

(19)



(10) **LT 4850 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **4850**

(51) Int. Cl.⁷: **C07D471/08**
A61K 31/4995
A61K 31/551
C07D471/18
C07D498/18

(21) Paraiškos numeris: **2001 012**

(22) Paraiškos padavimo data: **2001 02 15**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **2001 07 25**

(45) Patent paskelbimo data: **2001 10 25**

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

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US99/15965**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1999 07 15**

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2001 02 15**

(30) Prioritetas: **60/093, 299, 1998 07 17, US**
60/132, 884, 1999 05 06, US

(72) Išradėjas:

Susumu KATOH, JP
Hiroshi KAWAKAMI, JP
Hiroki TADA, JP
Angelica Maria LINTON, US
Jesus Ernest VILLAFRANCA, US
John Howard TATLOCK, US
Vincent KALISH, US

(73) Patent savininkas:

AGOURON PHARMACEUTICALS, Inc., 10350 North Torrey Pines Road,
La Jolla, CA 92037, US

(74) Patentinis patikėtinis:

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

(54) Pavadinimas:

Junginiai ir kompozicijos, skirti neuronų augimo stimuliavimui ir pailginimui

(57) Referatas:

Aprašyti junginiai, kurie inhibuoja FK-506 rišančio baltymo (FKBP) peptidil-prolilizomerazės (rotamazės) fermentinį aktyvumą, ir kompozicijos, į kurias įeina tokie junginiai. FKBP inhibuojantys junginiai turi biciklinį [3.3.1], [4.3.1] arba policiklinį azaamido žiedus. Farmacinės kompozicijos, kuriose yra tokių junginių, padeda

stimuliuoti aksonų ataugimą nervinėse ląstelėse ir skatina nervo regeneraciją. Nervinių ląstelių gydymo tokiais junginiais būdai yra rezultatyvūs skatinant neuronų atsistatymą po dėl ligos arba fizinės traumos atsiradusio pakenkimo.

Ši paraiška yra susijusi su JAV paraiška No. 60/093299, užregistruota 1998 m. liepos 14 d. Katch ir kt. vardu.

Techninė sritis ir išradimo pramoninis pritaikomumas

Šis išradimas yra susijęs su būdais, farmaciniais junginiais ir kompozicijomis, skirtomis aksono ataugimo nervinėse ląstelėse, kurie duoda nervo regeneraciją, stimuliavimui. Konkrečiau tariant, į kompozicijas įeina junginiai, kurie inhibuoja peptidil-prolilizomerasės (rotamazės) fermentinį aktyvumą, susijusį su FK-506 rišančiu baltymu (FKBP). Būdai apima nervinių ląstelių gydymą kompozicijomis, į kurias įeina rotamazę inhibuojantys junginiai. Šio išradimo būdai gali būti naudojami dėl ligos arba fizinės traumos sukkelto neuronų suardymo regeneracijai skatinti.

Išradimo kilmė

Imunofilinai yra šeima tirpių baltymų, kurie tarnauja kaip receptoriai svarbiems imunosupresiniams vaistams, tokiems kaip ciklosporinas A, FK-506 ir rapamicinas. Ypatingą susidomėjimą keliantis imunofilinas yra FK-506 rišantis baltymas (FKBP). Imunofilinų vaidmens nervų sistemoje apžvalgą duoda Solomon et al. "Immunophilins and the Nervous System", *Nature Med.*, 1(1), 32-37 (1995).

Dvylikos kilodaltonų FK-506 rišantis baltymas – FKBP12 – labai dideliu afiniškumu suriša FK-506. Tokį surišimą galima išmatuoti tiesiogiai, panaudojant mikrokolorimetriją ir radioizotopais žymėtą FK-506, pvz. [³H]dihidro-FK-506 (žr. Siekierka et al., *Nature*, 341, 755-57 (1989); ir U.S. Patent No. 5,696, 135, Steiner et al.) bei 32-[1-¹⁴C]-benzoil-FK-506 (žr. Harding et al., *Nature*, 341, 758-60 (1989)). Kitų junginių susirišimas su FKBP gali būti nustatytas tiesiogiai mikrokolorimetrijos būdu arba iš konkurencinio

surišimo testų, naudojant arba tritintą, arba ^{14}C -žymėtą FK-506, kaip aprašyta Siekierka et al. arba Harding et al.

FK-506 rišantis baltymas FKBP12 dalyvauja eilėje svarbių ląstelių funkcijų. FKBP12 katalizuoja peptidil-prolilo ryšių cis-trans izomerizaciją. Šis peptidil-prolilizomerazės fermentinis aktyvumas yra taip pat vadinamas rotamaziniu aktyvumu. Toks aktyvumas yra nesunkiai įvertinamas specialistams žinomais metodais (žr. Fischer et al., *Biochim. Biophys. Acta* 791, 87 (1984); Fischer et al., *Biomed. Biochim. Acta* 43, 1101 (1984); ir Fischer et al., *Nature* 337, 476-478 (1989)). U.S. Patent Nos. 5,192,773 ir 5,330,993, Armistead et al. aprašo FKBP surišimo afiniškumus, kurie buvo koreliuojami su daugelio junginių rotamazės inhibavimo aktyvumais.

FK-506 ir junginiai, kurie suriša FKBP konkurentiškai su FKBP, stimuliuoja neuritų (aksonų) ataugimą nervinėse ląstelėse (žr. U.S. Patent No. 5,696,135, Steiner et al.). Lyons et al. (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 3191-95 (1994)) parodė, kad FK-506 stiprina arba skatina nervų augimo faktoriaus (NGF) efektyvumą, stimuliuodamas aksonų ataugimą žiurkių feochromocitomos ląstelių linijoje. Pasirodo, kad tokio aksonų ataugimo stimuliavimo mechanizmas yra 10-100 kartų veiksmingesnis už nervų augimo faktoriaus veikimą.

FK-506 ir junginių, kurie konkurentiškai inhibuoja FK-506 susirišimą su FKBP, geba inhibuoti FKBP peptidil-prolilizomerazės (rotamazės) fermentinį aktyvumą empyriškai koreliuojasi su aksonų ataugimo stimuliavimo aktyvumu. Dėl glaudžios koreliacijos tarp rotamazės inhibavimo ir neurotrofinio poveikio buvo pasiūlyta, kad rotamazė gali paversti baltyminių substratų į tokią jo formą, kuri skatina nervų augimą (žr. U.S. Patent No. 5,696,135). Pavyzdžiui, buvo rasta, kad FKBP12 sudaro prijungtus kompleksus su viduląsteliniais kalcio jonų kanalais – rianodino receptoriais (RyR) ir inozitolio 1,4,5-trifosfato receptoriais (IP₃R) (Jayaraman et al., *J. Biol. Chem.*, 267, 9474-9477 (1992); Cameron et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92, 1784-1788 (1995)), padėdami stabilizuoti kalcio išsiskyrimą. Ir RyR, ir IP₃R atveju buvo parodyta, kad FK-506 ir rapamicinas gali atskelti FKBP12 iš šių receptorių. Abiem atvejais FKBP12 "apnuoginimas" sukelia padidintą kalcio kanalų pralaidumą ir sumažina viduląstelines kalcio koncentracijas. Buvo pasiūlyta, kad kalcio ištekėjimas gali būti susijęs su aksonų ataugimo stimuliavimu.

Be to, FK-506-FKBP sujungti kompleksai rišasi su kalcineurinu – citoplazmine fosfataze – ir jį inhibuoja. Kalcineurino fosfatazinis aktyvumas yra būtinas defosforilinimui ir po jo einančiai translokacijai į aktyvuotų T-ląstelių branduolių faktoriaus (NF-AT) branduolius (žr. Flanagan et al., *Nature*, 352, 803-807 (1991)). NF-AT yra transkripcijos faktorius, kuris inicijuoja interleukino-2 geno aktyvavimą, kuris savo ruožtu tarpininkauja T-ląstelių proliferacijoje; šios stadijos yra svarbios imuninio atsako aktyvavimui. Kalcineurino inhibavimo aktyvumas yra koreliuojamas su FK-506 ir giminingų junginių imunosupresiniu aktyvumu.

Tačiau kalcineurino inhibavimas nesikoreliuoja su aksono ataugimo stimuliavimu. Todėl yra pageidautini junginiai, kurie stipriai inhibuoja rotamazę, bet nėra stiprūs kalcineurino inhibitoriai, nes jie turėtų būti neurotrofiniai, bet ne imunosupresiniai.

Tokie neurotrofiniai agentai turėtų rasti pritaikymą didinant aksono ataugimą, o tuo pačiu ir skatinant neuronų augimą ir regeneraciją įvairiose patologinėse situacijose, kur gali būti palengvinamas neuronų atsistatymas, įskaitant sužeidimo arba ligos, kaip antai diabeto, sukeltą periferinio nervo sužalojimą, susijusį su insultu smegenų pakenkimą, ir su neurodegeneracija susijusių sutrikimų gydymui, įskaitant Parkinsono ligą, Alchaimerio ligą ir amiotrofinę šoninę sklerozę (ALS). Be to, toks nesusijęs su imunosupresija panaudojimas yra tinkamesnis, nes ilgalaikis imunosupresantų naudojimas yra susijęs su šalutiniais poveikiais, kaip antai toksiškumu inkstams, neurologiniais deficitais ir kraujagyslių hipertenzija.

Yra žinomi įvairūs rotamazės fermentinio aktyvumo inhibitoriai – FKBP rišantys junginiai arba junginiai-imunomodulatoriai. Žr., pvz., U.S. Patent Nos. 5,192,773, 5,330,993, 5,516,797, 5,612,350, 5,614,547, 5,622,970, 5,654,332, 5,665,774, 5,696,135 ir 5,721,256. Žr. taip pat International Publications Nos. WO 96/41609, WO 96/40633 ir WO 96/40140.

Išeinant iš to, kad yra daug sutrikimų, kuriuos galima gydyti stimuliuojant aksono ataugimą, ir palyginus nedaug FKBP12 rišančių žinomų junginių, kurie turi tokią savybę, išlieka papildomų neurotrofinių, rotamazę rišančių junginių poreikis. Pageidutina, kad tokie junginiai turėtų fizikines ir chemines savybes, kurios yra tinkamos naudoti farmaciniuose preparatuose, t.y. bioprieinamumą, tinkamą puslaidį ir efektyvų pristatymą į aktyviąją vietą.

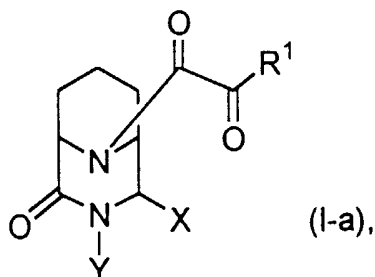
Pageidautinų savybių požiūriu mažos organinės molekulės yra tinkamesnės už baltymus. Be to, tokie junginiai tikriausiai neturės žymaus imunosupresinio aktyvumo.

Išradimo santrauka

Taigi, šio išradimo objektas yra pateikti mažas molekules kaip neurotrofinius agentus. Papildomas tikslas yra gauti rotamazę rišančius junginius, kurie nebūtų imunosupresiniai agentai. Dar kitas šio išradimo tikslas yra pateikti efektyvius tokių junginių sintezės būdus, o taip pat ir tinkamus tarpinius junginius jų sintezei. Kitas šio išradimo tikslas yra pateikti pacientų, turinčių neurologinę traumą arba sutrikimus, atsiradusius dėl būklių arba susijusių su būklėmis, kurios apima (bet neapsiriboja) neuralgijas, raumenų distrofiją, Bell'o paralyžių, sunkiąją miasteniją, Parkinsono ligą, Alchaimerio ligą, išsėtinę sklerozę, ALS, insultą ir su insultu susijusią išemiją, neuropatiją, kitas nervines degeneracines ligas, motorines neuronines ligas ir nervų pažeidimus, įskaitant stuburo smegenų pažeidimus.

Tokie tikslai buvo pasiekti su šio išradimo rotamazę rišančiais agentais, kurie gali būti naudojami neuronų augimui ir regeneracijai stimuliuoti. Kai šiuos agentus vartoja neronų augimo ir regeneracijos stimuliavimo terapijos reikalingi individai, gaunamas efektyvus įvairių pataloginių būklių, kuriose gali būti palengvinamas neuronų atsistatymas, įskaitant sužeidimo arba ligos, kaip antai diabeto, sukeltą periferinio nervo sužalojimą, susijusį su insultu smegenų pakenkimą, ir su neurodegeneracija susijusių sutrikimų, įskaitant Parkinsono ligą, Alchaimerio ligą ir amiotrofinę šoninę sklerozę, gydymas.

Viename šio išradimo įgyvendinimo variante rotamazę rišantys agentai apima junginius, kurių bendroji struktūrinė formulė yra (I-a):



kurioje:

R^1 yra pasirinktas iš vandenilio, turinčio ir neturinčio pakaitų alkilo, alkenilo, arilo, C_3 - C_8 cikloalkilo ir C_5 - C_8 cikloalkenilo grupių, ir $C(R^{11})(R^{12})(R^{13})$; alkilo ir alkenilo grupėse pakaitais gali būti C_1 - C_4 alkilas, C_2 - C_4 alkenilas, C_4 - C_6 cikloalkenilas arba hidroksilas; arilo grupėje pakaitais gali būti halogenas, hidroksilas, NO_2 , CF_3 , C_1 - C_6 alkilas, C_2 - C_6 alkenilas, C_1 - C_4 alkiloksigrupė, C_2 - C_4 aleniloksigrupė, benziloksigrupė, fenoksigrupė, aminogrupė arba fenilas, o cikloalkilo ir cikloalkenilo grupėse pakaitais gali būti C_1 - C_4 alkilas, C_2 - C_4 alkenilas, C_1 - C_4 alkoksigrupė arba hidroksilas, ir R^{11} ir R^{12} , nepriklausomai vienas nuo kito, yra žemesnysis alkilas, arba R^{11} ir R^{12} kartu su atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro cikloalkilą, o R^{13} yra H, OH, žemesnysis alkilas, arilas arba $(CH_2)_n-O-W^1$, kur n yra 0, 1, 2 arba 3, W^1 yra R^2 arba $C(O)R^2$, o R^2 yra C_1 - C_3 alkilas, kuriame kaip pakaitai gali būti viena arba dvi metoksigrupės;

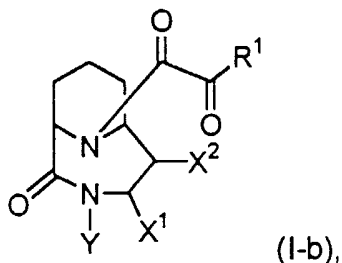
X yra pasirinktas iš vandenilio, cianogrupės, C_1 - C_2 alkiloksigrupės, dimetoksimetilo ir deguonies, kur, kai X yra deguonis, C-X ryšys (t.y. ryšys, jungiantis X prie žiedo anglies atomo) yra dvigubasis ryšys; ir

Y yra pasirinktas iš vandenilio, alkilo, alkenilo ir cikloalkilo; alkilo, alkenilo ir cikloalkilo grupėse vienoje arba daugiau padėčių gali būti pakaitų, pasirinktų iš turinčio ir neturinčio pakaitų alkilo, arilo, alkoksigrupės, hidroksialkilo, ariloksigrupės, alkeniloksigrupės, hidroksilo, $(CH_2)_p-O-W^2$ ir $(CH_2)_p-N-W^2$, kur p yra 0, 1 arba 2, o W^2 yra R^3 arba $C(O)R^3$, kur R^3 yra alkilas, alkenilas arba arilas, kuriame pakaitais gali būti alkilas, arilas arba alkoksigrupė; arba

X ir Y, paimti kartu su žiedinės struktūros azoto heteroatomu, prie kurios yra prijungtas Y (parodyta (I-a) formulėje), sudaro 5-7-narį sotų arba nesotų heterociklinį žiedą, kuriame gali būti vienas papildomas heteroatomas (t.y. vienas heteroatomas apart žiedinėje struktūroje pavaizduoto azoto heteroatomo), pasirinktas iš O ir N; šiame 5-7-nariame sočiame arba nesočiame heterocikliniame žiede gali būti vienas arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš J, K ir L, kurie nepriklausomai vienas nuo kito yra deguonis, C_3 - C_5 cikloalkilas arba C_1 - C_5 alkilas, kuriame gali būti vienas arba du pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš C_3 - C_5 cikloalkilo, metoksigrupės, metoksifenilo arba dimetoksifenilo, arba J ir K paimti kartu sudaro fenilo žiedą, kuriame gali būti vienas arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš metoksigrupės, trifluormetilo,

trifluormetoksigrupės ir tinkamų pakaitų, prijungtų prie fenilo žiedo per deguonį, azotą, anglį arba sierą.

