažeistais gyvuliukais. Pažeistuose gyvuliukuose, kurie gavo 17 pavyzdžio junginį, buvo stebimas beveik kiekybinis TH-nudažytų dopaminerginių neuronų atsistatymas.

Fig.4 ir 5 rodo DAT lygių kiekybinį įvertinimą, o fig.6-8 yra fotomikrografijos, rodančios 17 pavyzdžio junginio regeneracinį poveikį šiame modelyje. Fig.4 rodo žymų funkcinio dopaminerginių galinių neuronų atsistatymą, nustatytą iš [^3H]-CFT surišimo bandymo, lyginant su gyvuliukais, kurie gavo MPTP, bet ne Guilford junginius. Fig.5 šie duomenys parodyti stulpelinės diagramos forma. Parodyta, kad gyvuliukai, kurie gavo 40 mg/kg 17 pavyzdžio junginio kartu su MPTP, aiškiai rodo didesnę nei 90 % [^3H]-CFT surišimo atsistatymą. Kaip parodyta fig.6-8, imunonudažymas tirozinhidroksilaze (gyvybingų dopaminerginių neuronų markeris) dryžuotajame kūne, juodojoje substancijoje ir medialiniame kaktos smegenų pluošte, rodo aiškų ir žymų funkcinio neuronų atsistatymą gyvuliukuose, kurie gavo 17 pavyzdžio junginį, lyginant su gyvuliukais, kurie gavo pažeidžiantį agentą, bet negavo vaisto (MPTP/tirpiklis).

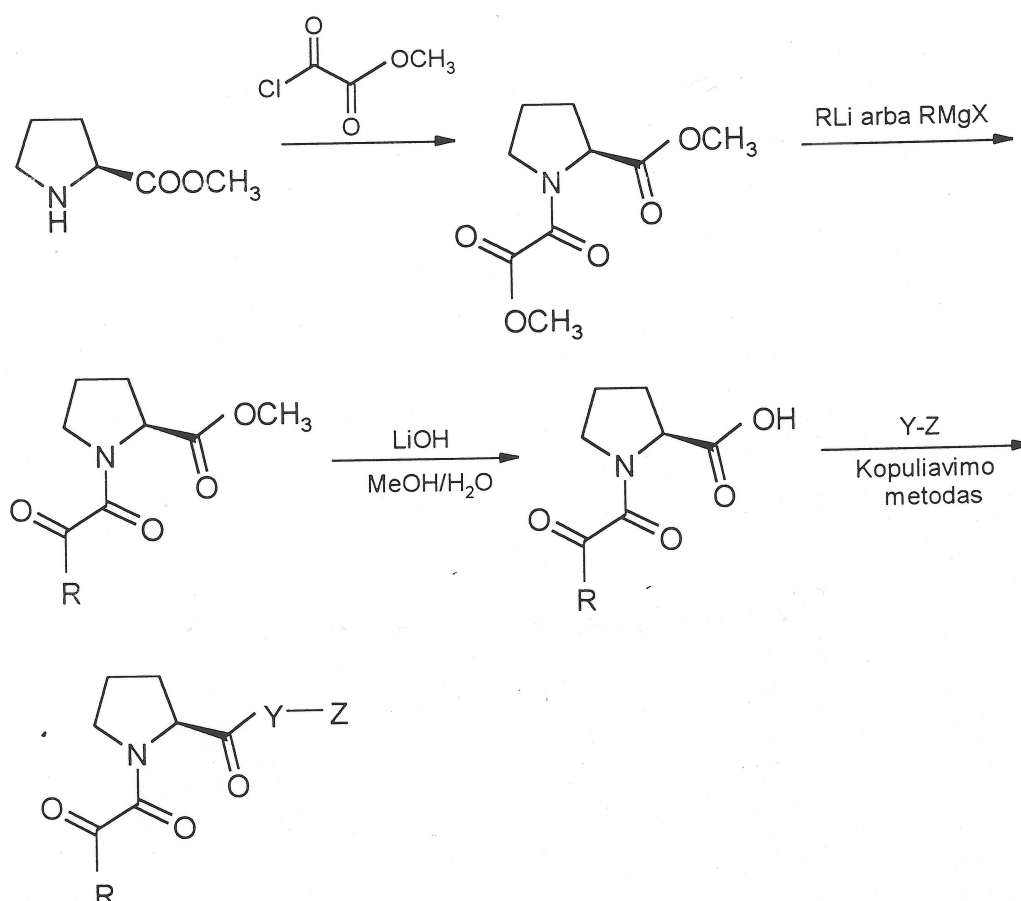
Toliau duodami pavyzdžiai yra tinkamiausių šio išradimo įgyvendinimo variantų iliustracija ir jie neturi būti laikomi išradimo apribojimu. Visi šio išradimo tinkamiausi įgyvendinimo variantai neturi būti laikomi jo apribojimu. Visų polimerų molekulinės masės yra vidutinės molekulinės masės. Visi procentiniai kiekiai yra paremti procentais, paskaičiuotais pagal galutinę

įvedamos sistemos arba pagamintos kompozicijos masę, jeigu nenurodyta kitaip, ir bendras kiekis sudaro 100 % masės.

PAVYZDŽIAI

Šio išradimo junginiai gali būti pagaminti pagal įvairias sintezės sekas, kuriose naudojami žinomi cheminiai virsmai. Bendras šių junginių gavimo būdas yra pavaizduotas I schemeje. N-glioksilproolino dariniai gali būti pagaminti, veikiant L-proolino metilo esterį metiloksalilo chloridu, kaip parodyta I schemeje. Gauti oksamatai gali būti veikiami įvairiais anglies nukleofilais, susidarant tarpiniams junginiams. Po to šie tarpiniai junginiai yra veikiami įvairiais alkoholiais, amidais arba blokuotų aminorūgščių liekanomis, ir gaunami šio išradimo propilo esteriai ir amidai.

I schema



1 pavyzdys**3-Fenil-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilato sintezė (1 pavyzdžio junginys)**Metil-(2S)-1-(1,2-diokso-2-metoksietil)-2-pirolidinkarboksilato sintezė

L-prolino metilo esterio vandenilio chlorido (3,08 g, 18,60 mmol) tirpalas sausame metileno chloride atšaldomas iki 0 °C ir veikiamas trietilaminu (3,92 g, 38,74 mmol, 2,1 ekv.). Pamaišius susidariusią suspensiją azoto atmosferoje 15 min., sulašinamas metiloksalilo chlorido (3,20 g, 26,12 mmol) tirpalas metileno chloride (45 ml). Gautas mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 1,5 val. Nufiltravus kietas medžiagas, organinė fazė plaunama vandeniu, džiovinama MgSO_4 ir koncentruojama. Negryna liekana gryninama leidžiant per silikagelio kolonėlę, kuri eliuuojama 50 % etilacetatu heksane, ir gaunama 3,52 g (88 %) produkto, kuris yra rausva alyva. Amido cis-trans rotamerų mišinys; duoti trans rotamero duomenys. ^1H BMR (CDCl_3): δ , 1,93 (dm, 2H); 2,17 (m, 2H); 3,62 (m, 2H); 3,71 (s, 3H); 3,79, 3,84 (s, iš viso 3H); 4,86 (dd, 1H, $J = 8,4, 3,3$).

Metil-(2S)-1-(1,2-diokso-3,3-dimetilpentil)-2-pirolidinkarboksilato sintezė

Metil-(2S)-1-(1,2-diokso-2-metoksietil)-2-pirolidinkarboksilato (2,35 g, 10,90 mmol) tirpalas 30 ml tetrahidrofurano (THF) atšaldomas iki -78 °C ir veikiamas 14,2 ml 1,0 M 1,1-dimetilpropilmagnio chlorido tirpalo THF. Pamaišius gautą homogeninį mišinį -78 °C temperatūroje tris valandas, mišinys supilamas į sotų amonio chlorido tirpalą (100 ml) ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organinė fazė plaunama vandeniu, džiovinama, sukongcentruojama, ir negryna medžiaga, gauta pašalinus tirpiklį, gryninama leidžiant per silikagelio kolonėlę, kuri eliuuojama 25 % etilacetatu heksane. Gaunama 2,10 g (75 %) oksamato, kuris yra bespalvė alyva. ^1H BMR (CDCl_3): δ , 0,88 (t, 3H); 1,22, 1,26 (s, po 3H); 1,75 (dm, 2H), 1,87-2,10 (m, 3H); 2,23 (m, 1H); 3,54 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 4,52 (dm, 1H, $J = 8,4, 3,4$).

(2S)-1-(1,2-diokso-3,3-dimetilpentil)-2-pirolidinkarboksirūgšties sintezė

Metil-(2S)-1-(1,2-diokso-3,3-dimetilpentil)-2-pirolidinkarboksilato (2,10 g, 8,23 mmol), 1N LiOH (15 ml) ir metanolio (50 ml) mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 30 min. ir kambario temperatūroje per naktį. Tada mišinys parūgštinamas iki pH 1 1N HCl, praskiedžiamas vandeniu ir ekstrahuojamas 100 ml metileno chlorido. Organinis ekstraktas plaunamas sočiu natrio chlorido tirpalu, ir sukonzentravus gaunama 1,73 g (87 %) sniego baltumo kietos medžiagos, kurios daugiau nebereikia gryninti. ¹H BMR (CDCl₃): δ, 0,87 (t, 3H); 1,22, 1,25 (s, po 3H); 1,77 (dm, 2H); 2,02 (m, 2H); 2,17 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); 3,53 (dd, 2H, J = 10,4, 7,3); 4,55 (dd, 1H, J = 8,6, 4,1).