Kitame bendrajame įgyvendinimo variante išradimas yra skirtas junginiams, kurių formulė (I-b):



kurioje:

R¹ yra pasirinktas iš vandenilio, turinčio ir neturinčio pakaitų alkilo, alkenilo, arilo, C₃-C₈ cikloalkilo ir C₅-C₈ cikloalkenilo grupių, ir C(R¹¹)(R¹²)(R¹³); alkilo ir alkenilo grupėse pakaitais gali būti C₁-C₄ alkilas, C₂-C₄ alkenilas, C₄-C₆ cikloalkenilas arba hidroksilas; arilo grupėje pakaitais gali būti halogenas, hidroksilas, NO₂, CF₃, C₁-C₆ alkilas, C₂-C₆ alkenilas, C₁-C₄ alkiloksigrupė, C₂-C₄ aleniloksigrupė, benziloksigrupė, fenoksigrupė, aminogrupė arba fenilas, o cikloalkilo ir cikloalkenilo grupėse pakaitais gali būti C₁-C₄ alkilas, C₂-C₄ alkenilas, C₁-C₄ alkoksigrupė arba hidroksilas, ir R¹¹ ir R¹², nepriklausomai vienas nuo kito, yra žemesnysis alkilas, arba R¹¹ ir R¹² kartu su atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro cikloalkilą, o R¹³ yra H, OH, žemesnysis alkilas, arilas arba (CH₂)_n-O-W¹, kur n yra 0, 1, 2 arba 3, W¹ yra R² arba C(O)R², o R² yra C₁-C₃ alkilas, kuriame pakaitais gali būti viena arba dvi metoksigrupės;

X¹ ir X² yra nepriklausomai pasirinkti iš vandenilio, cianogrupės, C₁-C₂ alkiloksigrupės, dimetoksimetilo ir deguonies, kur, kai X¹ arba X² yra deguonis, C-X ryšys (t.y. ryšys, jungiantis X¹ arba X² prie žiedo anglies atomo) yra dvigubasis ryšys (t.y. X¹ arba X² yra =O) arba X¹ ir X² kartu sudaro valentinį ryšį; ir

Y yra pasirinktas iš vandenilio, alkilo, alkenilo ir cikloalkilo; alkilo, alkenilo ir cikloalkilo grupėse vienoje arba daugiau padėčių gali būti pakaitų, pasirinktų iš turinčio ir neturinčio pakaitų alkilo, arilo, alkoksigrupės, hidroksialkilo, ariloksigrupės, alkeniloksigrupės, hidroksilo, (CH₂)_p-O-W² ir (CH₂)_p-N-W², kur p yra 0, 1 arba 2, o W² yra R³ arba C(O)R³, kur R³ yra

alkilas, alkenilas arba arilas, kuriame pakaitais gali būti alkilas, arilas arba alkoksigrupė; arba

vienas iš X^1 ir X^2 derinyje su Y, paimti kartu su žiedinės struktūros azoto heteroatomu, prie kurios yra prijungtas Y (parodyta (I-b) formulėje), sudaro 5-7-narių sotų arba nesotų heterociklinį žiedą, kuriame gali būti vienas papildomas heteroatomas (t.y. vienas heteroatomas apart žiedinėje struktūroje pavaizduoto azoto heteroatomo), pasirinktas iš O ir N; šiame 5-7-nariame sočiame arba nesočiame heterocikliniame žiede gali būti vienas arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš J, K ir L, kurie nepriklausomai vienas nuo kito yra deguonis, C_3 - C_5 cikloalkilas arba C_1 - C_5 alkilas, kuriame gali būti vienas arba du pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš C_3 - C_5 cikloalkilo, metoksigrupės, metoksifenilo arba dimetoksifenilo, arba J ir K paimti kartu sudaro fenilo žiedą, kuriame gali būti vienas arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš metoksigrupės, trifluormetilo, trifluormetoksigrupės ir tinkamų pakaitų, prijungtų prie fenilo žiedo per deguonį, azotą, anglį arba sierą.

Šio išradimo rotamazę inhibuojantys agentai taip pat apima tokių (I-a) ir (I-b) formulių junginių farmaciškai priimtinius darinius.

Išradimas taip pat yra susijęs su neurloginės traumos arba sutrikimų, atsiradusių dėl būklių arba susijusių su būklėmis, įskaitant neuralgijas, raumenų distrofiją, Bell'o paralyžių, sunkiąją miasteniją, Parkinsono ligą, Alchaimerio ligą, išsėtinę sklerozę, amiotrofinę šoninę sklerozę (ALS), insultą ir su insultu susijusią išemiją, neuropatiją, kitas nervinės degeneracines ligas, motorines neuronines ligas ir nervų sužeidimus, įskaitant stuburo smegenų sužeidimus, gydymo būdais. Išradimo būdai apima (I-a) arba (I-b) formulės junginio, jo provaisto, farmaciškai priimtino metabolito arba farmaciškai priimtinos (netoksiškos) jo druskos terapiškai efektyvaus kiekio skyrimą tokio gydymo reikalingam pacientui. Tokie būdai taip pat apima kompozicijas, į kurią įeina (I-a) arba (I-b) formulės junginio, jo provaisto, farmaciškai priimtino metabolito arba farmaciškai priimtinos jo druskos derinyje su farmaciškai priimtinu nešikliu arba skiedikliu terapiškai efektyvus kiekis ir/arba terapiškai efektyvus kiekis neurortofinio faktoriaus, pasirinkto iš nervų augimo faktoriaus, insulino augimo faktoriaus ir jo veikliųjų sutrumpintų darinių, rūgštinio ir bazinio fibroblastų augimo faktoriaus, iš trombocitų išvestų augimo faktorių, iš smegenų išvesto neurotrofinio faktoriaus, ciliarinių neurotrofinių faktorių, iš

neuroglijos ląstelių išvesto neurotrofinio faktoriaus, neurotrofino-3 ir neurotrofino 4/5, skyrimą tokio gydymo reikalingam pacientui.

Šis išradimas taip pat yra susijęs su (II), (III) ir (V) formulių tarpiniais junginiais, kurie yra aprašyti žemiau ir yra tinkami (I-a) ir (I-b) formulių FKBP moduluojantiems junginiams pagaminti. Išradimas taip pat yra susijęs su junginių gavimo būdais, panaudojant tokius tarpinius junginius.

Kitos šio išradimo ypatybės, tikslai ir privalumai išryškės iš toliau duodamo smulkaus išradimo aprašymo.

Smulkus aprašymas ir tinkamiausi įgyvendinimo variantai

ŠIO IŠRADIMO FKBP INHIBUOJANTYS AGENTAI

Šiame išradime, jeigu nenurodyta kitaip, toliau duodami terminai turi tokias reikšmes:

Terminas "alkilas" reiškia šakotosios arba tiesiosios grandinės (linijinio) parafininio angliavandenilio grupę, turinčią nuo 1 iki 10 anglies atomų, kuri paprastai gali būti atvaizduojama C_kH_{2k+1} formule, kurioje k yra sveikas skaičius nuo 1 iki 10. Alkilų pavyzdžiais yra metilas, etilas, n-propilas, izopropilas, n-butilas, izobutilas, t-butilas, pentilas, n-pentilas, izopentilas, neopentilas ir heksilas ir jų paprasti alifatiniai izomerai. Terminas "žemesnysis alkilas" reiškia alkilą, turintį nuo 1 iki 8 anglies atomų (t.y. C_1 - C_8 alkilą).

Terminas "alkenilas" reiškia šakotosios arba tiesiosios grandinės olefininio angliavandenilio grupę (nesočią alifatinę grupę, turinčią vieną arba daugiau dvigubųjų ryšių), turinčią nuo 2 iki 10 anglies atomų. Alkenilų pavyzdžiais yra etenilas, 1-propenilas, 2-propenilas, 1-butenilas, 2-butenilas, izobutenilas ir įvairūs izomeriniai pentenilai ir heksenilai (įskaitant ir cis-, ir trans-izomerus).

Terminas "alkoksigrupė" reiškia -O-alkilą, kur "alkilas" yra toks, kaip apibūdinta aukščiau. "Žemesnioji alkoksigrupė" reiškia alkoksigrupes, kurių alkilo liekanoje yra 1-4 anglies atomai.

Terminas "alkeniloksigrupė" reiškia -O-alkenilą, kur "alkenilas" yra toks, kaip apibūdinta aukščiau.

Terminas "arilas" reiškia monociklinio arba policiklinio aromatinio žiedo liekaną, pavyzdžiui, fenilą, naftilą, furilą, tienilą, pirolilą, piridilą, piridinilą, pirazolilą, imidazolilą, pirazinilą, triazinilą, oksadiazolilą, H-tetrazol-5-ilą, indolilą, chinolinilą, benzofuranilą, benztiofenilą (tianaftenilą) ir pan. Kur pažymėta, tokiose arilo liekanose gali būti vienas arba daugiau pakaitų, pavyzdžiui, halogenas (F, Cl, I, Br), žemesnysis alkilas, -OH, -NO₂, -CN, -CO₂H, -O-žemesnysis alkilas, arilas, -O-arilas, aril-žemesnysis alkilas, -CO₂CH₃, -CONH₂, -OCH₂CONH₂, -NH₂, -SO₃NH₂, -OCHF₂, -CF₃ ir pan. Arilo liekanose taip pat gali būti du tiltelių sudarantys pakaitai, pavyzdžiui, -O-(CH₂)_z-O-, kur z yra sveikas skaičius nuo 1 iki 3.

Terminas "aril-žemesnysis alkilas" reiškia žemesnįjį alkilą (apibūdintą aukščiau), kuriame kaip pakaitas yra arilas.

Terminas "ariloksigrupė" reiškia -O-arilą, kur "arilas" yra toks, kaip apibūdinta aukščiau.

Terminas "cikloalkilas" reiškia monociklinę arba policiklinę karbociklinę žiedinę struktūrą, kur kiekvienas žiedas turi nuo 5 iki 7 anglies atomų ir yra sotus. Cikloalkilų pavyzdžiais yra ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas, cikloheksilas, cikloheptilas ir adamantilas. Kur pažymėta, cikloalkile gali būti vienas arba daugiau tinkamų pakaitų, pavyzdžiui, halogenas, alkilas, -OR arba -SR, kur R yra alkilas arba arilas.

Terminas "cikloalkenilas" reiškia monociklinę arba policiklinę karbociklinę žiedinę struktūrą, kur kiekviename žiede yra nuo 5 iki 7 anglies atomų ir bent vienas žiedas yra dalinai nesotus arba turi bent vieną dvigubąjį ryšį.

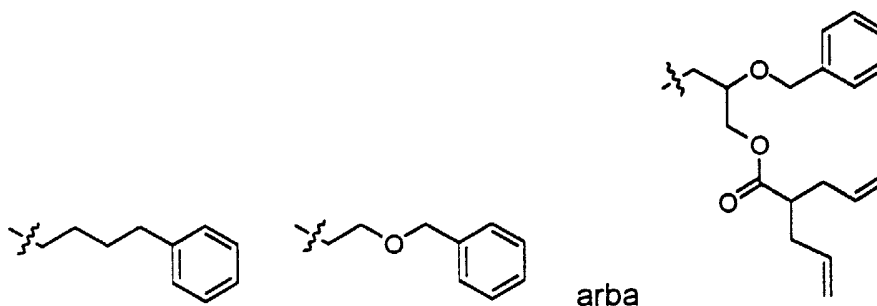
Terminas "heterociklas" (arba šaknis "hetero" žiedinės struktūros atveju) reiškia žiedinę struktūrą, turinčią vieną arba daugiau heteroatomų (ne anglies atomų žiede), pasirinktų iš O, N ir S. Taigi, terminas "heterocikloalkilas" reiškia cikloalkilą, kuriame bent vienas iš žiedo anglies atomų yra pakeistas heteroatomu, pasirinktu iš O, N ir S.

Šio išradimo rotamazę inhibuojantys junginiai yra atvaizduoti aukščiau apibūdintomis (I-a) ir (I-b) formulėmis. Geriausia, kai rotamazę inhibuojantys junginiai inhibuoja FKBP, ypač FKBP12, rotamazės (peptidil-prolilizomerazės) fermentinį aktyvumą. Apart (I-a) ir (I-b) formulių junginių, šio išradimo rotamazę inhibuojantys agentai apima tokių junginių farmaciškai

priimtinus darinius, tokius kaip provaistai, farmaciškai aktyvūs metabolitai ir jų farmaciškai priimtinos druskos arba solvatai.

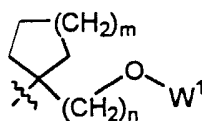
Tinkamuose aukščiau parodytomis (I-a) ir (I-b) formulėmis atvaizduotų junginių įgyvendinimo variantuose X, X¹ ir X² yra vandenilis arba deguonis arba X¹ ir X² sudaro valentinį ryšį.

Tinkamuose aukščiau parodytomis (I-a) ir (I-b) formulėmis atvaizduotų junginių įgyvendinimo variantuose Y yra alkilas, turintis vieną arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš turinčio arba neturinčio pakaitų alkilo, arilo, alkoksigrupės, hidroksialkilo, aril-alkilo, ariloksigrupės, alkeniloksigrupės, hidroksilo, (CH₂)_p-O-W² ir (CH₂)_p-N-W², kur p yra 0, 1 arba 2, o W² yra R³ arba C(O)R³, kur R³ yra alkilas, alkenilas arba arilas, kuriuose pakaitais gali būti alkilas, arilas arba alkoksigrupė. Dar tinkamesniuose įgyvendinimo variantuose Y yra:

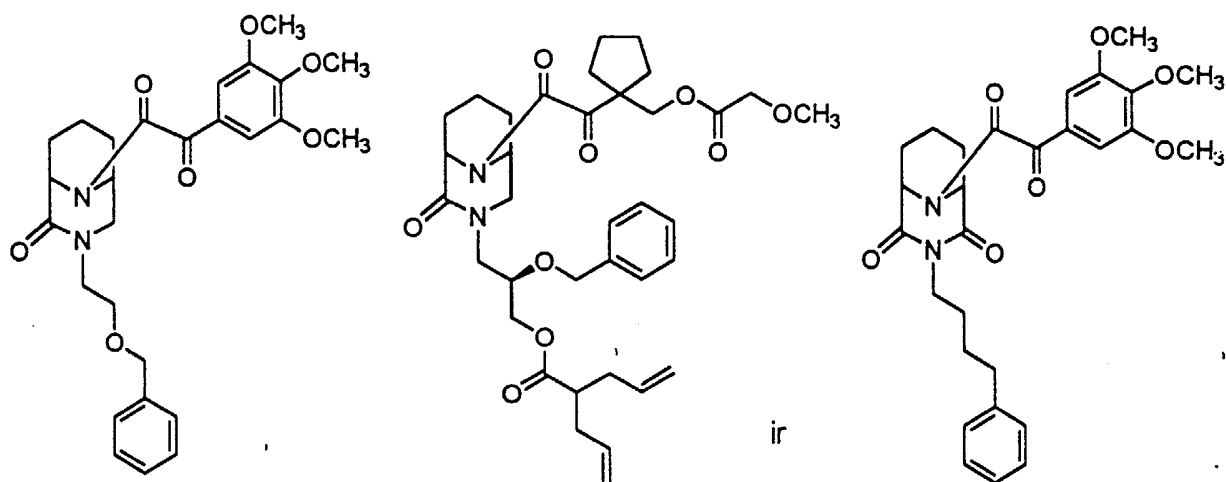


Kituose tinkamuose variantuose X arba vienas iš X¹ ir X² ir Y, kartu su bet kokiais įsiterpiančiais žiedo atomais sudaro turintį arba neturintį pakaitų piperidino arba piperazino žiedą.

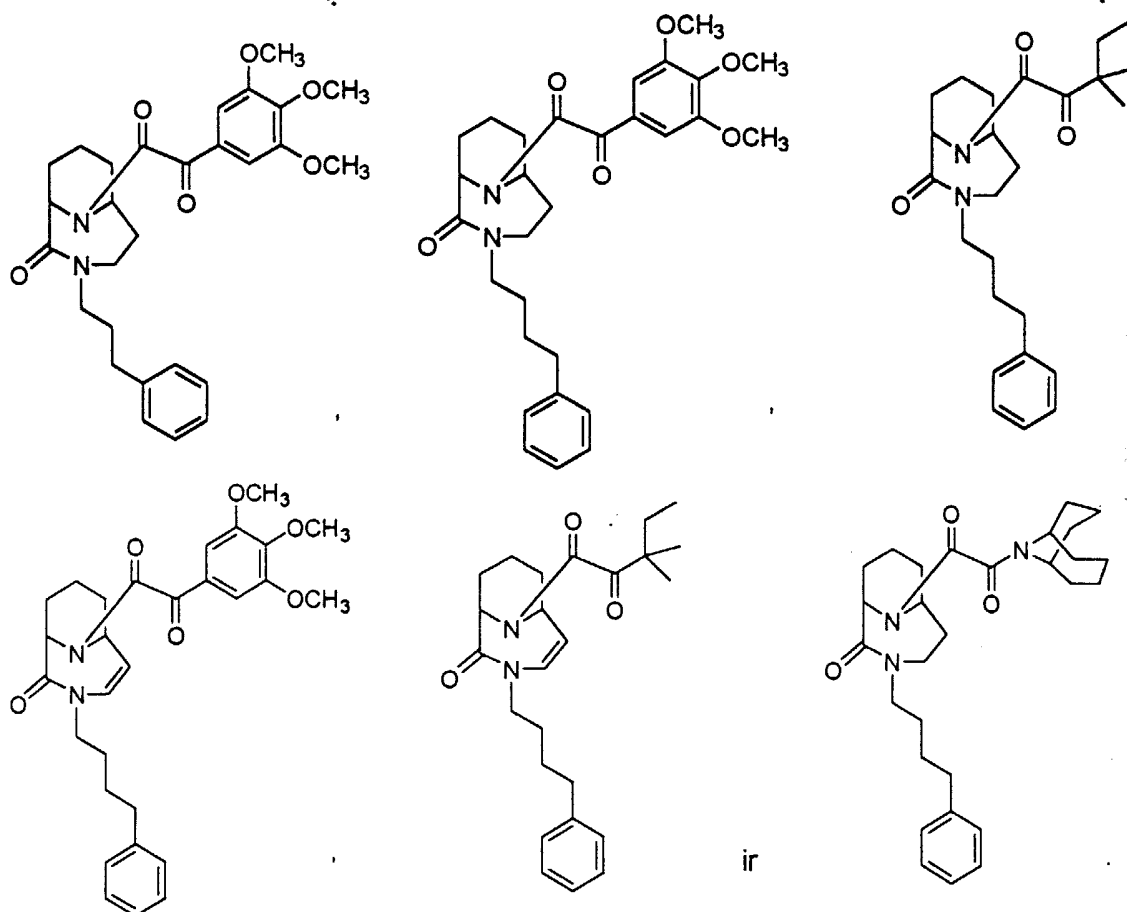
Tinkamiausia, kai (I-a) formulės junginiuose R¹ yra pasirinktas iš: 3,4,5-

trimetoksifenilo; , kur m yra 1 arba 2, o n yra 0, 1 arba 2; ir C(R¹¹)(R¹²)(R¹³), kur R¹¹ ir R¹² yra nepriklausomai pasirinkti iš metilo ir etilo, o R¹³ yra pasirinktas iš H, OH, žemesniojo alkilo, arilo ir (CH₂)_n-O-W¹, kur n yra 0, 1, 2 arba 3. Aukščiau duotose formulėse W¹ yra R² arba C(O)R², kur geriausia, kai R² yra C₁-C₃ alkilas, kuriame kaip pakaitai gali būti viena arba dvi metoksigrupės.

Ypatingai tinkami aukščiau duotos (I-a) formulės junginiai yra tokie:



Ypatingai tinkami aukščiau duotos (I-b) formulės junginiai yra tokie:



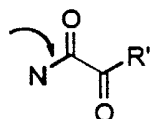
Šio išradimo junginiai taip pat apima ir (I-a) ir (I-b) formulių junginių farmaciškai priimtinius darinius. "Farmaciškai priimtinas darinys" reiškia šio išradimo junginio provaistą, farmaciškai priimtina metabolitą arba farmaciškai priimtina druską, esterį, tokio esterio druską arba hidratą. Tokie junginiai, kai juos gauna pacientas, gali tiesiogiai arba netiesiogiai duoti šio išradimo junginį

arba jo metabolinę liekaną, arba produktą ir tokiu būdu inhibuoti FKBP rotamazės aktyvumą, skatinti arba padidinti aksono ataugimą.

(I-a) ir (I-b) formulių junginiai gali būti naudojami farmacinėse kompozicijose farmaciškai priimtinių druskų pavidalu. Geriausia, kai tokios druskos yra gaunamos iš neorganinių arba organinių rūgščių ir bazių. Druskų su rūgštimis pavyzdžiais yra acetatas, adipatas, alginatas, aspartatas, benzoatas, benzensulfonatas, rūgštusis sulfatas, butiratas, citratas, kamparatas, kamparsulfonatas, ciklopentanpropionatas, digliukonatas, dodecilsulfatas, etansulfonatas, fumaratas, gliukoheptanoatas, glicerofosfatas, hemisulfatas, heptanoatas, heksanoatas, hidrochloridas, hidrobromidas, hidrojodidas, 2-hidroksietansulfonatas, laktatas, maleatas, metansulfonatas, 2-naftalensulfonatas, nikotinas, oksalatas, pamoatas, pektinatas, persulfatas, 3-fenilpropionatas, pikratas, pivalatas, propionatas, sukcinatas, tartratas, tiocianatas, tozilatatas ir undekanoatas. Druskų su bazėmis pavyzdžiais yra amonio druskos, šarminių metalų druskos, tokios kaip natrio ir kalio druskos, šarminių žemės metalų druskos, tokios kaip kalcio ir magnio druskos, druskos su organinėmis bazėmis, tokios kaip dicikloheksilamino druskos, N-metil-D-gliukozamino druska, ir druskos su aminorūgštimis, tokiomis kaip argininas ir lizinas. Be to, bazinį azotą turinčios grupės gali būti kvaternizuotos agentais, tokiais kaip: žemesnieji alkilhalogenidai, kaip antai metilo, etilo, propilo ir butilo chloridai, bromidai arba jodidai; dialiklsulfatai, kaip antai dimetilo, dietilo, dibutilo ir diamilo sulfatai; ilgos grandinės halogenidai, kaip antai decilo, laurilo, miristilo ir stearilo chloridai, bromidai ir jodidai; ir aralkilo halogenidai, kaip antai benzilo ir fenetilo bromidai. Iš tokių druskų gali būti pagaminami vandenyje arba alyvoje tirpūs arba disperguojami produktai.

Be to, šio išradimo junginiai gali būti modifikuojami prijungiant atitinkamas funkcines grupes biologinių savybių selektyvumui padidinti. Tokios modifikacijos, kurias gali atlikti įprastą patirtį turintis specialistas, apima biologinio įsiskverbimo į tam tikrą biologinę sistemą (pvz., kraują, limfos sistemą, centrinę nervų sistemą) padidinimą, peroralinio prieinamumo padidinimą, tirpumo padidinimą, kad būtų galima vartoti injekcijomis, metabolizmo pakeitimą ir ekskrecijos greičio pakeitimą.

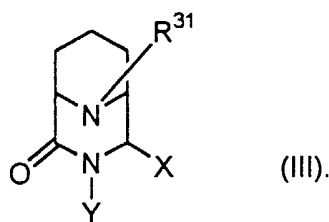
Kai kurie iš čia aprašytų junginių turi vieną arba daugiau asimetrijos centrų ir todėl gali duoti enantiomerus, diastereoizomerus, rotamerus ir kitas stereoizomerines formas. Laikoma, kad šis išradimas apima visus tokius galimus stereoizomerus, o taip pat ir jų racemines ir optiškai grynas formas. Optiškai aktyvūs (R) ir (S) izomerai gali būti pagaminti naudojant chiralinius sintonus arba chiralinius reagentus arba perskirti naudojant įprastas metodikas. Jeigu čia aprašyti junginiai turi olefininius dvigubuosius ryšius, laikoma, kad išradimas apima ir E, ir Z geometrinius izomerus. Be to, laikoma, kad išradimas apima visus tokius galimus rotamerus, ypač tokius, kurie turi skirtingas orientacijas apie ryšį, kaip antai:



Be to, čia pateiktose cheminėse formulėse gali būti tautomerijos reiškiny. Kadangi šio aprašymo formulių brėžiniuose gali būti pavaizduota tik viena iš galimų tautomerinių formų, reikėtų suprasti, kad išradimas apima bet kokią tautomerinę formą, kuri gali būti generuojama naudojant aprašytas priemones arba žinomu būdu, ir jis nėra apribotas kuria nors pavaizduota formulėje tautomerine forma.

SINTEZĖS BŪDAI

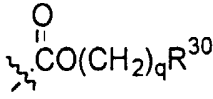
(I-a) formulės junginiai gali būti pagaminti iš junginių, kurių formulė (III):



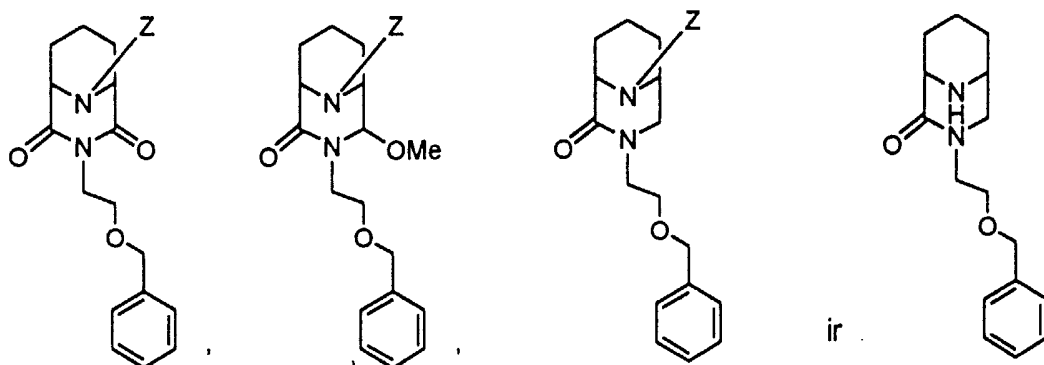
(III) formulėje R^{31} yra pasirinktas iš vandenilio ir galinčio turėti pakaitų alkilo,

alkenilo, arilo, cikloalkilo, cikloalkenilo, $\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_q\text{R}^{30}$ ir $\text{CO}(\text{CH}_2)_q\text{R}^{30}$, kur q yra 0 arba 1, o R^{30} yra alkilas arba nepakeista, arba turinti vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš hidroksilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenilo, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoksigrupės, $\text{C}_2\text{-C}_4$ alkeniloksigrupės, benziloksigrupės,

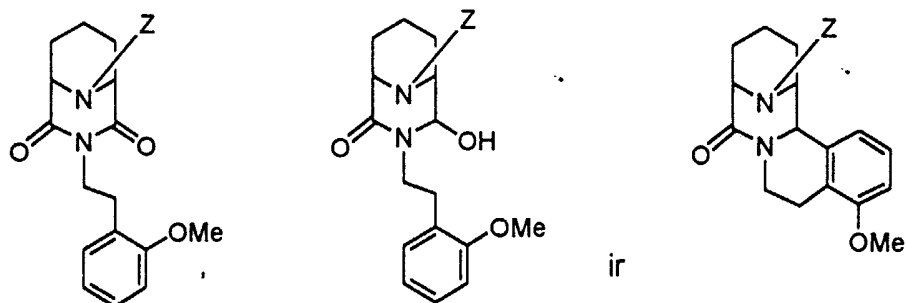
fenoksigrupės ir fenilo, arilo grupė. X yra vandenilis, cianogrupė, C₁-C₂ alkiloksigrupė, dimetoksimetilas ir deguonis, kur, kai X yra deguonis, ryšys, jungiantis X prie žiedo anglies atomo, yra dvigubasis ryšys; ir Y yra vandenilis, alkilo, alkenilo arba cikloalkilo grupė, kuriose nėra pakaitų arba yra vienas arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš alkilo, arilo, alkoksigrupės, hidroksialkilo, ariloksigrupės, alkeniloksigrupės, hidroksilo, neturinčių pakaitų arba turinčių vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš hidroksilo, C₁-C₆ alkilo, C₂-C₆ alkenilo, C₁-C₄ alkoksigrupės, C₂-C₄ alkeniloksigrupės, benziloksigrupės, fenoksigrupės ir fenilo, (CH₂)_p-O-W² ir (CH₂)_p-N-W², kur p yra 0, 1 arba 2, o W² yra R³ arba C(O)R³, kur R³ yra alkilo, alkenilo arba arilo grupė, neturinti pakaitų arba turinti vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš alkilo, arilo ir alkoksigrupės. Kitu atveju X ir Y kartu su žiedo anglies atomu ir azoto heteroatomu, prie kurių jie yra atitinkamai prijungti, sudaro 5-7-narių sotų arba nesotų heterociklinį žiedą neturintį pakaitų arba turintį vieną arba daugiau pakaitų J, K ir L, kur J, K ir L reiškia pakaitus, nepriklausomai pasirinktus iš deguonies, C₃-C₅ cikloalkilo ir C₁-C₅ nepakeistų alkilo grupių arba turinčių vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš C₃-C₅ cikloalkilo, metoksigrupės, metoksifenilo ir dimetoksifenilo, arba kur J ir K kartu sudaro fenilo žiedą, neturintį pakaitų arba turintį vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš metoksigrupės, trifluormetilo, trifluormetoksigrupės ir pakaitų, prijungtų prie fenilo žiedo per deguonį, azotą, anglį arba sierą, ir nepriklausomai pasirinktų iš halogeno, hidroksilo, NO₂, CF₃, C₁-C₆ alkilo, C₂-C₆ alkenilo, C₁-C₄ alkoksigrupės, C₂-C₄ alkeniloksigrupės, benziloksigrupės, fenoksigrupės, aminogrupės ir fenilo.

Tinkamiausiame įgyvendinimo variante R³¹ yra , dar geriau – benziloksikarbonilas.

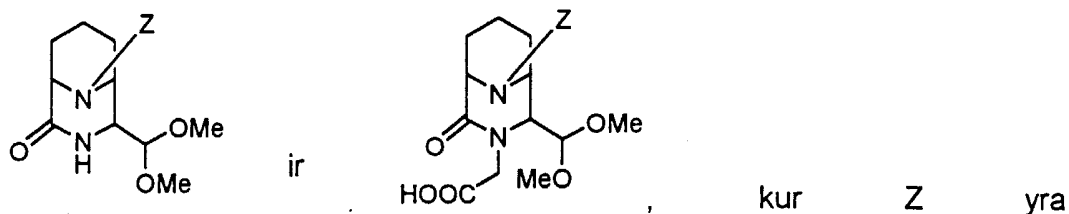
Ypatingai tinkami (III) formulės junginiai yra:



kur Z yra benziloksikarbonilas. Kitų tinkamų (III) formulės junginių pavyzdžiais yra:

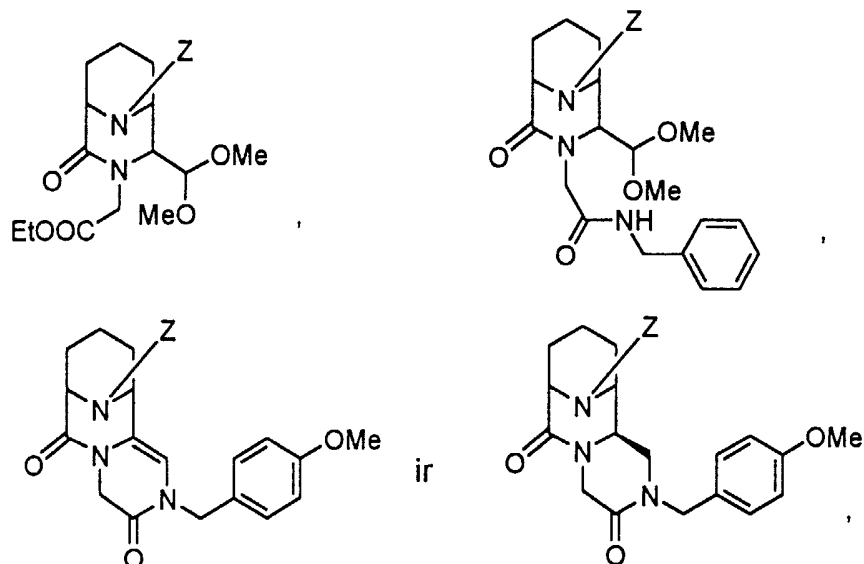


benziloksikarbonilas. Kita tinkamiausių (III) formulės junginių grupė yra:



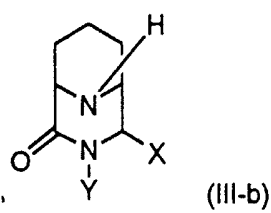
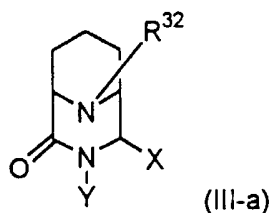
benziloksikarbonilas.