3-Fenil-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilato sintezė (1 pavyzdžio junginys)

(2S)-1-(1,2-diokso-3,3-dimetilpentil)-2-pirolidinkarboksirūgšties (600 mg, 2,49 mmol), 3-fenil-1-propanolio (508 mg, 3,73 mmol), dicikloheksilkarbodiimido (822 mg, 3,98 mmol), kamparo sulfonrūgšties (190 mg, 0,8 mmol) ir 4-dimetilaminopiridino (100 mg, 0,8 mmol) mišinys metileno chloride (20 ml) maišomas per naktį azoto atmosferoje. Reakcijos mišinys nufiltruojamas per celitą, kad būtų pašalintos kietos medžiagos, sukonzentruojamas vakuume, ir negryna medžiaga gryninama, leidžiant per sparčiosios chromatografijos kolonėlę (25 % etilacetatas heksane). Gaunama 720 mg (80 %) 1 pavyzdžio medžiagos, kuri yra bespalvė alyva. ¹H BMR (CDCl₃): δ, 0,84 (t, 3H); 1,19 (s, 3H); 1,23 (s, 3H); 1,70 (dm, 2H); 1,98 (m, 5H); 2,22 (m, 1H); 2,64 (m, 2H); 3,47 (m, 2H); 4,14 (m, 2H); 4,51 (d, 1H); 7,16 (m, 3H); 7,26 (m, 2H).

1 pavyzdyje aprašytas būdas buvo panaudotas šių iliustracinių pavyzdžių junginiams pagaminti:

2 pavyzdys: 3-fenil-1-prop-2-(E)-enil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilatas, 80 %, ¹H BMR (360 MHz, CDCl₃): δ 0,86 (t, 3H); 1,21 (s, 3H); 1,25 (s, 3H); 1,54-2,10 (m, 5H); 2,10-2,37 (m, 1H);

3,52-3,55 (m, 2H); 4,56 (dd, 1H, $J = 3,8, 8,9$); 4,78-4,83 (m, 2H); 6,27 (m, 1H); 6,67 (dd, 1H, $J = 15,9$); 7,13-7,50 (m, 5H).

3 pavyzdys: 3-(3,4,5)-trimetoksifenil)-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilatas, 61 %, ^1H BMR (CDCl_3): δ 0,84 (t, 3H); 1,15 (s, 3H); 1,24 (s, 3H); 1,71 (dm, 2H); 1,98 (m, 5H); 2,24 (m, 1H); 2,63 (m, 2H); 3,51 (t, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 4,14 (m, 2H); 4,52 (m, 1H); 6,36 (s, 2H).

4 pavyzdys: 3-(3,4,5-trimetoksifenil)-1-prop-2-(E)-enil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilatas, 66 %, ^1H BMR (CDCl_3): δ 0,85 (t, 3H); 1,22 (s, 3H); 1,25 (s, 3H); 1,50-2,11 (m, 5H); 2,11-2,40 (m, 1H); 3,55 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,88 (s, 6H); 4,56 (dd, 1H); 4,81 (m, 2H); 6,22 (m, 1H); 6,58 (d, 1H, $J = 16$); 6,63 (s, 2H).

5 pavyzdys: 3-(4,5)-metilendioksifenil)-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilatas, 82 %, ^1H BMR (360 Mhz, CDCl_3): δ 0,86 (t, 3H); 1,22 (s, 3H); 1,25 (s, 3H); 1,60-2,10 (m, 5H); 3,36-3,79 (m, 2H); 4,53 (dd, 1H, $J = 3,8, 8,6$); 4,61-4,89 (m, 2H); 5,96 (s, 2H); 6,10 (m, 1H); 6,57 (dd, 1H, $J = 6,2, 15,8$); 6,75 (d, 1H, $J = 8,0$); 6,83 (dd, 1H, $J = 1,3, 8,0$); 6,93 (s, 1H).

6 pavyzdys: 3-(4,5)-metilendioksifenil)-1-prop-2-(E)-enil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilatas, 82 %, ^1H BMR (360 MHz, CDCl_3): δ 0,86 (t, 3H); 1,22 (s, 3H); 1,25 (s, 3H); 1,60-2,10 (m, 5H); 2,10-2,39 (m, 1H); 3,36-3,79 (m, 2H); 4,53 (dd, 1H, $J = 3,8, 8,6$); 4,61-4,89 (m, 2H); 5,96 (s, 2H); 6,10 (m, 1H); 6,57 (dd, 1H, $J = 6,2, 15,8$); 6,75 (d, 1H, $J = 8,0$); 6,83 (dd, 1H, $J = 1,3, 8,0$); 6,93 (s, 1H).

8 pavyzdys: 3-cikloheksil-1-prop-2-(E)-enil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilatas, 92 %, ^1H BMR (360 MHz, CDCl_3): δ 0,86 (t, 3H); 1,13-1,40 (m + 2 singletai, iš viso 9H); 1,50-1,87 (m, 8H); 1,87-

2,44 (m, 6H); 3,34-3,82 (m, 2H); 4,40-4,76 (m, 3H); 5,35-5,60 (m, 1H); 5,60-5,82 (dd, 1H, $J = 6,5, 16$).

9 pavyzdys: (1R)-1,3-Difenil)-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilatas, 90 %, ^1H BMR (360 MHz, CDCl_3): δ 0,85 (t, 3H); 1,20 (s, 3H); 1,23 (s, 3H); 1,49-2,39 (m, 7H); 2,46-2,86 (m, 2H); 3,25-3,80 (m, 2H); 4,42-4,82 (m, 1H); 5,82 (td, 1H, $J = 1,8, 6,7$); 7,05-7,21 (m, 3H); 7,21-7,46 (m, 7H).

10 pavyzdys: 3-Fenil-1-propil-(2S)-1-(1,2-diokso-2-[2-furanil])etil)-2-pirolidinkarboksilatas, 99 %, ^1H BMR (360 MHz, CDCl_3): δ 1,66-2,41 (m, 6H); 2,72 (t, 2H, $J = 7,5$); 3,75 (m, 2H); 4,21 (m, 2H); 4,61 (m, 1H); 6,58 (m, 1H); 7,16-7,29 (m, 5H); 7,73 (m, 2H).

11 pavyzdys: 3-Fenil-1-propil-(2S)-1-(1,2-diokso-2-[2-tienil])etil)-2-pirolidinkarboksilatas, 81 %, ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1,88-2,41 (m, 6H); 2,72 (dm, 2H); 3,72 (m, 2H); 4,05 (m, 1H); 4,22 (m, 1H); 4,64 (m, 1H); 7,13-7,29 (m, 6H); 7,75 (dm, 1H); 8,05 (m, 1H).

13 pavyzdys: 3-Fenil-1-propil-(2S)-1-(1,2-diokso-2-fenil)etil)-2-pirolidinkarboksilatas, 99 %, ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1,97-2,32 (m, 6H); 2,74 (t, 2H, $J = 7,5$); 3,57 (m, 2H); 4,24 (m, 2H); 4,67 (m, 1H); 6,95-7,28 (m, 5H); 7,51-7,64 (m, 3H); 8,03-8,09 (m, 2H).

14 pavyzdys: 3-(2,5-Dimetoksifenil)-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilatas, 99 %, ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0,87 (t, 3H); 1,22 (s, 3H); 1,26 (s, 3H); 1,69 (m, 2H); 1,96 (m, 5H); 2,24 (m, 1H); 2,68 (m, 2H); 3,55 (m, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 4,17 (m, 2H); 4,53 (d, 1H); 6,72 (m, 3H).

15 pavyzdys: 3-(2,5-Dimetoksifenil)-1-prop-2-(E)-enil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilatas, 99 %, ^1H BMR (300

MHz, CDCl₃): δ 0,87 (t, 3H); 1,22 (s, 3H); 1,26 (s, 3H); 1,67 (m, 2H); 1,78 (m, 1H); 2,07 (m, 2H); 2,26 (m, 1H); 3,52 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,54 (m, 1H); 4,81 (m, 2H); 6,29 (dt, 1H, $J = 15,9$); 6,98 (s, 1H).

16 pavyzdys: 2-(3,4,5-Trimetoksifenil)-1-etil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilatas, 97 %, ¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,84 (t, 3H); 1,15 (s, 3H); 1,24 (s, 3H); 1,71 (dm, 2H); 1,98 (m, 5H); 2,24 (m, 1H); 2,63 (m, 2H); 3,51 (t, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 4,14 (m, 2H); 4,52 (m, 1H); 6,36 (s, 2H).

17 pavyzdys: 3-(3-Piridil)-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilatas, 80 %, ¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,85 (t, 3H); 1,23, 1,26 (s, po 3H); 1,63-1,89 (m, 2H); 1,90-2,30 (m, 4H); 2,30-2,50 (m, 1H); 2,72 (t, 2H); 3,53 (m, 2H); 4,19 (m, 2H); 4,53 (m, 1H); 7,22 (m, 1H); 7,53 (dd, 1H); 8,45.

18 pavyzdys: 3-(2-Piridil)-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilatas, 88 %, ¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,84 (t, 3H); 1,22, 1,27 (s, po 3H); 1,68-2,32 (m, 8H); 2,88 (t, 2H, $J = 7,5$); 3,52 (m, 2H); 4,20 (m, 2H); 4,51 (m, 1H); 7,09-7,19 (m, 2H); 7,59 (m, 1H); 8,53 (d, 1H, $J = 4,9$).