Dar kiti tinkami (III) formulės junginiai yra pasirinkti iš:



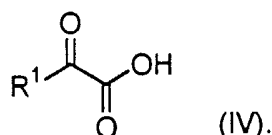
kur Z yra benziloksikarbonilas.

(III) formulės junginiai apima tokius (III-a) formulės junginius, kurie redukcijos sąlygomis gali būti paversti į (III-b) formulės junginius.



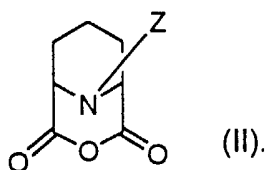
(III-a) formulėje R^{32} yra pasirinktas iš galinčio turėti pakaitų alkilo, alkenilo,

arilo, cikloalkenilo, $\text{---C(=O)(CH}_2\text{)}_q\text{R}^{30}$ ir $\text{---CO(=O)(CH}_2\text{)}_q\text{R}^{30}$, kur q yra 0 arba 1, o R^{30} yra alkilas arba nepakeista arba turinti vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš hidroksilo, C_1 - C_6 alkilo, C_2 - C_6 alkenilo, C_1 - C_4 alkoksigrupės, C_2 - C_4 alkeniloksigrupės, benziloksigrupės, fenoksigrupės ir fenilo, arilo grupė. (III-a) ir (III-b) formulėse X ir Y yra tokie, kaip apibūdinta (I-a) formulėje. Norint gauti (I-a) formulės junginį, (III-b) formulės junginys yra kopuliuojamas su junginiu, kurio formulė (IV):



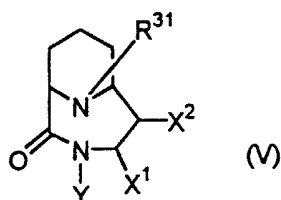
(IV) formulėje R^1 yra toks, kaip apibūdinta (I-a) formulėje.

(III-a) formulės junginiai gali būti pagaminti naudojant (II) formulės junginius:

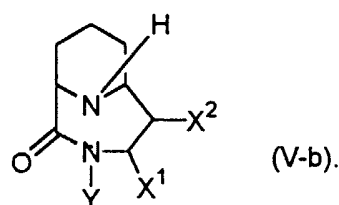
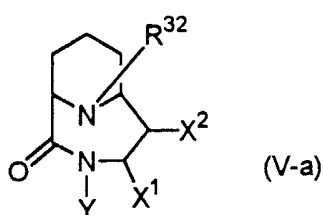


(II) formulėje Z yra $\text{---C(=O)(CH}_2\text{)}_q\text{R}^{30}$, kur q yra 0 arba 1, o R^{30} yra alkilas arba nepakeista arilo grupė arba turinti vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš hidroksilo, C_1 - C_6 alkilo, C_2 - C_6 alkenilo, C_1 - C_4 alkoksigrupės, C_2 - C_4 alkeniloksigrupės, benziloksigrupės, fenoksigrupės ir fenilo. Geriausia, kai Z yra benziloksikarbonilas.

(I-b) formulės junginiai gali būti pagaminti iš (V) formulės junginių, panaudojant metodus, analogiškus aukščiau aprašytiems.



(V) formulės junginiai apima tokius (V-a) formulės junginius, kuriuos redukcijos sąlygomis galima paversti į (V-b) formulės junginius:



(V), (V-a) ir (V-b) formulėse:

R^{31} ir R^{32} yra tokie, kaip apibūdinta (III), (III-a) ir (III-b) formulėse; X^1 ir X^2 nepriklausomai vienas nuo kito yra vandenilis, cianogrupė, C_1 - C_2 alkoksigrupė, dimetoksimetilas arba $=O$, arba X^1 ir X^2 kartu sudaro valentinį ryšį; ir

Y yra toks, kaip apibūdinta (III), (III-a) ir (III-b) formulėse; arba

vienas iš X^1 ir X^2 derinyje su Y ir žiedo anglies atomu bei azoto heteroatomu, prie kurio jie yra atitinkamai prijungti, ir bet kokie įsiterpiančys žiedo atomai sudaro 5-7-narį sotų arba nesotų heterociklinį žiedą, neturintį pakaitų arba turintį vieną arba daugiau pakaitų J, K ir L, kur J, K ir L yra nepriklausomai pasirinkti iš deguonies, C_3 - C_5 cikloalkilo ir C_1 - C_5 alkilo grupių, neturinčių pakaitų arba turinčių vieną arba daugiau pakaitų nepriklausomai pasirinktų iš C_3 - C_5 cikloalkilo, metoksigrupės, metoksifenilo ir dimetoksifenilo, arba J ir K kartu sudaro fenilo žiedą, neturintį pakaitų arba turintį vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš metoksigrupės, trifluormetilo, trifluormetoksigrupės ir pakaitų, prijungtų prie fenilo žiedo per deguonį, azotą, anglį arba sierą, kurie yra nepriklausomai pasirinkti iš halogeno, hidroksilo, NO_2 , CF_3 , C_1 - C_6 alkilo, C_2 - C_6 alkenilo, C_1 - C_4 alkoksigrupės, C_2 - C_4 alkeniloksigrupės, benziloksigrupės, fenoksigrupės, aminogrupės ir fenilo.

Toliau yra aprašyti sintezės pavyzdžiai, norint pailiustruoti šio išradimo tinkamiausius įgyvendinimo variantus ir ypatybes.

Toliau duodamos sintezės metodikos liečia tarpinius produktus ir galutinius aprašyme ir sintezės schemose identifikuotus junginius. Naudojant toliau duodamus pavyzdžius, yra smulkiai aprašytas įvairių šio išradimo junginių gavimas, bet specialistas lengvai atpažins, kad aprašytas chemines reakcijas galima pritaikyti kitiems šio išradimo FKBP inhibuojantiems junginiams gauti. Jeigu, ką nesunkiai atpažins specialistas, reakcija vienam junginiui pagaminti kaip aprašyta negali būti tiksliai pritaikoma pagaminti tam tikriems šio išradimo junginiams, specialistas nesunkiai nustatys, kad arba norima sintezė gali būti sėkmingai atlikta, padarant atitinkamas šioje srityje žinomas modifikacijas (pvz. atitinkamai blokuojant trukdančias arba apsaugines grupes, pakeičiant kitus įprastus reagentus arba paprastai modifikuojant reakcijos sąlygas), arba tokiam junginiui pagaminti tiks kita čia aprašyta (arba analogiška aprašytai) reakcija arba įprastas būdas. Nors kai kurių apsaugančių grupių (grupių, kurios blokuoja reakciją(as) su viena arba daugiau būdingų funkcinių grupių) pavyzdžiai yra aprašyti toliau duodomose sintezėse, specialistams bus aiškios ir kitos tinkamos apsaugančios grupės, priklausomai nuo grupės prigimties ir konkrečios vykdomos cheminės reakcijos. Žr., pvz., Greene and Wutz, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (2nd ed.), John Wiley & Sons, NY (1991).

Visuose čia aprašytuose sintezės būduose (jeigu nenurodyta kitaip) pradinės medžiagos yra žinomos, prieinamos arba gali būti lengvai pagaminamos iš žinomų pradinių medžiagų, visos temperatūros yra duotos Celsijaus laipsniais, o visos dalys ir procentai yra pagal masę. Reagentai buvo gauti iš prekybininkų, kaip antai iš Aldrich Chemical Company arba Lancaster Synthesis Ltd. Reagentai ir tirpikliai yra prekybinės grynumo klasės ir buvo naudoti tokie, kokie gauti, išskyrus tai, kad: dichlormetanas (CH_2Cl_2) prieš naudojant buvo nudistiliuotas nuo kalcio hidrido; tetrahidrofuranas (THF) prieš naudojant buvo nudistiliuotas nuo natrio benzofenono ketilo; o metanolis buvo džiovintas 4 angstromų molekuliniiais tinklėmis.

Sparčioji kolonėlių chromatografija buvo vykdoma naudojant silikagelį 60 (Merk Art 9385). ^1H BMR (300 MHz) spektrai buvo matuoti CDCl_3

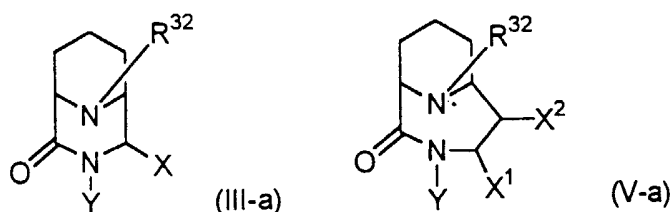
tirpaluose ir gauti Varian-300 prietaisu, naudojant Varian UNITYplus300 operacinę programą. Cheminiai poslinkiai yra duoti milijoninėmis dalimis (m.d.) skaičiuojant žemesnio lauko kryptimi nuo tetrametilsilano kaip vidinio standarto, o sukinio-sukinio sąveikos konstantos duotos hercais. Sukinio multipletiškumui pažymėti naudojami tokie sutrumpinimai: pl. = platus, s = singletas, d = dubletas, t = tripletas, kv. = kvartetas, m = multipletas ir km = kompleksinis multiplėtas. Infraraudonieji (IR) spektrai buvo užrašyti Perkin-Elmer 1600 serijos FTIR spektrometru ir duoti bangų skaičiais (cm^{-1}). Elementinė analizė atlikta Atlantic Microlab, Inc., Norcross, GA. Didelės skiriamosios gebos masių spektrai (HRMS) buvo gauti Šrips Mass Spectra Laboratory, La Jolla, CA. Lydymosi temperatūros (lyd. temp.) nustatytos Mel-Temp II prietaisu ir yra nekoreguotos.

Jeigu nenurodyta kitaip, toliau pateiktos reakcijos buvo vykdomos, esant teigiamam slėgiui iš azoto (N_2) arba argono (Ar) baliono, kambario temperatūroje bevandeniuose tirpikliuose, o į reakcijos kolbas buvo įstatytos guminės pertvaros, kad būtų galima švirkštu įleisti substratus ir reagentus. Stikliniai indai buvo išdžiovinami karštyje. Analitinė plonasluoksnė chromatografija (TLC) buvo vykdoma ant stiklinių silikagelio 60 F 254 plokštelių (Analtech, 0,25 mm) ir eliuuojama atitinkamų santykių (tūris/tūris) tirpiklių mišiniais, kurie yra nurodyti, jeigu reikia. Reakcijos buvo tikrinamos TLC ir nutrauktos tada, kai buvo nustatyta, kad susinaudojo pradinė medžiaga. Plokštelės buvo ryškinamos naudojant ultravioletinę (UV) lempą. Ryškinti taip pat galima nudažant dėmes, kaip antai ninhidrinu, amonio molibdatu, jodo (I_2) kameroje arba apipurškiant p-anyžių aldehido reagentu arba fosfomolibdato rūgšties reagentu (Aldrich Chemical, 20 masės % etanolyje), aktyvuojant šiluma.

Apdorojama paprastai padvigubinant reakcijos tūrį reakcijos tirpikliu arba ekstrakcijos tirpikliu ir tada plaunant nurodytais vandeniniais tirpalais, naudojant jų 25 % pagal tūrį nuo ekstrakcijos tūrio (jeigu nenurodyta kitaip). Produkto tirpalai buvo džiovinami bevandeniu Na_2SO_4 , po to filtruojama ir sumažintame slėgyje arba rotoriniu garintuvu nugarinami tirpikliai, ir tai pažymima, kad tirpikliai nugarinti vakuume. Sparčioji kolonėlių chromatografija (Still et al., *J. Org. Chem.* 43:2923 (1978)) buvo vykdoma naudojant silikagelio 60 (Merck Art 9385) : negrynos medžiagos santykį nuo maždaug 20:1 iki 50:1

(jeigu nenurodyta kitaip). Hidrinimas buvo vykdomas esant pavyzdžiuose nurodytiems slėgiams arba normaliam slėgyje.

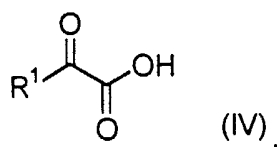
Šio išradimo junginiams pagaminti gali būti naudojamos toliau parodytos reakcijų schemas. Į šias schemas įeina (įvairia tvarka) tiltelinio azoto, kuris galutiniuose (I-a) ir (I-b) formulių junginiuose turės R^1 pakaitą, blokavimo stadijos (blokuojančia grupe R^{32}), [3.3.1] arba [4.3.1] azaamido žiedo sudarymas ir funkcinų grupių X arba X^1 ir X^2 , bei Y įvedimas į piperazino arba 1,4-diazaheptano žiedą, gaunant atitinkamai (III-a) arba (V-a) formulių junginius:



Tokie (III-a) ir (V-a) formulių junginiai paverčiami atitinkamai į (I-a) ir (I-b) formulių junginius:

(1) atskeliant apsaugančią grupę R^{32} tinkamomis redukcijos sąlygomis (tokias sąlygas paprastai nesunkiai nustatys specialistas, pvz. remdamasis toliau duotuose pavyzdžiuose detalizuotomis sąlygomis) ir gaunant (III-b) arba (V-b) formulės junginį; ir

(2) kopuliuojant deblokuotą (III-b) arba (V-b) formulės junginį su reagentu, kurio formulė (IV):

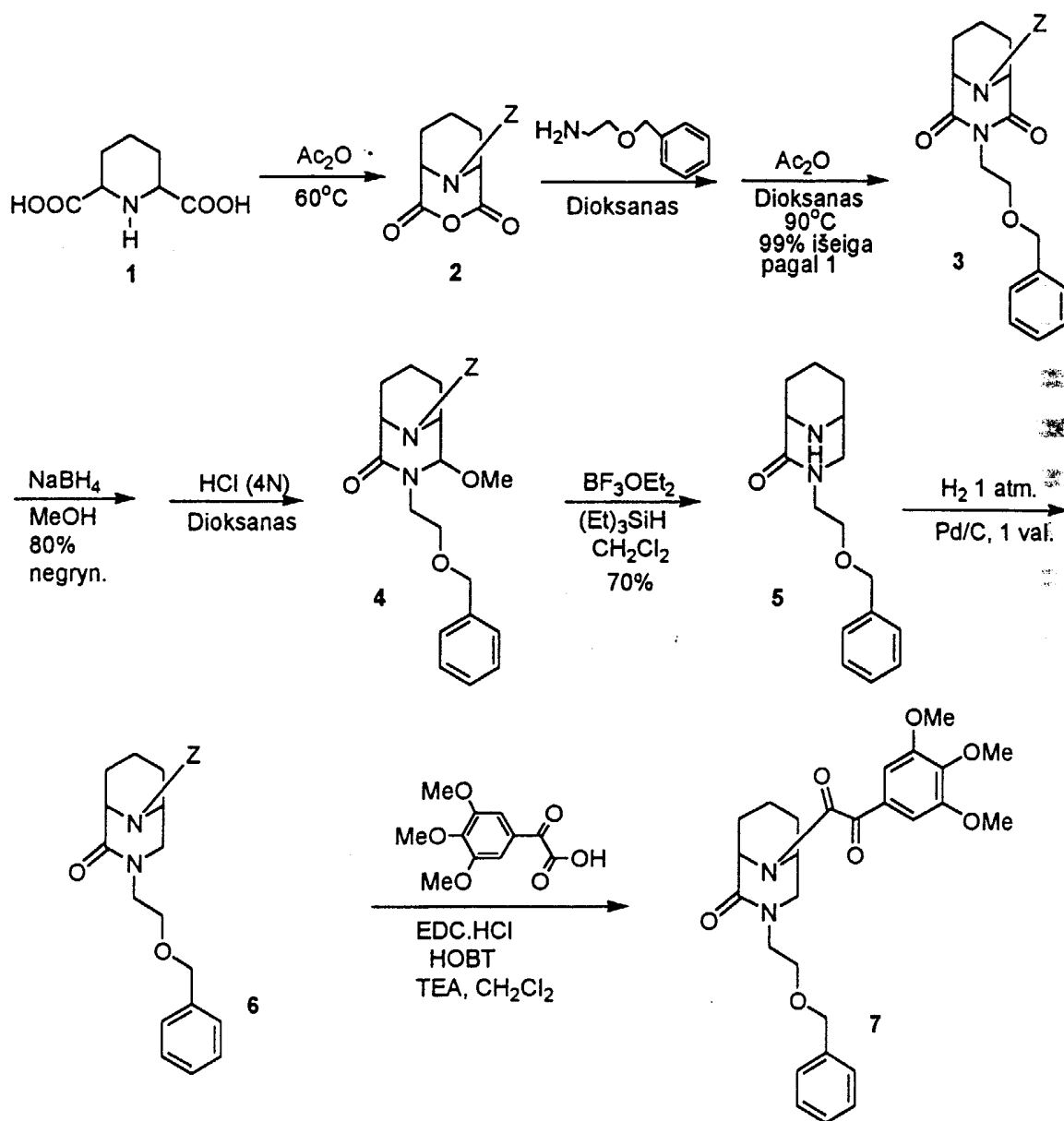


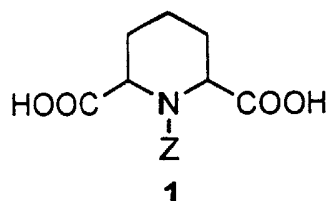
kur R^1 yra toks, kaip apibūdinta aukščiau, tinkamomis kopuliavimo sąlygomis (tokias sąlygas paprastai nesunkiai nustatys specialistas, pvz. remdamasis toliau duotuose pavyzdžiuose detalizuotomis sąlygomis);

ir gaunamas (I-a) arba (I-b) formulės junginys. Tinkamos azotą blokuojančios grupės R^{32} apima žemiau aprašytas grupes, o taip pat ir kitas paprastai praktikams žinomas grupes (žr. pvz., Greene and Wutz, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (2nd ed.), John Wiley & Sons, N.Y (1991)). Toliau duotose sintezėse geriausia blokuojanti R^{32} grupė yra benziloksikarbonilas, bet vietoj jos gali būti naudojamos ir kitos tinkamos azotą blokuojančios grupės.