19 pavyzdys: 3-(4-Piridil)-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilatas, 91 %, ¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,92-6,80 (m, 4H); 6,28 (m, 1H); 5,25 (d, 1H, $J = 5,7$); 4,12 (m, 1H); 4,08 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 3,30 (m, 2H); 2,33 (m, 1H); 1,85-1,22 (m, 7H); 1,25 (s, 3H); 0,89 (t, 3H), $J = 7,5$).

20 pavyzdys: 3-Fenil-1-propil-(2S)-1-(2-cikloheksil-1,2-dioksoetil)-2-pirolidinkarboksilatas, 91 %, ¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,09-1,33 (m, 5H); 1,62-2,33 (m, 12H); 2,69 (t, 2H, $J = 7,5$); 3,15 (dm, 1H); 3,68 (m, 2H); 4,16 (m, 2H); 4,53, 4,84 (d, iš viso 1H); 7,19 (m, 3H); 7,29 (m, 2H).

21 pavyzdys: 3-Fenil-1-propil-(2S)-1-(2-tret-butyl-1,2-dioksoetil)-2-pirolidinkarboksilatas, 92 %, ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1,29 (s, 9H); 1,94-2,03 (m, 5H); 2,21 (m, 1H); 2,69 (m, 2H); 3,50-3,52 (m, 2H); 4,16 (m, 2H); 4,53 (m, 1H); 7,19 (m, 3H); 7,30 (m, 2H).

22 pavyzdys: 3-Fenil-1-propil-(2S)-1-(2-cikloheksiletil-1,2-dioksoetil)-2-pirolidinkarboksilatas, 97 %, ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0,88 (m, 2H); 1,16 (m, 4H); 1,43-1,51 (m, 2H); 1,67 (m, 5H); 1,94-2,01 (m, 6H); 2,66-2,87 (m, 4H); 3,62-3,77 (m, 2H); 4,15 (m, 2H); 4,86 (d, 1H); 7,17-7,32 (m, 5H).

23 pavyzdys: 3-(3-Piridil)-1-propil-(2S)-1-(2-cikloheksiletil-1,2-dioksoetil)-2-pirolidinkarboksilatas, 70 %, ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0,87 (m, 2H); 1,16 (m, 4H); 1,49 (m, 2H); 1,68 (m, 4H); 1,95-2,32 (m, 7H); 2,71 (m, 2H); 2,85 (m, 2H); 3,63-3,78 (m, 2H); 4,19 (m, 2H); 5,30 (m, 1H); 7,23 (m, 1H); 7,53 (m, 1H); 8,46 (m, 2H).

24 pavyzdys: 3-(3-Piridil)-1-propil-(2S)-1-(2-tret-butyletil-1,2-dioksoetil)-2-pirolidinkarboksilatas, 83 %, ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1,29 (s, 9H); 1,95-2,04 (m, 5H); 2,31 (m, 1H); 2,72 (t, 2H, $J = 7,5$); 3,52 (m, 2H); 4,18 (m, 2H); 4,52 (m, 1H); 7,19-7,25 (m, 1H); 7,53 (m, 1H); 8,46 (m, 2H).

25 pavyzdys: 3,3-Difenil-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilatas, 99 %, ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0,85 (t, 3H); 1,21, 1,26 (s, po 3H); 1,68-2,04 (m, 5H); 2,31 (m, 1H); 2,40 (m, 2H); 3,51 (m, 2H); 4,08 (m, 3H); 4,52 (m, 1H); 7,18-7,31 (m, 10H).

26 pavyzdys: 3-(3-Piridil)-1-propil-(2S)-1-(2-cikloheksil-1,2-dioksoetil)-2-pirolidinkarboksilatas, 88 %, ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1,24-1,28 (m, 5H); 1,88-2,35 (m, 11H); 2,72 (t, 2H, $J = 7,5$); 3,00-3,33 (dm,

1H); 3,69 (m, 2H); 4,19 (m, 2H); 4,55 (m, 1H); 7,20-7,24 (m, 1H); 7,53 (m, 1H); 8,47 (m, 2H).

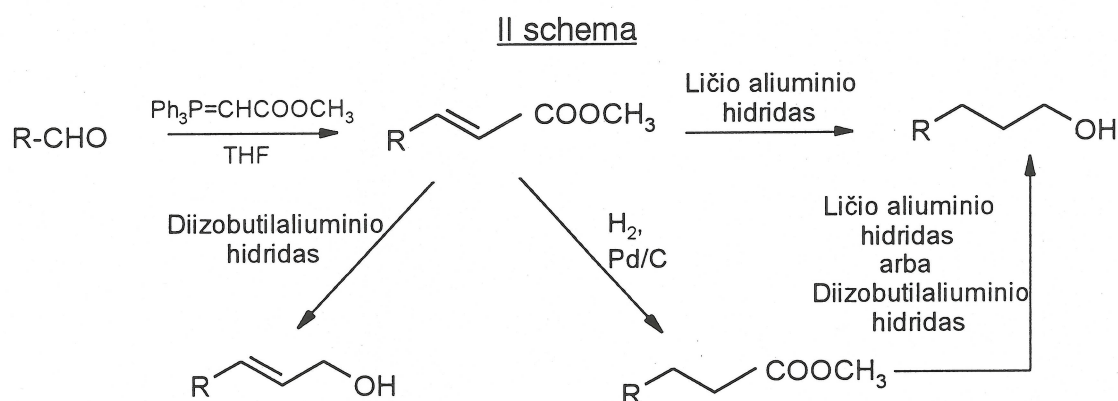
27 pavyzdys: 3-(3-Piridil)-1-propil-(2S)-N-([2-tienil]glioksil)-pirolidinkarboksilatas, 49 %, ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1,81-2,39 (m, 6H); 2,72 (dm, 2H); 3,73 (m, 2H); 4,21 (m, 2H); 4,95 (m, 1H); 7,19 (m, 2H); 7,61 (m, 1H); 7,80 (d, 1H); 8,04 (d, 1H); 8,46 (m, 2H).

28 pavyzdys: 3,3-Difenil-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksobutil)-2-pirolidinkarboksilatas, 99 %, ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1,27 (s, 9H); 1,96 (m, 2H); 2,44 (m, 4H); 3,49 (m, 1H); 3,64 (m, 1H); 4,08 (m, 4H); 4,53 (dd, 1H); 7,24 (m, 10H).

29 pavyzdys: 3,3-Difenil-1-propil-(2S)-1-cikloheksilglioksil-2-pirolidinkarboksilatas, 91 %, ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1,32 (m, 6H); 1,54-2,41 (m, 10H); 3,20 (dm, 1H); 3,69 (m, 2H); 4,12 (m, 4H); 4,52 (d, 1H); 7,28 (m, 10H).

30 pavyzdys: 3,3-Difenil-1-propil-(2S)-1-(2-tienil)glioksil-2-pirolidinkarboksilatas, 75 %, ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2,04 (m, 3H); 2,26 (m, 2H); 2,48 (m, 1H); 3,70 (m, 2H); 3,82-4,18 (m, iš viso 3H); 4,64 (m, 1H); 7,25 (m, 11H); 7,76 (dd, 1H); 8,03 (m, 1H).

Reikalingi sintezei pakeisti alkoholiai gali būti pagaminti daugybe organinės sintezės specialistams žinomų metodų. Kaip parodyta II schemeje, alkil- arba arilaldehidai gali būti homologizuoti iki fenilpropanolių, veikiant metil(trifenilfosforaniliden)acetatu, susidarant įvairiems trans-cinamatams; pastarieji gali būti redukuojami iki sočių alkoholių, veikiant ličio aliuminio hidrido pertekliumi, arba laipsniškai redukuojant dvigubą ryšį katalitinio hidrinimo būdu ir redukuojant gautą sotų esterį atitinkamais redukcijos agentais. Kitu atveju, trans-cinamatus galima redukuoti iki (E)-alilo alkoholių, panaudojant diizobutilaliuminio hidridą.



Ilgesnės grandinės alkoholiai gali būti pagaminti homologizuojant benzilo arba aukštesnius aldehydus. Kitu atveju, šiuos aldehydus galima pagaminti iš atitinkamų fenilacto ir aukštesnių rūgščių, fenetilo ir aukštesnių alkoholių.

Bendroji akrilo esterių sintezės metodika (metil-(3,4,5-trimetoksi)-trans-cinamato pavyzdys)

3,4,5-Trimetoksibenzaldehido (5,0 g; 25,48 mmol) ir metil(trifenilfosforaniliden)acetato (10,0 g, 29,91 mmol) tirpalas tetrahidrofurane (250 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Atšaldžius, reakcijos mišinys praskiedžiamas 200 ml etilacetato ir plaunamas 2 x 200 ml vandens, džiovinamas ir koncentruojamas vakuume. Negryna liekana chromatografuojama per silikagelio kolonėlę, eliuuojant 25 % etilacetatu heksane ir gaunama 5,63 g (88 %) cinamato, kuris yra balta kristalinė medžiaga; ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 3,78 (s, 3H); 3,85 (s, 6H); 6,32 (d, 1H, $J = 16$); 6,72 (s, 2H); 7,59 (d, 1H, $J = 16$).

Bendroji sočių alkoholių sintezės iš akrilo esterių metodika ((3,4,5-trimetoksi)fenilpropanolio pavyzdys)

Metil-(3,4,5-trimetoksi)-trans-cinamato (1,81 g, 7,17 mmol) tirpalas tetrahidrofurane (30 ml) sulašinamas į ličio aliuminio hidrido (14 mmol) tirpalą THF (35 ml) maišant azoto atmosferoje. Pabaigus lašinti, mišinys šildomas 75 °C temperatūroje 4 valandas. Atšaldžius, reakcija stabdoma atsargiai supilant 15 ml 2N NaOH, o po to 50 ml vandens. Gautas mišinys nufiltruojamas per

celitą, kad būtų pašalintos kietos medžiagos, ir ant filtro susirinkusi kieta medžiaga perplaunama etilacetatu. Sumaišytos organinės frakcijos plaunamos vandeniu, džiovinamos, koncentruojamos vakuume, ir liekana gryninama, leidžiant per silikagelio kolonėlę, kuri eliuuojama etilacetatu. Gaunama 0,86 g (53 %) alkoholio, kuris yra skaidri alyva; ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1,23 (pl., 1H); 1,87 (m, 2H); 2,61 (t, 2H, $J = 7,1$); 3,66 (t, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,83 (s, 6H); 6,40 (s, 2H).

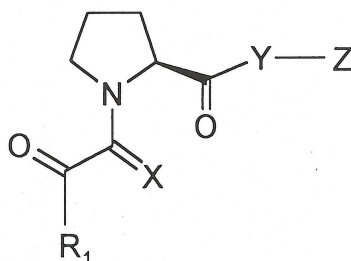
Bendroji trans-alilo alkoholių sintezės iš akrilo esterių metodika ((3,4,5-trimetoksi)fenilprop-2-(E)-enolio pavyzdys)

Metil-(3,4,5-trimetoksi)-trans-cinamato (1,35 g, 5,35 mmol) tirpalas toluene (25 ml) atšaldomas iki $-10\text{ }^\circ\text{C}$ ir veikiamas diizobutilaliuminio hidrido tirpalu toluene (11,25 ml 1,0 M tirpalo; 11,25 mmol). Reakcijos mišinys pamaišomas 3 val. $0\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūroje, po to reakcija stabdoma 3 ml metanolio, o po to 1N HCl iki pH 1. Reakcijos mišinys ekstrahuojamas etilacetatu, organinė fazė plaunama vandeniu, džiovinama ir koncentruojama. Išgryninus perleidžiant per silikagelio kolonėlę, kuri eliuojama 25 % etilacetatu heksane, gaunama 0,96 g (80 %) klampios alyvos; ^1H BMR (360 MHz, CDCl_3): δ 3,78 (s, 3H); 3,87 (s, 6H); 4,32 (d, 2H, $J = 5,6$); 6,29 (dt, 1H, $J = 15,8, 5,7$); 6,54 (d, 1H, $J = 15,8$); 6,61 (s, 2H).

Taip aprašius išradimą, suprantama, kad tas pats dalykas gali turėti daugybę variacijų. Tokios variacijos neturi būti laikomos nukrypimais nuo išradimo prasmės ir sferos, ir norima pasakyti, kad visas tokias modifikacijas apima toliau duodama išradimo apibrėžtis.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Neurotrofinis junginys, kurio formulė:



kurioje

R_1 yra tiesios arba šakotos grandinės C_1 - C_9 -alkilo arba -alkenilo grupė, kurioje kaip pakaitas gali būti C_3 - C_8 -cikloalkilas, C_3 arba C_5 cikloalkilas, C_5 - C_7 -cikloalkenilas arba Ar_1 , kur minėtose alkilo, alkenilo, cikloalkilo arba cikloalkenilo grupėse, kaip pakaitai, gali būti C_1 - C_4 -alkilas, C_1 - C_4 -alkenilas arba hidroksilas, ir kur Ar_1 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš 1-naftilo, 2-naftilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-, 3- arba 4-piridilo, arba fenilo, turinčių 1-3 pakaitus, kurie yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės, susidedančios iš vandenilio, halogeno, hidroksilo, nitrogrupės, trifluormetilo, tiesios arba šakotos grandinės C_1 - C_6 -alkilo arba -alkenilo, C_1 - C_4 -alkoksigrupės arba C_1 - C_4 -alkeniloksigrupės, fenoksigrupės, benziloksigrupės ir aminogrupės;

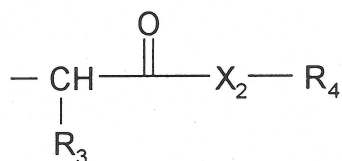
X yra deguonis arba siera;

Y yra deguonis arba NR_2 , kur R_2 yra vandenilis arba C_1 - C_6 -alkilas; ir

Z yra vandenilis arba tiesios arba šakotos grandinės C_2 - C_6 -alkilas arba -alkenilas, kurių alkilo grandinėje vienoje arba daugiau padėčių kaip pakaitas yra aukščiau apibūdintas Ar_1 , C_3 - C_8 -cikloalkilas, cikloalkilas, prijungtas tiesios arba nešakotos grandinės C_1 - C_6 -alkilo arba alkenilo grandine, arba Ar_2 , kur Ar_2 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš 2-indolilo, 3-indolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tiazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-, 3- arba 4-piridilo arba fenilo, kuriuose yra 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš grupės, susidedančios iš vandenilio, halogeno, hidroksilo, nitrogrupės, trifluormetilo, tiesios arba

šakotos grandinės C₁-C₆-alkilo arba -alkenilo, C₁-C₄-alkoksigrupės arba C₁-C₄-alkeniloksigrupės, fenoksigrupės, benziloksigrupės ir aminogrupės;

Z taip pat gali būti fragmentas:



kuriame

R₃ yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš tiesios arba šakotos grandinės C₁-C₈-alkilo, kuriame, kaip pakaitas, gali būti C₃-C₈-cikloalkilas arba aukščiau apibūdintas Ar₁;

X₂ yra O arba NR₅, kur R₅ yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, tiesios arba šakotos grandinės C₁-C₆-alkilo ir -alkenilo;

R₄ yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš fenilo, benzilo, tiesios arba šakotos grandinės C₁-C₅ alkilo arba -alkenilo ir tiesios arba šakotos grandinės C₁-C₅-alkilo arba -alkenilo, kuriuose kaip pakaitas yra fenilas; arba jų farmaciškai tinkamos druskos, arba jų hidratų.

2. Neurotrofinis junginys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad jis yra afiniškas FKBP tipo imunofilinams.

3. Neurotrofinis junginys pagal 2 punktą, besiskiriantis tuo, kad FKBP tipo imunofilinas yra FKBP-12.

4. Neurotrofinis junginys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad jis gali inhibuoti rotamazės aktyvumą.

5. Neurotrofinis junginys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad jame Z ir R₁ yra lipofilinės grupės.

6. Neurotrofinis junginys pagal 1 punktą, besiskiriantis tuo, kad jį pasirenka iš grupės, susidedančios iš:

(2S)-1-(1,2-diokso-3,3-dimetilpentil)-2-pirolidinkarboksirūgštis,

3-fenil-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidin-karboksilato,

3-fenil-1-prop-2-(E)-enil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidin-karboksilato,

3-(3,4,5-trimetoksifenil)-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilato,

3-(3,4,5-trimetoksifenil)-1-prop-2-(E)-enil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilato,

3-(4,5-dichlorfenil)-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilato,

3-(4,5-dichlorfenil)-1-prop-2-(E)-enil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilato,

3-(4,5-metilendioksifenil)-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilato,

3-(4,5-metilendioksifenil)-1-prop-2-(E)-enil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilato,

3-cikloheksil-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilato,

3-cikloheksil-1-prop-2-(E)-enil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilato,

(1R)-1,3-difenil-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilato,

(1R)-1,3-difenil-1-prop-2-(E)-enil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilato,

(1R)-1-cikloheksil-3-fenil-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilato,

(1R)-1-cikloheksil-3-fenil-1-prop-2-(E)-enil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilato,

(1R)-1-(4,5-dichlorfenil)-3-fenil-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilato,

3-fenil-1-propil-(2S)-1-(1,2-diokso-2-cikloheksil)etil-2-pirolidinkarboksilato,

3-fenil-1-propil-(2S)-1-(1,2-diokso-4-cikloheksil)butil-2-pirolidinkarboksilato,

3-fenil-1-propil-(2S)-1-(1,2-diokso-2-[2-furanil])etil-2-pirolidinkarboksilato,

3-fenil-1-propil-(2S)-1-(1,2-diokso-2-[2-tienil])etil-2-pirolidinkarboksilato,

3-fenil-1-propil-(2S)-1-(1,2-diokso-2-[2-tiazolil])etil-2-pirolidin-karboksilato,

3-fenil-1-propil-(2S)-1-(1,2-diokso-2-fenil)etil-2-pirolidinkarboksilato,

1,7-difenil-4-heptil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidin-karboksilato;

3-fenil-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-diokso-4-hidroksibutil)-2-pirolidin-karboksilato;

3-fenil-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidin-karboksilato,

1-[1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-L-prolin]-L-fenilalanino etilo esterio,

1-[1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-L-prolin]-L-leucino etilo esterio,

1-[1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-L-prolin]-L-fenilglicino etilo esterio,

1-[1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-L-prolin]-L-fenilalanino fenilo esterio,

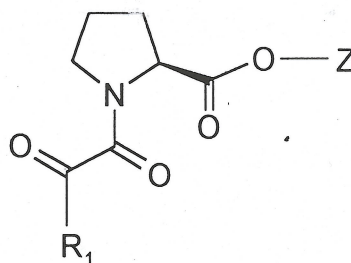
1-[1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-L-prolin]-L-fenilalanino benzilo esterio ir

1-[1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-L-prolin]-L-izoleucino etilo esterio.