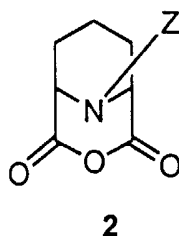
1 schema:

Toliau pavaizduota 1 schema yra tinkama 7 junginiui (ir kitiems analogišku būdu gautiems 1 lentelėje parodytiems junginiams) pagaminti. 1 schemeje ir žemiau duotuose pavyzdžiuose Z yra benziloksikarbonilas. Apart benziloksikarbonilo, kaip blokuojančios grupės tilteliniam azotui gali būti naudojamos kitos tinkamos liekanos (žr. Green and Wutz).



Piperidin-1,2,6-trikarboksirūgšties 1-benzilo esteris (1 junginys)

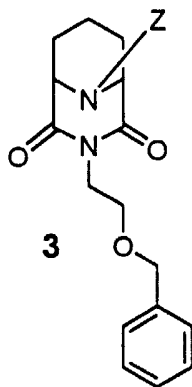
Kambario temperatūroje 2,6-piridindikarboksirūgštis (25 g, 0,15 mol) ištirpinama 2,0 M NaOH (154 ml) ir H₂O (30 ml) ir supilama į 500 ml Parr'o butelį. Pridedama rodžio ant aliuminio miltelių (5 %, 1,87 g) ir per mišinį 15 min. leidžiamas argonas. Reakcijos mišinys purtomas esant 379 kPa vandenilio slėgiui 48 valandas. Suspensija nufiltruojama per suspaustą celitą ir skaidrus filtratas atšaldomas iki 0 °C. Į atšaldytą filtratą iš viršaus per tris kartus 30 minučių bėgyje pridedama bezilchlorformiato, tirpalui leidžiama pasiekti kambario temperatūrą ir maišoma dar 5 valandas. Likęs benzilchlorformiatas išekstrahuojamas iš mišinio dietilo eteriu. Vandeninis sluoksnis parūgštinamas 2N HCl ir ekstrahuojamas etilacetatu (EtOAc). Šis EtOAc perleidžiamas per ploną sluoksnį Na₂SO₄ ir nugarinamas. Liekana trinama su EtOAc (20 ml), gauta kieta medžiaga nufiltruojama vakuume, perplaunama EtOAc (3 x 20 ml) ir išdžiovinus ore gaunamas 1 junginys (38,3 g, 83 % išeiga). R_f = 0,06 (10 % MeOH/CHCl₃); ¹H BMR: δ 1,49-1,73 (m, 4H), 1,96-2,03 (m, 2H), 4,48-4,65 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,26-7,35 (m, 5H).

2,4-Diokso-3-oksa-9-aza-biciklo[3.3.1]nonan-9-karboksirūgšties benzilo esteris (2 junginys)

Piperidin-1,2,6-trikarboksirūgšties benzilo esteris (1 junginys, 19,7 g, 64,11 mmol) suspenduojamas acto rūgšties anhidride (80 ml, 848 mmol) sausoje 250 ml talpos apvaliadugnėje kolboje. Mišinys maišomas 70 °C temperatūroje 30 min., kol susidaro skaidrus tirpalas. Likęs acto rūgšties

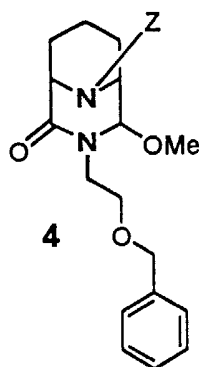
anhidridas nugarinamas vakuume ir gaunamas 2 junginys (18,5 g, 100 %), kuris yra skaidri alyva. Ši medžiaga yra pakankamai geros kokybės ir ją galima naudoti tolimesnėje stadijoje negrynintą. Produktas yra jautrus vandeniui, taigi jis pagaminamas prieš pat naudojimą tolimesnėje stadijoje. ^1H BMR: δ 1,57-2,01 (m, 6H), 5,14 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,32-7,37 (m, 5H).

3-(2-Benziloksietil)-2,4-diokso-3,9-diazabicyklo[3.3.1]nonan-9-karboksirūgšties benzilo esteris (3 junginys)



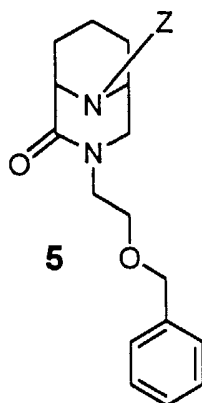
2,4-Diokso-3-oksa-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-karboksirūgšties benzilo esteris (2 junginys, 1,02 g, 3,52 mmol) ištirpinamas dioksane (5 ml) ir iš viršaus pridedama 2-benziloksietilamino (0,50 g, 3,32 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 val. Po to pridedama acto rūgšties anhidrido (0,62 ml, 6,64 mmol) ir reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 5 val. Dioksaną nugarinamas ir išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (20 % EtOAc/heksanai) gaunamas 3 junginys (1,26 g, 90 %), kuris yra gelsva alyva: R_f (50 % EtOAc/heksanuose): 0,80.

3-(2-Benziloksietil)-2-metoksi-4-okso-3,9-diazabicyklo[3.3.1]nonan-9-karboksirūgšties benzilo esteris (4 junginys)



3-(2-Benziloksietil)-2,4-diokso-3,9-diazabicyklo[3.3.1]nonan-9-karboksirūgšties benzilo esteris (3 junginys, 0,46 g, 1,11 mmol) ištirpinamas metanolyje (15 ml). Mišinys atšaldomas iki 0 °C ir iš viršaus dalimis pridedama NaBH₄ (0,06 g, 1,66 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 10 min. 0 °C temperatūroje, po to pridedama 4N HCl dioksane, kad pH būtų 1-2 intervale, ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje per naktį. Metanolis nugarinamas, liekana ištirpinama EtOAc ir supilama į sotų vandeninį NaHCO₃ tirpalą, po to ekstrahuojama EtOAc (3 x 10 ml). Sumaišyti ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu (10 ml), perleidžiami per trumpą Na₂SO₄ sluoksnį, ir nugarus tirpiklius gaunamas 4 junginys (0,40 g, 85 %, izomerų mišinys), kuris yra tiršta gelsva alyva; ji yra pakankamai geros kokybės ir gali būti leidžiama į tolimesnę stadiją negryninta. R_f (40 % EtOAc/heksanuose): 0,45.

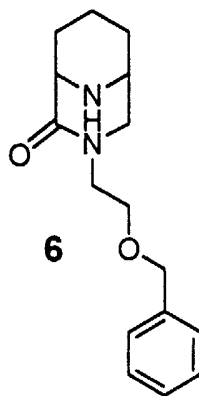
3-(2-Benziloksietil)-2-okso-3,9-diazabicyklo[3.3.1]nonan-9-karboksirūgšties benzilo esteris (5 junginys)



3-(2-Benziloksietil)-2-metoksi-4-okso-3,9-diazabicyklo[3.3.1]nonan-9-karboksirūgšties benzilo esteris (4 junginys, 0,34 g, 0,76 mmol) ištirpinamas

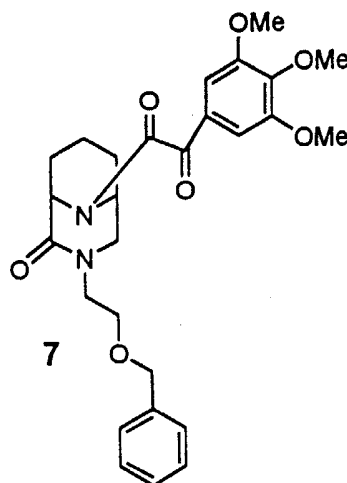
CH_2Cl_2 (5 ml) 25 ml talpos kolboje argono atmosferoje. Į reakcijos kolbą įlašinama BF_3OEt_2 (0,18 ml, 1,52 mmol) (skiriasi dūmai), o po to trietilsilano (0,24 g, 1,52 mmol) ir tirpalas maišomas per naktį. CH_2Cl_2 nugarinamas, o liekana ištirpinama EtOAc ir plaunama sočiu NaHCO_3 (2 x 10 ml). Mišinys ekstrahuojamas EtOAc (3 x 10 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas Na_2SO_4 ir sukonzentruojamas. Išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu, eliuuojant 20 % EtOAc/heksanais, gaunamas 5 junginys (0,27 g, 89 %, 1:1 enantiomerų mišinys), kuris yra skaidri alyva. $R_f = 0,42$ (50 % EtOAc/heksanas); ^1H BMR (pagrindinis rotameras): δ 1,62-1,72 (m, 6H), 3,25-3,50 (m, 2H), 3,68-3,90 (m, 5H), 4,49 (s, 2H), 4,75 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 7,26-7,34 (m, 10H).

3-(2-Benziloksietil)-3,9-diazabicyklo[3.3.1]nonan-2-onas (6 junginys)



3-(2-Benziloksietil)-2-okso-3,9-diazabicyklo[3.3.1]nonan-9-karboksirūgšties benzilo esteris (5 junginys, 0,15 g, 0,36 mmol) ištirpinamas MeOH (5 ml) ir pridedama paladžio (10 %) ant aktyvuotos anglies (0,03 g). Iš baliono leidžiamas vandenilis 1 val. Po to juoda suspensija nufiltruojama per suspaustą celitą, ir gilaus vakumo rotoriniu garintuvu nugarinus metanolį gaunamas 6 junginys (0,09 g, 90 %), kuris yra tiršta alyva; jis yra pakankamai geros kokybės ir tolimesnėje kopuliavimo reakcijoje gali būti naudojamas negrynintas.

1-[3-(2-Benziloksietil)-2-okso-3,9-diazabicyklo[3.3.1]non-9-il]-2-(3,4,5-trimetoksifenil)etan-1,2-dionas (7 junginys)

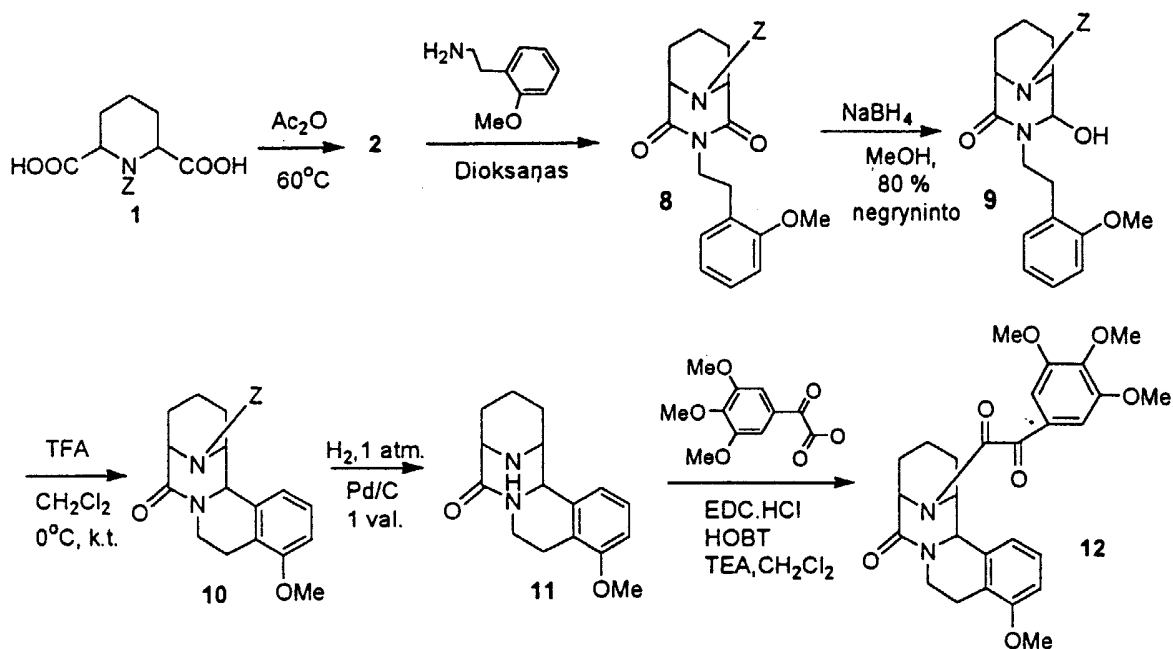


3-(2-Benziloksietil)-3,9-diazabicitklo[3.3.1]nonan-2-onas (6 junginys, 0,1 g, 0,36 mmol) ir 2-okso-3,4,5-trimetoksifenilacto rūgštis (34,3 mg, 1,43 mmol) ištirpinama CH_2Cl_2 (5 ml) ir tirpalas atšaldomas iki 0 °C. Pridedama hidroksibenzotriazolo hidrato (HOBt, 0,06 g, 0,43 mmol), o po to 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimido hidroklorido (EDC·HCl, 0,08 g, 0,43 mmol) ir trietilamino (TEA, 0,06 g, 0,43 mmol). Reakcijos mišinys paliekamas, kad pasiektų kambario temperatūrą, ir tirpalas maišomas 6 valandas. Lakios medžiagos nugarinamos gilaus vakuumo rotoriniu garintuvu. Liekana ištirpinama EtOAc ir plaunama 10 % citrinų rūgšties tirpalu (10 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (10 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na_2SO_4 ir sukonzentruojami. Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (30 % EtOAc/heksanai), gaunamas 7 junginys (0,14 g, 78 %), kuris yra gelsva alyva. R_f (50 % EtOAc/heksanai) = 0,13; IR: 2941, 2870, 1646, 1583, 1499, 1451, 1416, 1323, 1239, 1166, 1127, 1007, 733 cm^{-1} ; ^1H BMR (pagrindinis rotameras): δ 1,60-2,18 (m, 6H), 3,21-3,29 (m, 1H), 3,50 (dd, 1H, $J = 37, 12,5$), 3,67-4,01 (m, 13H), 4,15 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 5,19 (s, 1H), 7,19 (d, 2H, $J = 8,7$), 7,26-7,37 (m, 5H); DSGMS ($M^+\text{H}^+$): laukiama 497,2288, stebima 497,2274.

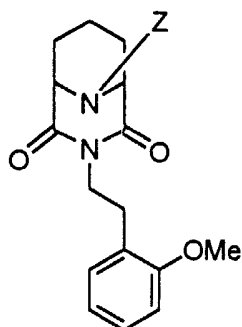
2 schema:

12 junginys ir 1 lentelėje parodyti analogai gali būti pagaminti bendru būdu pagal 2 schemas metodus. Šioje sintezės schemoje Z yra benziloksikarbonilas (pvz., 8, 9 ir 10 junginiuose). Apart benziloksikarbonilo,

kaip blokuojančios grupės tilteliniam azotui gali būti naudojamos kitos tinkamos liekanos.