7. Farmacinė kompozicija, besiskirianti tuo, kad joje yra neurotrofiškai efektyvus junginio pagal 1 punktą kiekis ir farmaciškai tinkamas nešiklis.

8. Neurotrofinio junginio pagal 1 punktą panaudojimas vaisto, skirto pažeistų nervų augimui stimuliuoti, gamyboje.

9. Neurotrofinis junginys, kurio formulė:



kurioje

R₁ yra tiesios arba šakotos grandinės C₁-C₉-alkilo arba -alkenilo grupė, kurioje kaip pakaitas gali būti C₃-C₈-cikloalkilas, C₃ arba C₅ cikloalkilas, C₅-C₇-cikloalkenilas arba Ar₁, kur minėtose alkilo, alkenilo, cikloalkilo arba

cikloalkenilo grupėse, kaip pakaitai, gali būti C_1 - C_4 -alkilas, C_1 - C_4 -alkenilas arba hidroksilas, ir kur Ar_1 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš 1-naftilo, 2-naftilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tiazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-, 3- arba 4-piridilo arba fenilo, turinčių 1-3 pakaitus, kurie yra nepriklausomai pasirinkti iš grupės, susidedančios iš vandenilio, halogeno, hidroksilo, nitrogrupės, trifluormetilo, tiesios arba šakotos grandinės C_1 - C_6 -alkilo arba -alkenilo, C_1 - C_4 -alkoksigrupės arba C_1 - C_4 -alkeniloksigrupės, fenoksigrupės, benziloksigrupės ir aminogrupės;

Z yra vandenilis arba tiesios arba šakotos grandinės C_2 - C_6 -alkilas arba -alkenilas, kurių alkilo grandinėje vienoje arba daugiau padėčių kaip pakaitas yra aukščiau apibūdintas Ar_1 , C_3 - C_8 -cikloalkilas, cikloalkilas, prijungtas tiesios arba nešakotosios grandinės C_1 - C_6 -alkilo arba -alkenilo grandinė, arba Ar_2 , kur Ar_2 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš 2-indolilo, 3-indolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tiazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-, 3- arba 4-piridilo arba fenilo, kuriose yra 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš grupės, susidedančios iš vandenilio, halogeno, hidroksilo, nitrogrupės, trifluormetilo, tiesios arba šakotos grandinės C_1 - C_6 -alkilo arba -alkenilo, C_1 - C_4 -alkoksigrupės arba C_1 - C_4 -alkeniloksigrupės, fenoksigrupės, benziloksigrupės ir aminogrupės; arba jų farmaciškai tinkamos druskos, arba jų hidratai.

10. Neurotrofinis junginys pagal 9 punktą, besiskiriantis tuo, kad jame R_1 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš tiesios arba šakotos grandinės C_1 - C_9 -alkilo, 2-cikloheksilo, 4-cikloheksilo, 2-furanilo, 2-tienilo, 2-tiazolilo ir 4-hidroksibutilo.

11. Neurotrofinis junginys pagal 9 punktą, besiskiriantis tuo, kad jis yra afiniškas FKBP tipo imunofilinams.

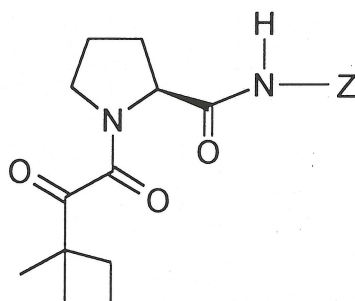
12. Neurotrofinis junginys pagal 11 punktą, besiskiriantis tuo, kad FKBP tipo imunofilinas yra FKBP-12.

13. Neurotrofinis junginys pagal 9 punktą, besiskiriantis tuo, kad jis gali inhibuoti rotamazės aktyvumą.

14. Neurotrofinis junginys pagal 9 punktą, besiskiriantis tuo, kad jame Z ir R_1 yra lipofilinės grupės.

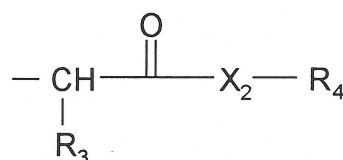
15. Farmacinė kompozicija, besiskirianti tuo, kad joje yra neurotrofiškai efektyvus junginio pagal 9 punktą kiekis ir farmaciškai tinkamas nešiklis.

16. Neurotrofinis junginys, kurio formulė:



kurioje

Z yra fragmentas:



kuriame

R_3 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš tiesios arba šakotos grandinės C_1 - C_8 -alkilo, kuriame, kaip pakaitas, gali būti C_3 - C_8 -cikloalkilas arba aukščiau apibūdintas Ar_1 , arba Ar_1 be pakaitų;

X_2 yra O arba NR_5 , kur R_5 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš vandenilio, tiesios arba šakotos grandinės C_1 - C_6 -alkilo ir -alkenilo;

R_4 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš fenilo, benzilo, tiesios arba šakotos grandinės C_1 - C_5 alkilo arba -alkenilo ir tiesios arba šakotos grandinės C_1 - C_5 -alkilo arba -alkenilo, kuriuose kaip pakaitas yra fenilas; arba jų farmaciškai tinkamos druskos, arba jų hidratų.

17. Neurotrofinis junginys pagal 16 punktą, besiskiriantis tuo, kad jis yra afiniškas FKBP tipo imunofilinams.

18. Neurotrofinis junginys pagal 17 punktą, besiskiriantis tuo, kad FKBP tipo imunofilinas yra FKBP-12.

19. Neurotrofinis junginys pagal 16 punktą, besiskiriantis tuo, kad jis gali inhibuoti rotamazės aktyvumą.

20. Neurotrofinis junginys pagal 16 punktą, besiskiriantis tuo, kad jame Z yra lipofilinė grupė.

21. Farmacinė kompozicija, besiskirianti tuo, kad joje yra neurotrofiškai efektyvus junginio pagal 16 punktą kiekis ir farmaciškai tinkamas nešiklis.

22. Neurotrofinis junginys, turintis afiniškumą FKBP tipo imunofilinams, besiskiriantis tuo, kad imunofilinas pasižymi rotamaziniu aktyvumu, o neurotrofinis junginys inhibuoja imunofilino rotamazinį aktyvumą.

23. Neurotrofinis junginys pagal 22 punktą, besiskiriantis tuo, kad FKBP tipo imunofilinas yra FKBP-12.

24. Neurotrofinio junginio, turinčio afiniškumą FKBP tipo imunofilinams, kurie pasižymi rotamaziniu aktyvumu, o neurotrofinis junginys inhibuoja imunofilino rotamazinį aktyvumą, panaudojimas vaisto, skirto gyvūnų neurologinių sutrikimų gydymui, gamyboje.

25. Panaudojimas pagal 24 punktą, besiskiriantis tuo, kad FKBP tipo imunofilinas yra FKBP-12.

26. Panaudojimas pagal 24 punktą, besiskiriantis tuo, kad neurologinį sutrikimą pasirenka iš grupės, susidedančios iš periferinių neuropatijų ir su neurodegeneracija susijusių neurologinių patologijų.

27. Panaudojimas pagal 24 punktą, besiskiriantis tuo, kad neurologinis sutrikimas yra Alchaimerio liga.

28. Panaudojimas pagal 24 punktą, besiskiriantis tuo, kad neurologinis sutrikimas yra Parkinsono liga.

29. Panaudojimas pagal 24 punktą, besiskiriantis tuo, kad neurologinis sutrikimas yra amiotrofinė lateralinė sklerozė.

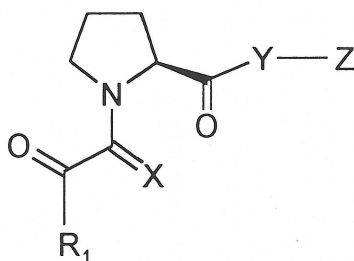
30. Neurotrofinio junginio, turinčio afiniškumą FKBP tipo imunofilinams, kurie pasižymi rotamaziniu aktyvumu, o neurotrofinis junginys inhibuoja imunofilino rotamazinį aktyvumą, panaudojimas vaisto, skirto žinduolių neuronų regeneracijai ir augimui skatinti, gamyboje.

31. Panaudojimas pagal 30 punktą, besiskiriantis tuo, kad FKBP tipo imunofilinas yra FKBP-12.

32. Neurotrofinio junginio, turinčio afiniškumą FKBP tipo imunofilinams, kurie pasižymi rotamaziniu aktyvumu, o neurotrofinis junginys inhibuoja imunofilino rotamazinį aktyvumą, panaudojimas vaisto, skirto gyvūnų neurodegeneracijos profilaktikai, gamyboje.

33. Panaudojimas pagal 32 punktą, besiskiriantis tuo, kad FKBP tipo imunofilinas yra FKBP-12.

34. Neurotrofinis N-glioksilprolilesteris, kurio formulė:



kurioje

R_1 yra tiesios arba šakotos grandinės C_1 - C_5 -alkilo arba -alkenilo grupė, kurioje kaip pakaitas gali būti C_3 - C_6 -cikloalkilas, arba Ar_1 , kur Ar_1 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš 2-furilo, 2-tienilo arba fenilo;

X yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš deguonies ir sieros;

Y yra deguonis; ir

Z yra vandenilis arba tiesios arba šakotos grandinės alkilas arba alkenilas, kurių alkilo grandinėje vienoje arba daugiau padėčių kaip pakaitas yra aukščiau apibūdintas Ar_1 , C_3 - C_6 -cikloalkilas, Ar_2 , kur Ar_2 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš 2-, 3- arba 4-piridilo ir fenilo, kuriuose yra 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš grupės, susidedančios iš vandenilio ir C_1 - C_4 -alkoksigrupės.