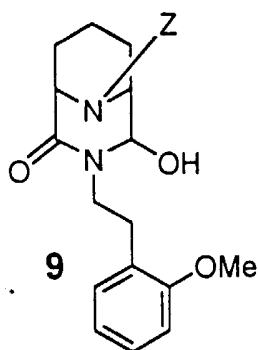
3-[2-(2-Metoksifenil)etil]-2,4-diokso-3,9-diazabicyklo[3.3.1]nonan-9-karboksirūgšties benzilo esteris (8 junginys)



2,4-Diokso-3-oksa-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-karboksirūgšties benzilo esteris (2 junginys, 1,00 g, 3,45 mmol), kuris buvo pagamintas iš 1 junginio), ištirpinamas dioksane (1 ml) ir iš viršaus pridedama 2-metoksifenetilamino (0,50 ml, 3,45 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 val. Po to pridedama acto rūgšties anhidrido (0,65 ml, 6,9 mmol) ir reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 5 val. Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (20 % EtOAc /heksanuose), gaunamas 8 junginys (1,23 g, 90 % išeiga), kuris yra skaidri alyva. $R_f = 0,75$ (50 %

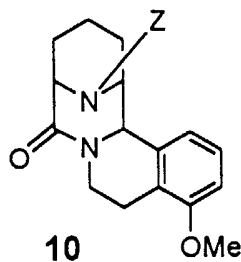
EtOAc/heksanuose); ^1H BMR: δ 1,75-2,05 (m, 6H), 2,84-2,89 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,04-4,10 (m, 2H), 4,90 (pl.s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,78-6,83 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H, $J = 7,5, 1,6$), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,33-7,41 (m, 5H).

2-Hidroksi-3-[2-(2-metoksifenil)etil]-4-okso-3,9-diazabiciklo[3.3.1]nonan-9-karboksirūgšties benzilo esteris (9 junginys)



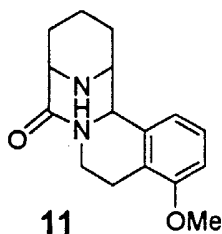
3-[2-(2-Metoksifenil)etil]-2,4-diokso-3,9-diazabiciklo[3.3.1]nonan-9-karboksirūgšties benzilo esteris (8 junginys, 0,77 g, 1,82 mmol) ištirpinamas metanolyje (18 ml). Mišinys atšaldomas iki 0 °C ir iš viršaus dalimis pridedama NaBH_4 (0,14 g, 3,64 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 10 min., po to atsargiai skaldomas vandeniu. MeOH nugarinamas sumažintame slėgyje, ir liekana ekstrahuojama EtOAc. Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami 10 % citrinų rūgštimi (5 ml), vandeniu (5 ml), sočiu NaHCO_3 (5 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (5 ml), po to perleidžiami per trumpą Na_2SO_4 sluoksnį. Nugarinus tirpiklius gaunamas 9 junginys (0,65 g, 83 %, izomerų mišinys), kuris yra skaidri alyva; ji yra pakankamai geros kokybės ir gali būti leidžiama į tolimesnę stadiją negryninta. $R_f = 0,5$ (50 % EtOAc/heksanuose).

10 junginys



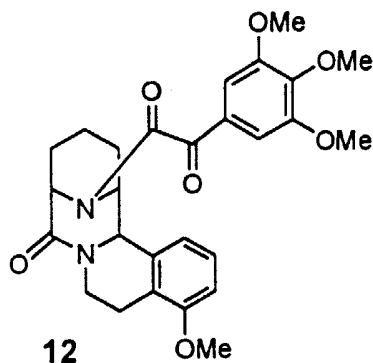
2-Hidroksi-3-[2-(2-metoksifenil)etil]-4-okso-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-karboksirūgšties benzilo esteris (9 junginys, 0,65 g, 1,52 mmol) ištirpinamas CH_2Cl_2 (1 ml) ir atšaldomas iki 0 °C. Pridedama trifluoracto rūgšties (TFA, 0,59 ml, 7,64 mmol) ir reakcijos mišinys maišomas 23 °C temperatūroje per naktį. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, liekana ištirpinama EtOAc (10 ml) ir plaunama NaHCO_3 (10 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (10 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas Na_2SO_4 ir sukonzentruojamas. Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (40 % EtOAc/heksanuose), gaunamas 10 junginys (0,54 g, 87 %, vienas diastereomeras), kuris yra skaidri alyva. $R_f = 0,30$ (50 % EtOAc/heksanuose); ^1H BMR: δ 1,69-2,06 (m, 6H), 2,72-3,10 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,55-5,27 (m, 6H), 6,73-6,85 (m, 2H), 7,03-7,34 (m, 6H).

11 junginys



10 aduktas (0,26 g, 0,64 mmol) ištirpinamas MeOH (5 ml) ir pridedama paladžio (10 %) ant aktyvuotos anglies (0,05 g). Vieną valandą leidžiamas vandenilis iš baliono. Po to juoda suspensija nufiltruojama per suspaustą celitą ir gilaus vakuumo rotoriniu garintuvu nugarinus metanolį gaunamas 11 junginys (0,13 g, 76 %), kuris yra tiršta alyva; ji yra pakankamai geros kokybės ir gali būti naudojama tolimesnėje stadijoje negryninta.

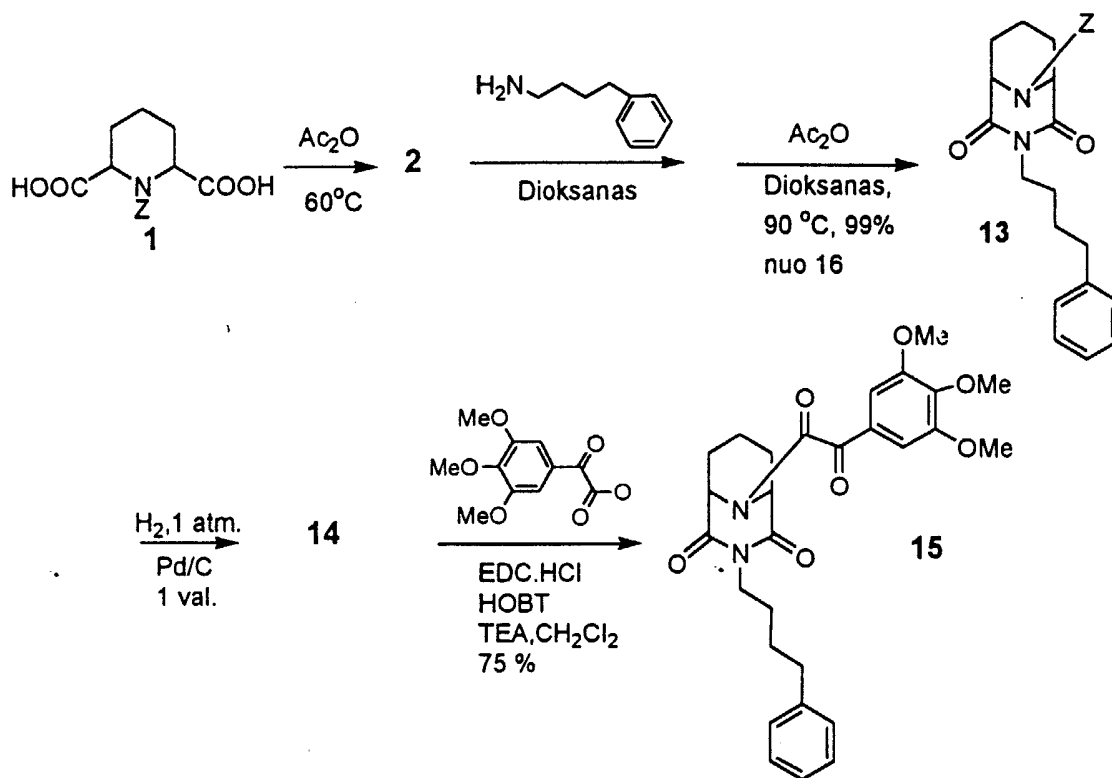
12 junginys



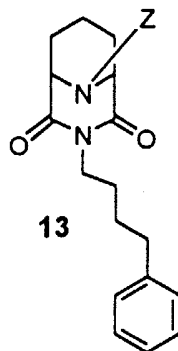
11 aduktas (0,13 g, 0,48 mmol) ir 2-okso-3,4,5-trimetoksifenilacto rūgštis (0,14 g, 0,57 mmol) ištirpinami CH_2Cl_2 (5 ml) ir tirpalas atšaldomas iki 0 °C. Pridedama HOBt (0,08 g, 0,57 mmol), o po to EDC·HCl (0,11 g, 0,57 mmol) ir TEA (0,08 ml, 0,57 mmol). Reakcijos mišinys paliekamas, kad pasiektų kambario temperatūrą, ir tirpalas maišomas 6 valandas. Lakios medžiagos nugarinamos sumažintame slėgyje, liekana ištirpinama EtOAc ir plaunama 10 % citrinų rūgšties tirpalu (10 ml), po to vandeniu (10 ml), sočiu vandeniniu NaHCO_3 tirpalu (10 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (10 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na_2SO_4 ir sukonzentruojami. Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (30 % EtOAc/heksanai), gaunamas 12 junginys, kuris yra gelsva alyva (0,19 g, 83 %). $R_f = 0,42$ (50 % EtOAc/heksanai); IR: 2941, 2838, 1645, 1584, 1502, 1453, 1416, 1329, 1265, 1164, 1128, 1074, 1003, 734 cm^{-1} ; ^1H BMR (pagrindinis rotameras): δ 1,89-2,19 (m, 6H), 2,70-3,20 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,68-3,90 (m, 9H), 4,56-4,67 (m, 2H), 4,94-5,01 (m, 1H), 5,21 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 6,23 (d, 1H, $J = 7,5$), 6,36-6,46 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,26-7,31 (m, 1H); DSGMS (M^+Na^+): laukiama 517,1951, stebima 517,1951.

3 schema:

Junginiai, tokie kaip žemiau duotas 15 junginys ir kiti giminingi 1 lentelėje parodyti junginiai gali būti pagaminti pagal 3 schemos bendrąjį būdą, kur Z yra tinkama azotą blokuojanti grupė, tokia kaip benziloksikarbonilas.



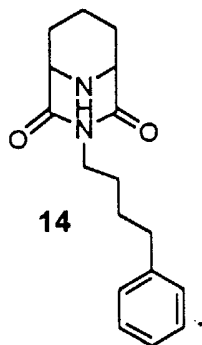
2,4-Diokso-3-(4-fenilbutil)-3,9-diazabiciklo[3.3.1]nonan-9-karboksirūgšties benzilo esteris (13 junginys)



[3.3.1]Anhidridas 2 (0,54 g, 1,89 mmol, pagamintas iš 1 junginio) ištirpinamas 1 ml dioksano. Iš viršaus pridedama 4-fenilbutilamino (0,28 g, 1,89 mmol). Mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 val. Po to pridedama acto rūgšties anhidrido (0,62 ml, 3,78 mmol) ir reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 5 valandas. Nugarinamas dioksanas ir išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (40 % EtOAc/heksanuose) gaunamas 13 junginys (0,75 g, 95 % išeiga), kuris yra bespalvė tiršta alyva. $R_f = 0,66$ (40 % EtOAc/heksanuose); IR: 2935, 2863,

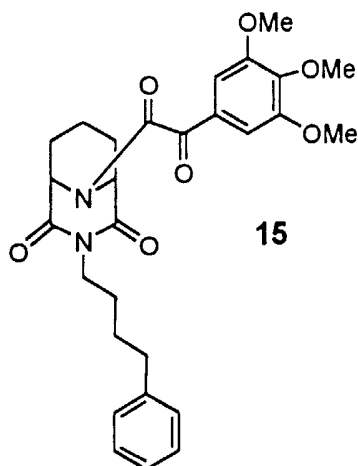
1710, 1688, 1430, 1341, 1311, 1256, 1126, 1096, 1069, 749, 699 cm^{-1} ; ^1H BMR: δ 1,41-2,04 (m, 8H), 2,61 (t, 2H, $J = 6,9$), 3,79 (t, 2H, $J = 6,9$), 4,96 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,14-7,37 (m, 10H).

3-(4-Fenilbutil)-3,9-diazabicyklo[3.3.1]nonan-2,4-dionas (14 junginys)



2,4-Diokso-3-(4-fenilbutil)-3,9-diazabicyklo[3.3.1]nonan-9-karboksirūgšties benzilo esteris (13 junginys, 0,57 g, 1,36 mmol) ištirpinamas THF (3 ml) ir pridedama 10 % paladžio ant aktyvuotos anglies (0,12 g). Vieną valandą leidžiamas vandenilis iš baliono. Po to juoda suspensija nufiltruojama per suspaustą celitą ir gilaus vakuumo rotoriniu garintuvu nugarinus THF gaunamas 14 junginys (0,36 g, 92 %), kuris yra tiršta alyva; ji yra pakankamai geros kokybės ir gali būti naudojama tolimesnėje stadijoje negryninta.

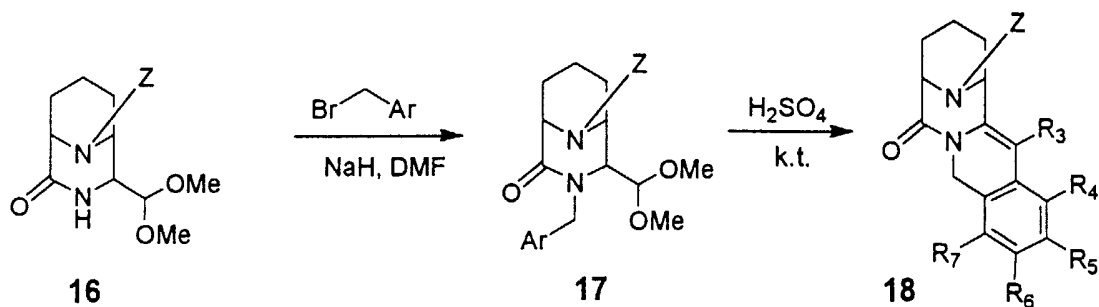
9-[Okso-(3,4,5-trimetoksifenil)acetil]-3-(4-fenilbutil)-3,9-diazabicyklo[3.3.1]nonan-2,4-dionas (15 junginys)



3-(4-Fenilbutil)-3,9-diazabicyclo[3.3.1]nonan-2,4-dionas (14 junginys, 0,42 g, 1,47 mmol) ir 2-okso-3,4,5-trimetoksifenilacto rūgštis (0,35 g, 1,47 mmol) ištirpinami CH_2Cl_2 (5 ml) ir tirpalas atšaldomas iki 0°C . Pridedama HOBt (0,21 g, 1,54 mmol), o po to EDC·HCl (0,30 g, 1,54 mmol) ir TEA (0,15 ml, 1,47 mmol). Reakcijos mišinys paliekamas, kad pasiektų kambario temperatūrą, ir maišomas 5 valandas. Lakios medžiagos nugarinamos naudojant gilaus vakuumo rotorinį garintuvą. Liekana ištirpinama EtOAc ir plaunama 10 % citrinų rūgšties tirpalu (10 ml), po to vandeniu (10 ml), sočiu vandeniniu NaHCO_3 tirpalu (10 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (10 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na_2SO_4 ir sukonzentruojami. Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (30 % EtOAc/heksanai), gaunamas 15 junginys, kuris yra gelsva kieta medžiaga (0,25 g, 34 %, vienas izomeras). Lyd. temp. = $101-103^\circ\text{C}$; $R_f = 0,32$ (50 % EtOAc/heksanai); IR: 2939, 2866, 1739, 1682, 1651, 1582, 1503, 1454, 1416, 1361, 1337, 1243, 1167, 1126, 1067, 991, 914, 862 cm^{-1} ; ^1H BMR (pagrindinis rotameras): δ 1,56-1,64 (m, 5H), 1,93-2,01 (m, 5H), 2,61-2,66 (m, 2H), 3,80-3,85 (m, 2H), 3,95 (s, 9H), 4,51 (pl.s, 1H), 5,46 (pl.s, 1H), 7,14-7,29 (m, 7H); DSGMS (M^+H^+): laukiama 509,22288, stebima 509,2275; EA: apskaičiuota C (66,13) H (6,34), N (5,51); rasta C (66,00), H (6,37), N (5,50).