35. Neurotrofinis N-glioksilprolilesteris pagal 34 punktą, besiskiriantis tuo, kad jame Z ir R_1 yra lipofilinės grupės.

36. Neurotrofinis N-glioksilprolilesteris pagal 34 punktą, besiskiriantis tuo, kad jį pasirenka iš grupės, susidedančios iš:

3-(2,5-dimetoksifenil)-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilato,

3-(2,5-dimetoksifenil)-1-prop-2-(E)-enil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilato,

2-(3,4,5-trimetoksifenil)-1-etil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidinkarboksilato,

3-(3-piridil)-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidin-karboksilato,

3-(2-piridil)-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidin-karboksilato,

3-(4-piridil)-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidin-karboksilato,

3-fenil-1-propil-(2S)-1-(2-tret-butil-1,2-dioksoetil)-2-pirolidinkarboksilato,

3-fenil-1-propil-(2S)-1-(2-cikloheksiletil-1,2-dioksoetil)-2-pirolidin-karboksilato,

3-(3-piridil)-1-propil-(2S)-1-(2-cikloheksiletil-1,2-dioksoetil)-2-pirolidin-karboksilato,

3-(3-piridil)-1-propil-(2S)-1-(2-tret-butil-1,2-dioksoetil)-2-pirolidin-karboksilato,

3,3-difenil-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksopentil)-2-pirolidin-karboksilato,

3-(3-piridil)-1-propil-(2S)-1-(2-cikloheksil-1,2-dioksoetil)-2-pirolidin-karboksilato,

3-(3-piridil)-1-propil-(2S)-N-([2-tienil]glioksil)pirolidinkarboksilato,

3,3-difenil-1-propil-(2S)-1-(3,3-dimetil-1,2-dioksobutil)-2-pirolidin-karboksilato,

3,3-difenil-1-propil-(2S)-1-cikloheksilglioksil-2-pirolidinkarboksilato ir

3,3-difenil-1-propil-(2S)-1-(2-tienil)glioksil-2-pirolidinkarboksilato.

37. Farmacinė kompozicija, besiskirianti tuo, kad joje yra neurotrofiškai efektyvus N-glioksilprolilesterio pagal 34 punktą kiekis ir farmaciškai tinkamas nešiklis.

38. Neurotrofinio N-glioksilprolilesterio pagal 34 punktą panaudojimas vaisto, skirto pažeistų periferinių nervų augimui stimuliuoti, gamyboje.

39. Neurotrofinio N-glioksilprolilesterio, turinčio afiniškumą FKBP tipo imunofilinams, kurie pasižymi rotamaziniu aktyvumu, o neurotrofinis N-

glioksilprolilesteris inhibuoja imunofilino rotamazinį aktyvumą, panaudojimas vaisto, skirto gyvūnų neurologinių sutrikimų, pasirinktų iš grupės, kurią sudaro periferinės neuropatijos ir su neurodegeneracija susijusios neurologinės patologijos, gydymui, gamyboje.

40. Panaudojimas pagal 39 punktą, besiskiriantis tuo, kad FKBP tipo imunofilinas yra FKBP-12.

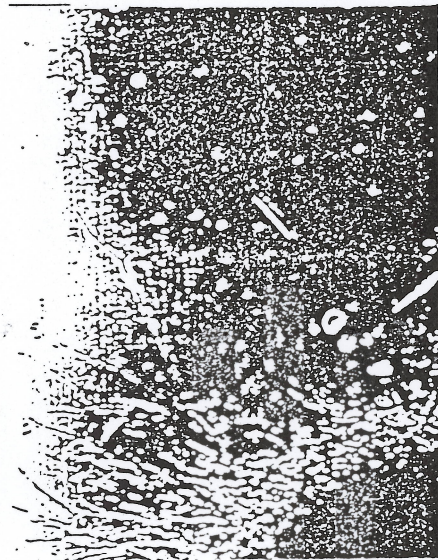
41. Panaudojimas pagal 39 punktą, besiskiriantis tuo, kad neurologinis sutrikimas yra Alchaimerio liga.

42. Panaudojimas pagal 39 punktą, besiskiriantis tuo, kad neurologinis sutrikimas yra Parkinsono liga.

43. Panaudojimas pagal 39 punktą, besiskiriantis tuo, kad neurologinis sutrikimas yra amiotrofinė lateralinė sklerozė.

FIG. 1A

Neapdorotas 17 pvz. junginys



10pM 17 pvz. junginio

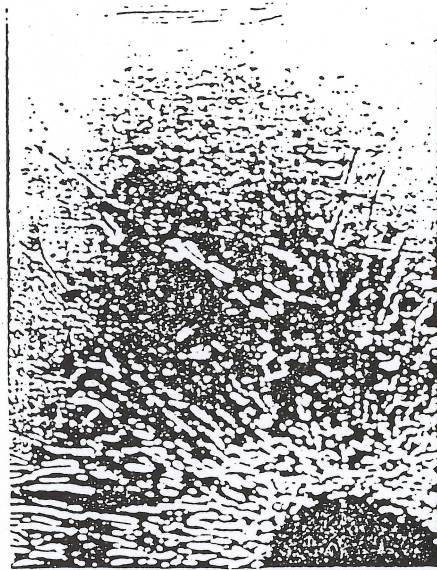
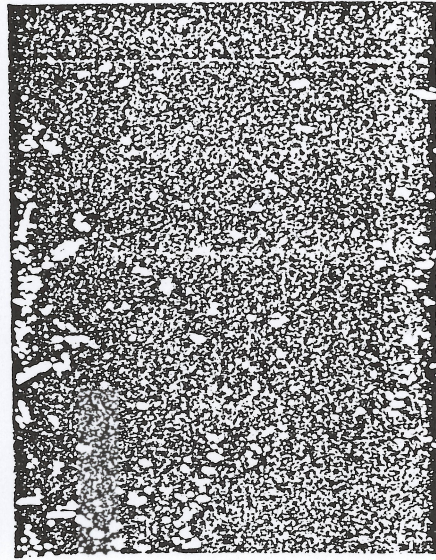


FIG. 1B

FIG. 1C

1nM 17 pvz. junginio



10nM 17 pvz. junginio

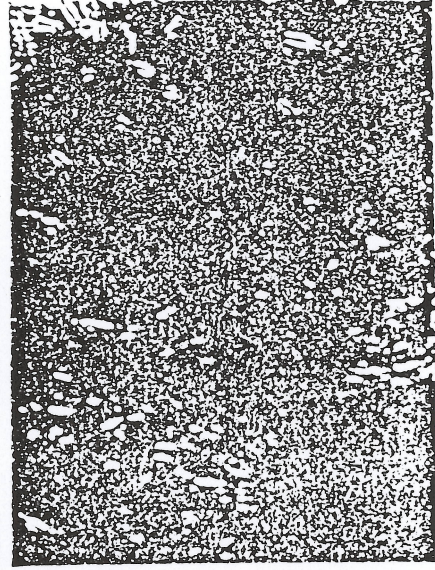


FIG. 1D

FIG. 2

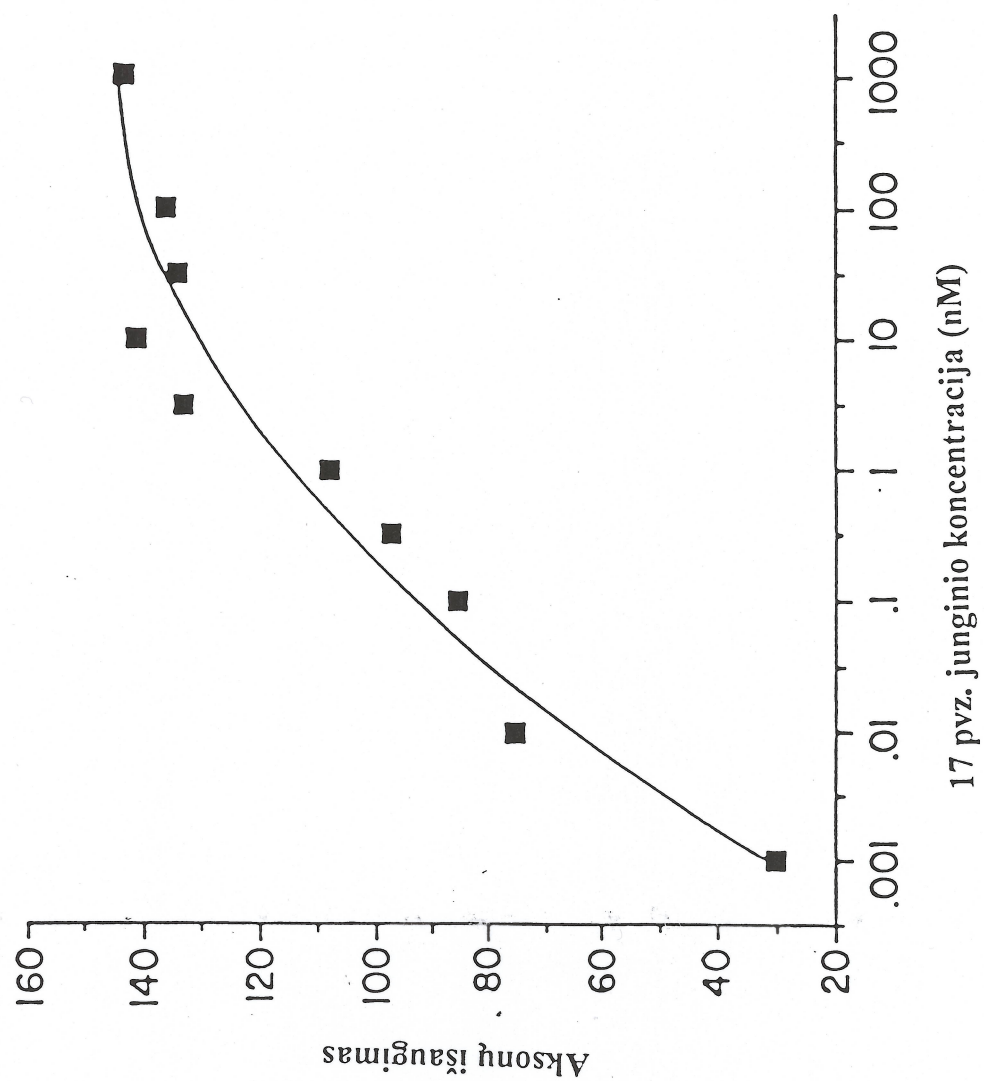


FIG.3A

“Apgaulė”

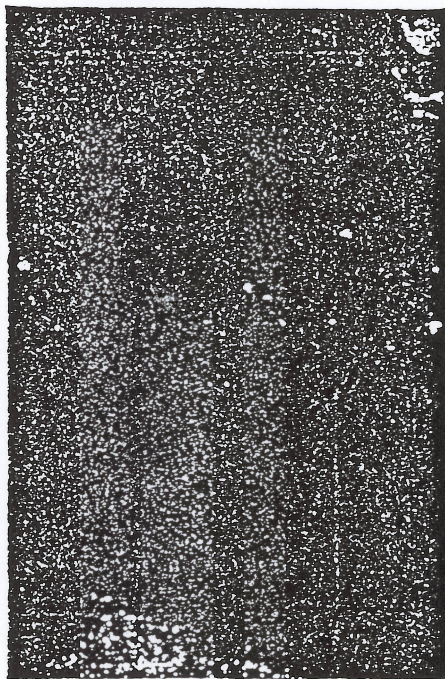
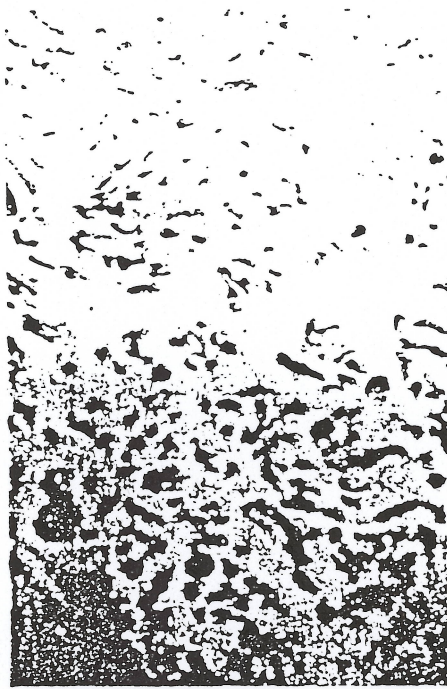


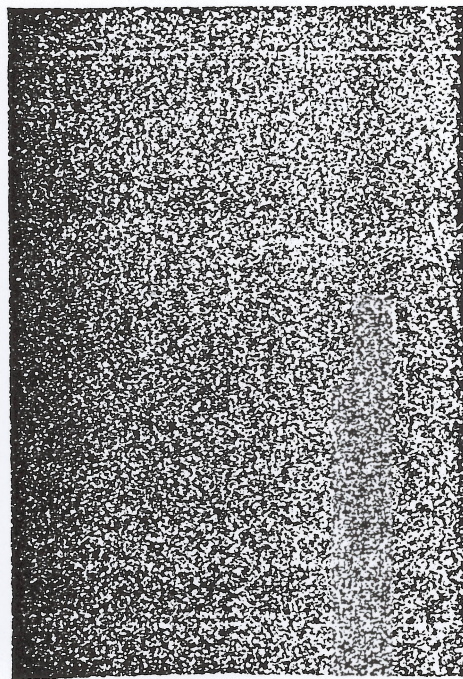
FIG.3B

Tirpiklis



1 pavyzdžio junginys

FIG.3C



Neveiklus junginys

FIG.3D

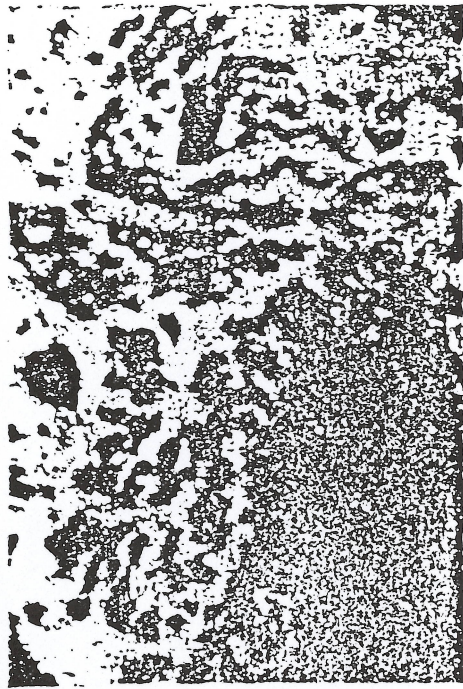
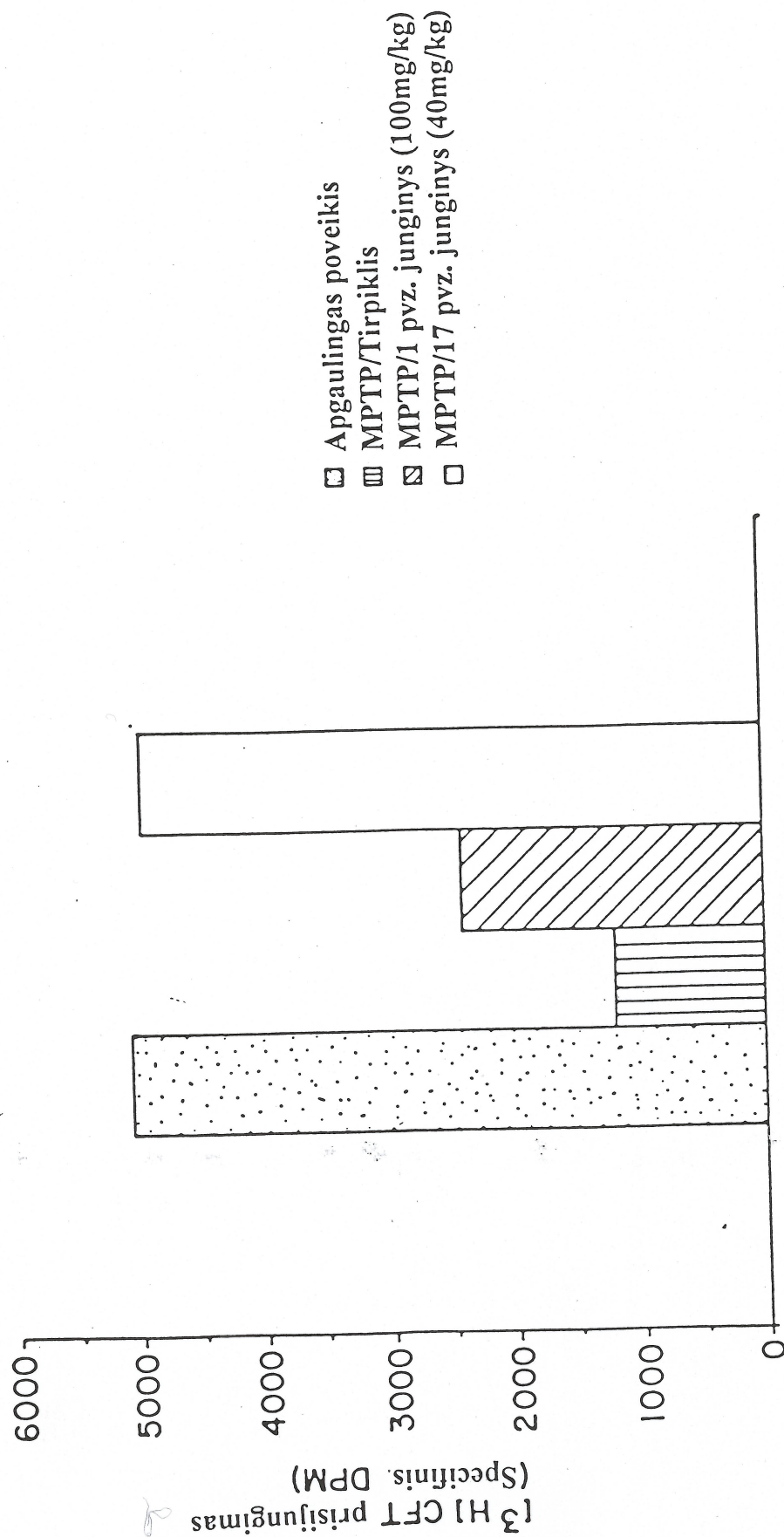