4 schema:

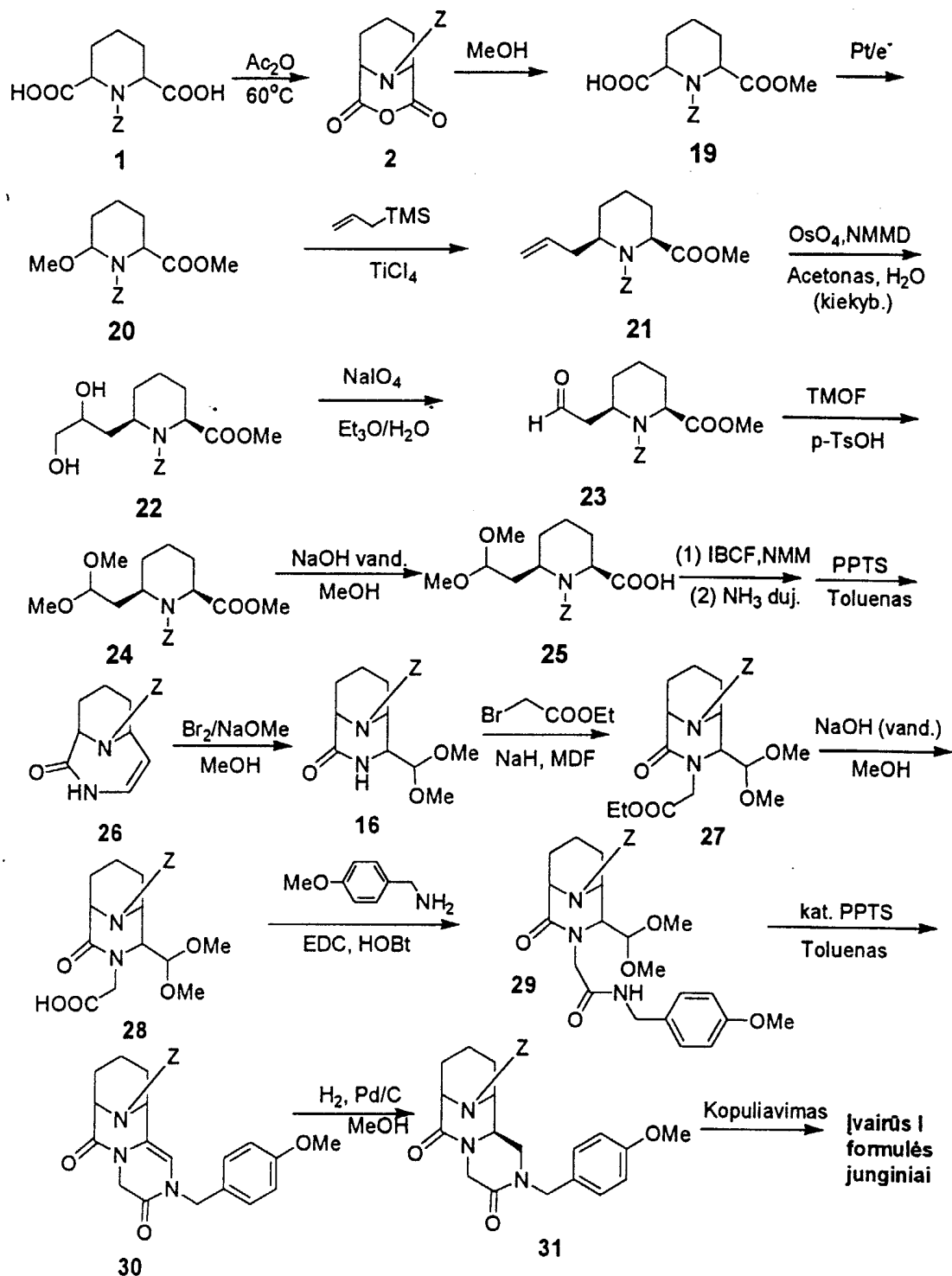
4 schema yra naudinga 18 formulės junginiams ir panašiams 1 lentelėje išvardintiems junginiams pagaminti (pvz. keičiant reagentą arilmetilbromidą, naudojamą pirmojoje stadijoje).



18 formulėje R_3 , R_4 , R_5 , R_6 ir R_7 nepriklausomai vienas nuo kito yra H arba bet koks tinkamas pakaitas, prijungtas prie žiedo per O, N, C arba S. Z aukščiau duotose formulėse yra blokuojanti grupė, tokia kaip benziloksikarbonilas.

16 junginys yra veikiamas pakaitų turinčiu arilbrommetanu, esant natrio hidrido, DMF ir gaunamas 17 junginys. Po to 17 junginys yra veikiamas sieros rūgštimi ir gaunamas 18 formulės junginys. 18 formulės junginiai yra paverčiami į (I-a) formulės junginius atskeliant blokuojančią grupę Z ir kopuliuojant gautą produktą su (IV) formulės junginiu.

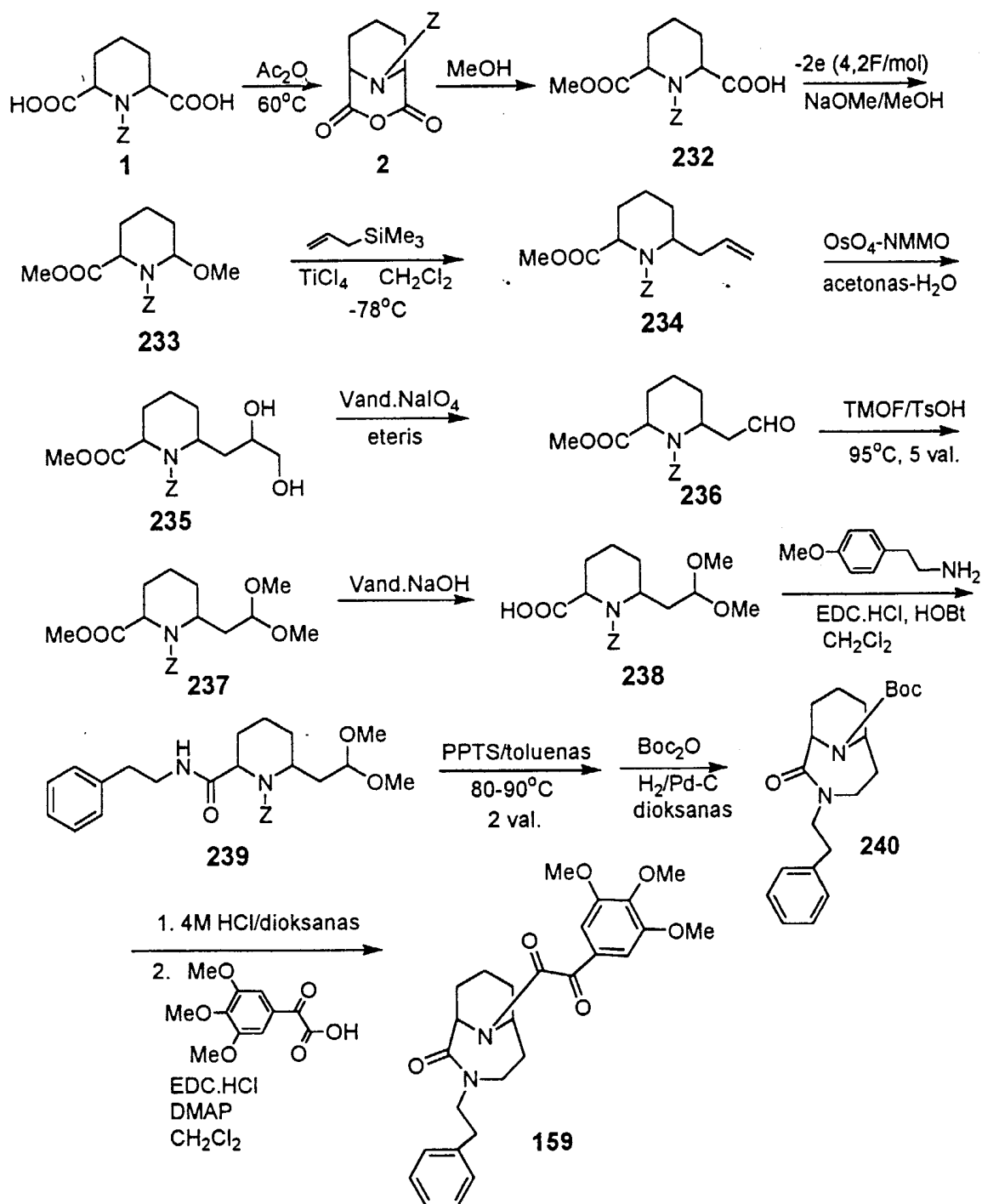
5 schema:



Galutinėje kopuliavimo su (IV) formulės reagentu stadijoje 31 junginys paverčiamas norimu (I-a) formulės junginiu. Ši schema yra ypatingai tinkama gauti junginius, kurie yra nurodyti žemiau duotoje 1 lentelėje.

6 schema:

6 schema tinka 159 junginiui ir kitiems giminingiems junginiams, parodytiems 1 lentelėje, pagaminti.



**Piperidin-1,2,6-trikarboksirūgšties 1-benzilo esteris 2-metilo esteris
(232 junginys)**

2,4-Diokso-3-oksa-9-azabicyklo[3.3.1]nonan-9-karboksirūgšties benzilo esteris (2 junginys, 10 g, 34,51 mmol) ištirpinamas metanolyje (50 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 val. MeOH nugarinamas ir gaunamas 232 junginys (10 g, 96 %). $R_f = 0,47$ (10 % MeOH/CH₂Cl₂). Ši medžiaga yra pakankamai geros kokybės ir gali būti naudojama tolimesnėje stadijoje negryninta.

6-Metoksipiperidin-1,2-dikarboksirūgšties 1-benzilo esteris 2-metilo esteris (233 junginys)

Piperidin-1,2,6-trikarboksirūgšties 1-benzilo esteris 2-metilo esteris (232 junginys, 10 g, 31,15 mmol) ištirpinamas metanolyje (80 ml). Pridedama 1M natrio metoksido tirpalo metanolyje (20 ml). Leidžiama 0,3 A pastovi srovė (naudojant platinos elektrodus) 1,96 val, iš viso naudojant 4,17 F/mol. Metanolis nugarinamas. Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (1:2 EtOAc/heksanuose), gaunamas 233 junginys (8,14 g, 95 %). $R_f = 0,9$ (10 % MeOH/CH₂Cl₂).

**6-Alilpiperidin-1,2-dikarboksirūgšties 1-benzilo esteris 2-metilo esteris
(234 junginys)**

6-Metoksipiperidin-1,2-dikarboksirūgšties 1-benzilo esteris 2-metilo esteris (233 junginys, 1,04 g, 3,39 mmol) ištirpinamas CH₂Cl₂ (10 ml) ir naudojant sauso ledo-acetono vonią atšaldomas iki -78 °C. Per 1 min. sulašinamas 1M TiCl₄ tirpalas CH₂Cl₂ (3,7 ml), o po to aliltrimetilsilanas (1,61 ml, 10,14 mmol). Vonia pakeičiama vandens vonia ir reakcijos mišinys maišomas 2 valandas. Šis reakcijos mišinys supilamas į sotų NaCl tirpalą (50 ml) ir ekstrahuojamas CHCl₃ (2 x 50 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu NaHCO₃ tirpalu (50 ml) ir pagaliau džiovinami Na₂SO₄. Tirpiklis nugarinamas ir išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos

metodu (1:5 EtOAc/heksanai) gaunamas 234 junginys (0,91 g, 84 %). $R_f = 0,78$ (1:2 EtOAc/heksanai).

**6-(2,3-Dihidroksipropil)piperidin-1,2-dikarboksirūgšties 1-benzilo esteris
2-metilo esteris (235 junginys)**

6-Alilpiperidin-1,2-dikarboksirūgšties 1-benzilo esteris 2-metilo esteris (234 junginys, 0,087 g, 0,2 mmol) ištirpinamas acetone (2 ml) ir vandenyje (0,25 ml). Pridedama N-metilmorfolino oksido (0,068 g, 0,58 mmol), o po to 2,5 % OsO_4 tirpalo t-BuOH (0,14 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 14 valandų. Maišant pridedama natrio piro sulfato (0,3 g) vandenyje (1 ml), gautas tirpalas nufiltruojamas per celitą ir perplaunama etanoliu (10 ml). Tirpikliai nugarinami ir išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (100 % EtOAc) gaunamas 235 junginys (0,086 g, 89 %, izomerų mišinys). $R_f = 0,12$ ir $0,06$ (2:1 EtOAc/heksanai).

**6-(2-Oksoetil)piperidin-1,2-dikarboksirūgšties 1-benzilo esteris 2-metilo
esteris (236 junginys)**

6-(2,3-Dihidroksipropil)piperidin-1,2-dikarboksirūgšties 1-benzilo esteris 2-metilo esteris (235 junginys, 0,614 g, 1,75 mmol) ištirpinamas Et_2O (20 ml) ir atšaldoma iki 0°C . Pridedama 10 % vandeninio NaIO_4 tirpalo (4 ml) ir reakcijos mišinys maišomas 1 val. Šis reakcijos mišinys supilamas į sotų NaCl tirpalą (15 ml) ir ekstrahuojamas Et_2O (3x20 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami vandeniniu $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 ml), NaHCO_3 sočiu tirpalu (10 ml) sočiu NaCl tirpalu (10 ml) ir po to džiovinami MgSO_4 . Nugarinus tirpiklius, gaunamas 236 junginys (0,53 g, 95 %). $R_f = 0,67$ (1:1 EtOAc/heksanai). Ši medžiaga yra pakankamai geros kokybės ir tolimesnėje stadijoje gali būti naudojama negryninta.

**6-(2,2-Dimetoksietil)piperidin-1,2-dikarboksirūgšties 1-benzilo esteris 2-
metilo esteris (237 junginys)**

Sumaišomi 6-(2-oksoetil)piperidin-1,2-dikarboksirūgšties 1-benzilo esteris 2-metilo esteris (236 junginys, 0,4 g, 1,25 mmol), trimetilortoformiatas (3 ml) ir p-toluensulfonrūgšties monohidratas (0,03 g) ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 12 val. Pridedama vandeninio NaHCO_3 (25 ml) ir reakcijos mišinys ekstrahuojamas CHCl_3 (3 x 100 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami MgSO_4 ir sukonzentruojami. Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (1:2 EtOAc/heksanai), gaunamas 237 junginys (0,441 g, 96 %). $R_f = 0,75$ (1:1 EtOAc/heksanai).

**2-(2,2-Dimetoksietil)-6-fenetilkarbamoilpiperidin-1-karboksirūgšties
benzilo esteris (239 junginys)**

6-(2,2-Dimetoksietil)piperidin-1,2-dikarboksirūgšties 1-benzilo esteris 2-metilo esteris (237 junginys, 0,350 g, 0,96 mmol) ištirpinamas metanolyje (5 ml) ir 2N NaOH (4 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 8 val. Metanolis nugarinamas, ir liekana ištirpinama Et_2O ir plaunama 5 % KHSO_4 (10 ml), sočiu NaCl tirpalu (10 ml), džiovinama Na_2SO_4 ir sukonzentravus gaunamas 238 junginys (0,335 g, 0,96 mmol), kuris naudojamas tolimesnėje stadijoje negrynintas.

6-(2,2-Dimetoksietil)piperidin-1,2-dikarboksirūgšties 1-benzilo esteris (238 junginys, 0,335 g, 0,96 mmol) ir fenetilaminas (0,14 g, 1,15 mmol) ištirpinami CH_2Cl_2 (20 ml). Pridedama HOBt (0,156 g, 1,15 mmol), o po to EDC-HCl (0,221 g, 1,15 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 valandų. Pridedama sotaus NaHCO_3 tirpalo (25 ml) ir tada ekstrahuojama CHCl_3 (2 x 50 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na_2SO_4 ir sukonzentruojami. Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (1:1 EtOAc/heksanai), gaunamas 239 junginys (0,374 g, 86 %). $R_f = 0,47$ (1:1 EtOAc/heksanai).