FIG. 5



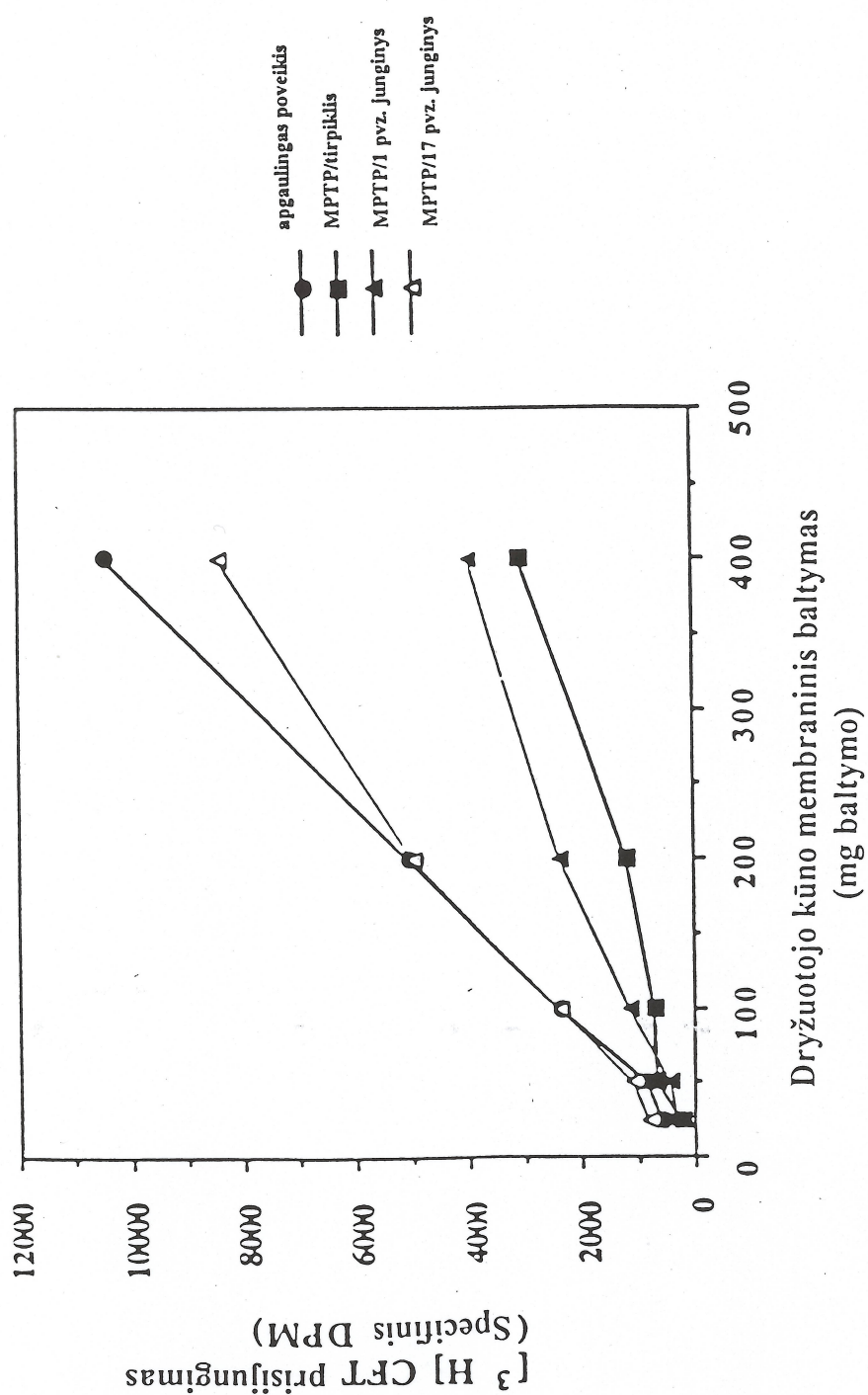
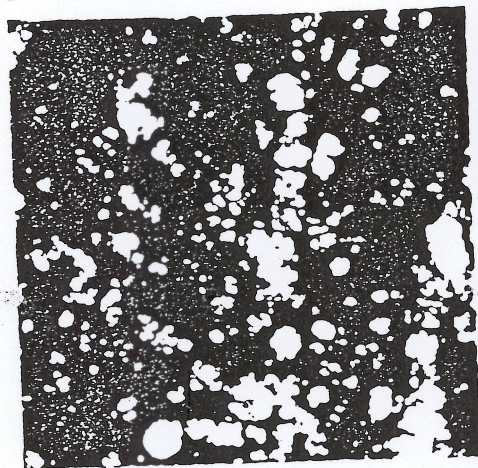


FIG.4

FIG. 6A

Tirpiklis/tirpiklis



MPTP/tirpiklis

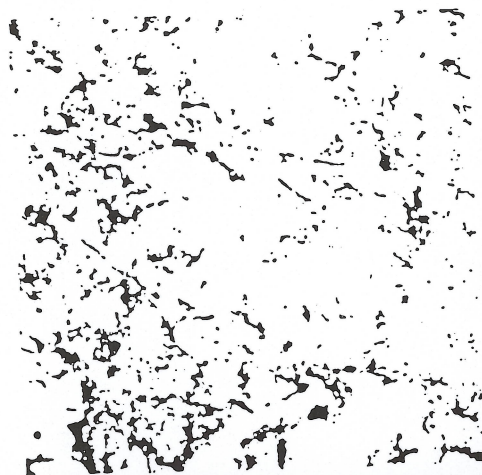
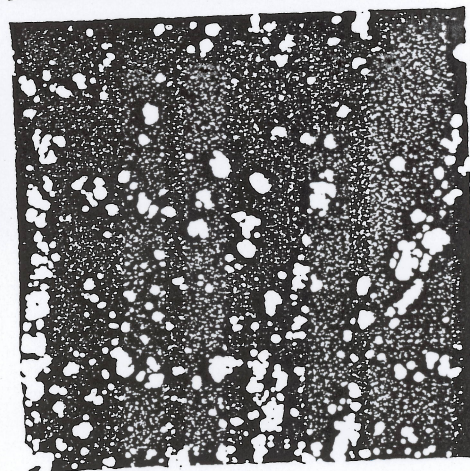
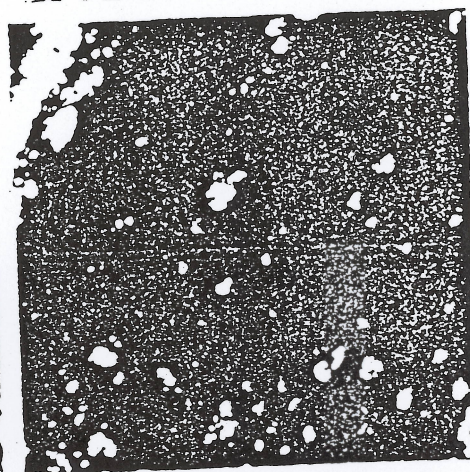


FIG. 6B

FIG. 6C



MPTP/40 mg/kg 17 pvz. junginio



MPTP/20 mg/kg 17 pvz. junginio



MPTP/10 mg/kg 17 pvz. junginio

FIG. 6E

FIG. 6D

FIG. 6C

MPTP/tirpiklis

Tirpiklis/tirpiklis

FIG. 7B



FIG. 7A



MPTP/40 mg/kg 17 pvz. junginio MPTP/20 mg/kg 17 pvz. junginio MPTP/10 mg/kg 17 pvz. junginio

FIG. 7E

FIG. 7D

FIG. 7C

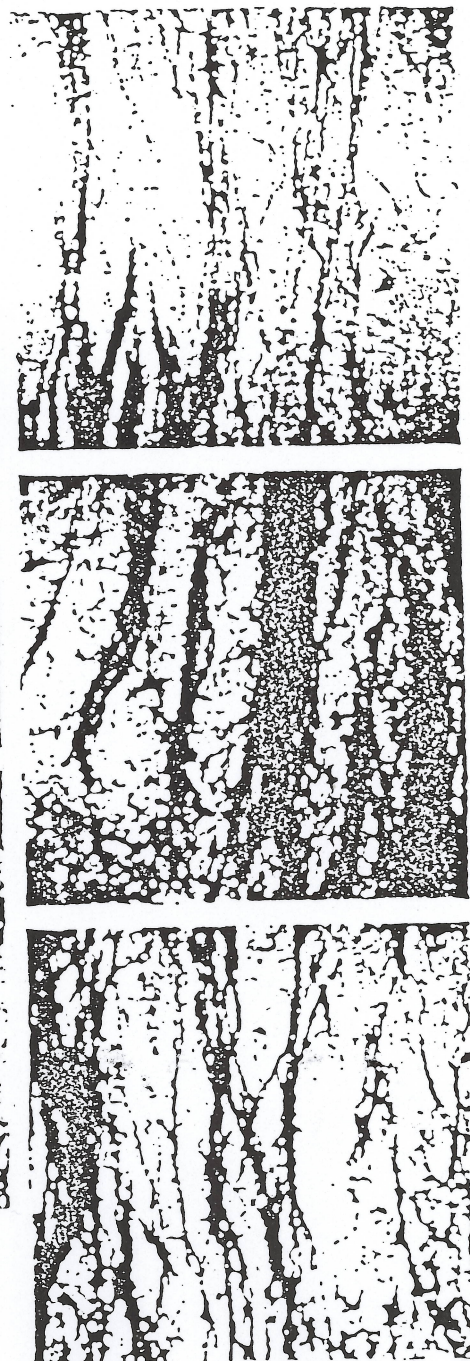
MPTP/tirpiklis

“Apgaulė”



FIG.8B

FIG.8A



MPTP/40 mg/kg 17 pvz. junginio MPTP/20 mg/kg 17 pvz. junginio MPTP/10 mg/kg 17 pvz. junginio

FIG.8C

FIG.8D

FIG.8E