**2-Okso-3-fenetil-3,10-diazabiciklo[4.3.1]dekan-10-karboksirūgšties
tret-butilo esteris (240 junginys)**

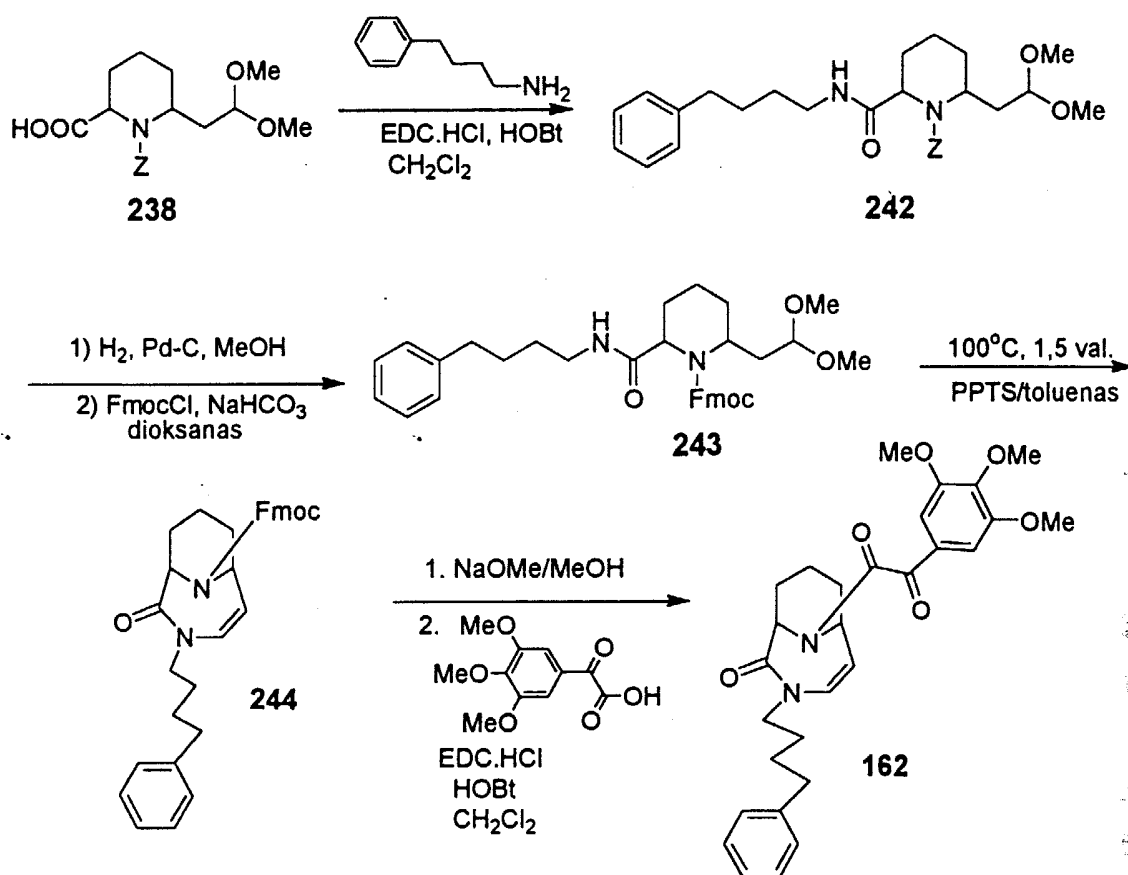
2-(2,2-Dimetoksietil)-6-fenetilkarbamoilpiperidin-1-karboksirūgšties benzilo esteris (239 junginys, 0,297 g, 0,65 mmol) ištirpinamas toluene (15 ml) ir kolba įmerkiama į 80 °C temperatūros alyvos vonią. Pridedama piridinio p-toluensulfonato (0,0120 g, 0,05 mmol) ir reakcijos mišinys maišomas 80 °C temperatūroje 2 val. Po to reakcijos mišinys atšaldomas ir nufiltruojamos susidariusios nuosėdos. Toluenas nugarinamas ir liekana ištirpinama dioksane (10 ml). Pridedama N-(tret-butoksikarbonil)anhidrido (0,285 g, 1,31 mmol) ir 10 % paladžio ant aktyvuotos anglies (0,1 g). Prie Parr'o aparato prijungiamas vandenilis ir reakcijos mišinys purtomas 12 val. esant 348 kPa slėgiui. Po to juoda suspensija nufiltruojama per suspaustą celitą ir nugarinamas dioksanas. Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (1:2 EtOAc/heksanuose), gaunamas 240 junginys (0,211 g, 90 %). $R_f = 0,31$ (1:2 EtOAc/heksanai).

1-(2-Okso-3-fenetil-3,10-diazabiciklo[4.3.1]dec-10-il)-2-(3,4,5-trimetoksifenil)etan-1,2-dionas (159 junginys)

2-Okso-3-fenetil-3,10-diazabiciklo[4.3.1]dekan-10-karboksirūgšties tret-butilo esteris (240 junginys, 0,204 g, 0,56 mmol) ištirpinamas 4M HCl dioksane (3 ml) ir tirpalas maišomas kambario temperatūroje 1 val. Tirpiklis nugarinamas ir liekana ištirpinama CHCl_3 (50 ml), plaunama sočiu NaHCO_3 tirpalu, džiovinama Na_2SO_4 ir sukonzentravus gaunama balta kieta medžiaga (0,142 g, 0,55 mmol), kuri ištirpinama CH_2Cl_2 (10 ml). Pridedama 3,3-dimetil-2-oksopentano rūgšties (0,131 g, 0,54 mmol), EDC-HCl (0,126 g, 0,66 mmol) ir 4-DMAP (0,081 g, 0,66 mmol) ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 valandų. Lakios medžiagos nugarinamos garintuvu giliame vakuume, liekana ištirpinama EtOAc ir plaunama vandeniu (10 ml), 1N HCl tirpalu (20 ml), sočiu NaHCO_3 (20 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (20 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na_2SO_4 ir sukonzentruojami. Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (2:1 EtOAc/heksanai), gaunamas galutinis 159 junginys (0,120 g, 43 % išeiga). $R_f = 0,4$ (2:1 EtOAc/heksanai).

7 schema:

162 junginys ir panašūs junginiai gali būti pagaminti pagal toliau duodamą aprašymą.



2-(2,2-Dimetoksietil)-6-(4-fenilbutilkarbamoil)piperidin-1-karboksirūgšties benzilo esteris (242 junginys)

6-(2,2-Dimetoksietil)piperidin-1,2-dikarboksirūgšties 1-benzilo esteris (238 junginys, 1 g, 2,85 mmol) ir 4-fenilbutilaminas (0,51 g, 3,42 mmol) ištirpinami CH₂Cl₂ (60 ml). Pridedama HOBT (0,462 g, 3,42 mmol), o po to EDC·HCl (0,655 g, 3,42 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 12 val. Pridedama sotaus NaHCO₃ (25 ml) ir reakcijos mišinys ekstrahuojamas CHCl₃ (2 x 50 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na₂SO₄ ir po to koncentruojami. Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (1:1 EtOAc/heksanai), gaunamas 242 junginys (1,294 g, 94 %). R_f = 0,62 (1:1 EtOAc/heksanai).

2-(2,2-Dimetoksietil)-6-(4-fenilbutilkarbamoil)piperidin-1-karboksirūgšties 9H-fluoren-9-ilmetilo esteris (243 junginys)

6-(2,2-Dimetoksietil)-6-(4-fenilbutilkarbamoil)-piperidin-1-karboksirūgšties 1-benzilo esteris (242 junginys, 0,887 g, 1,83 mmol) ištirpinamas metanolyje (50 ml). Pridedama paladžio (10 %) ant aktyvuotos anglies (0,09 g). Prie Parr'o aparato prijungiamas vandenilis ir reakcijos mišinys purtomas 15 valandų, esant 348 kPa slėgiui. Po to juoda suspensija nufiltruojama per suspaustą celitą ir nugarinamas metanolis. Liekana ištirpinama dioksane (25 ml). Pridedama 9-fluorenilmetilchlorformiato (0,473 g, 1,83 mmol), po to NaHCO_3 (0,307 g, 3,66 mmol) ištirpinto vandenyje (7 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 10 val., supilamas į ledą ir 5 % KHSO_4 tirpalą, po to ekstrahuojama CHCl_3 (2 x 100 ml). Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (1:2 EtOAc/heksanai), gaunamas 243 junginys (1,050 g, 100 %). $R_f = 0,59$ (1:2 EtOAc/heksanai).

2-Okso-3-(4-fenilbutil)-3,10-diazabiciklo[4.3.1]dec-4-en-10-karboksirūgšties 9H-fluoren-9-ilmetilo esteris (244 junginys)

2-(2,2-Dimetoksietil)-6-(4-fenilbutilkarbamoil)piperidin-1-karboksirūgšties 9H-fluoren-9-ilmetilo esteris (243 junginys, 1 g, 1,75 mmol) ištirpinamas toluene (25 ml). Pridedama piridinio p-toluensulfonato (0,02 g, 0,08 mmol) ir reakcijos mišinys maišomas 100 °C temperatūroje 2 val. Po to reakcijos mišinys atšaldomas, toluenas nugarinamas, liekana ištirpinama EtOAc (75 ml), plaunama sočiu NaHCO_3 tirpalu (25 ml) ir džiovinama Na_2SO_4 . Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (1:2 EtOAc/heksanai), gaunamas 244 junginys (0,770 g, 87 %). $R_f = 0,5$ (1:2 EtOAc/heksanai).

1-[2-Okso-3-(4-fenilbutil)-3,10-diazabiciklo[4.3.1]dec-4-en-10-il]-2-(3,4,5-trimetoksifenil)etan-1,2-dionas (162 junginys)

2-Okso-3-(4-fenilbutil)-3,10-diazabiciklo[4.3.1]dec-4-en-10-karboksirūgšties 9H-fluoren-9-ilmetilo esteris (244 junginys, 0,740 g, 1,46 mmol)

ištirpinamas metanolyje (15 ml) ir pridedama 1N NaOMe tirpalo metanolyje (2,5 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 valandas. Lakios medžiagos nugarinamos, produktas ekstrahuojamas CHCl_3 , džiovinamas Na_2SO_4 , sukonzentruojamas iki baltų nuosėdų, kurios ištirpinamos CHCl_3 (10 ml). Pridedama 3,3-dimetil-2-oksopentano rūgšties (0,141 g, 0,58 mmol), HOBt (0,080 g, 0,58 mmol), EDC-HCl (0,113 g, 0,58 mmol) ir TEA (0,082 ml, 0,58 mmol) ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 18 valandų. Lakios medžiagos nugarinamos naudojant gilaus vakuumo garintuvą, liekana ištirpinama EtOAc ir plaunama 10 % citrinų rūgšties tirpalu (10 ml), po to vandeniu (10 ml), sočiu NaHCO_3 (10 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (10 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami Na_2SO_4 ir sukonzentruojami. Išgryninus liekaną sparčiosios chromatografijos metodu (1:1 EtOAc/heksanai), gaunamas 162 junginys (0,122 g, 50 %). Rf (1:1 EtOAc/heksanai): 0,122.

BIOCHEMINIAI IR BIOLOGINIAI TYRIMAI

Šio išradimo junginių aktyvumui nustatyti gali būti naudojami įvairiausi testai ir metodikos. Išradimo junginių aktyvumas stimuliuoti aksono ataugimą yra tiesiogiai susijęs su jų afiniškumu susijungti su FKBP12 ir jų sugebėjimu inhibuoti FKBP12 rotamazinį aktyvumą. Norint kiekybiškai įvertinti šias pastarąsias savybes, gali būti naudojami specialistams žinomi ligando surišimo ir fermentinio aktyvumo matavimo bandymai. Aksono ataugimo stimuliavimo testai yra aprašyti žemiau.

Pavyzdžiui, junginiai gali būti tiriami nustatant jų neurotrofinį aktyvumą, panaudojant Lyons et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 91:31191-31195 (1994) aprašytą metodą. Šiame žiurkių feochromocitomos bandyme aksonams atauginti PC12 žiurkių feochromocitomos ląstelės laikomos 37 °C temperatūroje, esant 5 % CO_2 , Dulbecco modifikuotėje Eagle terpėje (DMEM) su 10 % šiluma inaktyvuoto arklio serumo ir 5 % šiluma inaktyvuoto fetalinio veršiuko serumo. Po to ląstelės paskleidžiamos, padengiamos, imant 10^5 ląstelių 35 mm kultivavimo duobutei, žiurkės uodegos kolagenu, imant 5 mg/cm^2 , ir paliekama, kad prisijungtų. Po to terpė pakeičiama DMEM su 2 %

arklio serumo, 1 % fetalinio veršiuko serumo, nervų augimo faktoriaus (NGF) ir/arba įvairių koncentracijų tiriamojo junginio tirpalais. Kontrolinės kultūros veikiamos NGF be jokio tiriamojo junginio.

Kito metodo, kuris gali būti naudojamas aksono ataugimo stimuliavimo gebai išmatuoti, pavyzdys yra žiurkės užpakalinių nugaros smegenų šaknelių ganglijų testas. Šiame teste užpakalinių nugaros smegenų šaknelių ganglijai išpjunami iš 16 dienų amžiaus Sprague-Dawley žiurkių embrionų. Po to sensoriniai ganglijai auginami kolagenu padengtose 35 mm Falcon'o lėkštelėse su N-2 terpe (DMEM/Ham'o F₁₂, 1:1) 37 °C temperatūroje ir 15 % CO₂ aplinkoje. Į terpę pridedama seleno, progesterono, insulino, putrescino, gliukozės, penicilino ir streptomicino. Po to ganglijai veikiami įvairiomis NGF koncentracijomis (0-100 ng/ml) ir tiriamaisiais junginiais. Sensoriniai ganglijai apžiūrimi kas antrą arba kas trečią dieną fazių kontrastiniu mikroskopu ir išmatuojami aksonų ilgiai. Žr. Lyons et al., *PNAS*, 91:3191-3195 (1994).

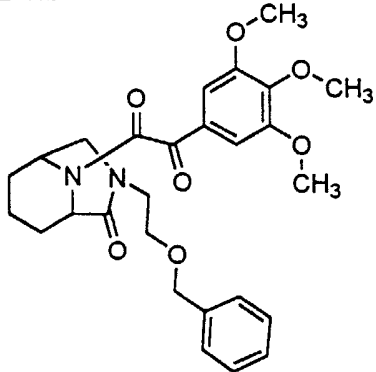
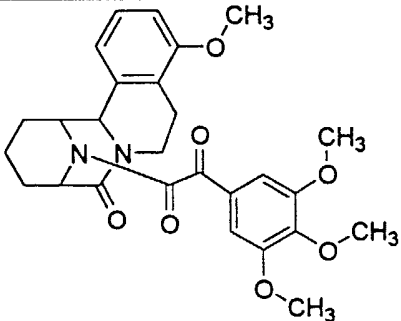
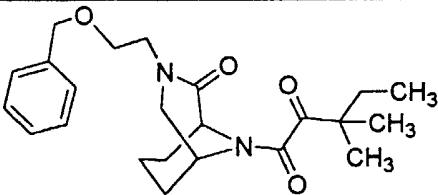
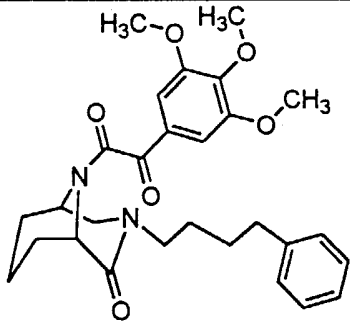
Šio išradimo junginių aktyvumui matuoti gali būti naudojami ir kiti tinkami testai. Pavyzdžiui imunosupresorinis aktyvumas gali būti įvertintas, matuojant kalcineurino fosfatazės aktyvumo inhibavimą šio išradimo junginių kompleksais su FKBP (Babine et al., *Bioorgan. Med. Chem. Lett.*, 6, 385-390, 1996). Kalcineurino fosfopeptido fosfatazinis aktyvumas yra tiriamas 30 °C temperatūroje, naudojant nepertraukiamą suporuotą spektrofotometrinių testą (Etzkorn et al., *Biochemistry*, 32, 2380, 1994) ir fosforilintą 19-merinį peptidinį substratą - nuo cAMP priklausančios proteinkinazės reguliacinio subvieneto (R_{II}) darinį. Tiriamasis mišinys susideda iš 50 mM MOPS (pH 7,5), 0,1 M NaCl, 6 mM MgCl₂, 0,5 mg/ml jaučio serumo albumino, 0,5 mM ditioneitolio, 1 mM CaCl₂, 1 mM MnCl₂, 20 μM fosforilinto R_{II} peptido, 20 nM žmogaus rekombinantinio kalcineurino, 40 nM kalmodulino, 10 μg/ml purino ribonukleozido fosforilazės ir 200 μM metiltioguanozino, kaip aprašė Etzkorn et al., plus 1 % dimetilsulfoksido (DMSO), kaip kotirpiklio, ir 100 μM FKBP. Buvo tiriamas kalcineurino nuo FKBP priklausantis inhibavimas junginiais, imant jų maksimalų tirpumą atitinkančias koncentracijas. Šiomis sąlygomis išmatuota žmogaus rekombinantinio kalcineurino inhibavimo FKBP-FK506 apytikrė konstanta yra 43 nM.

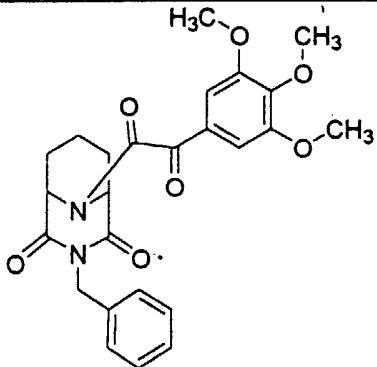
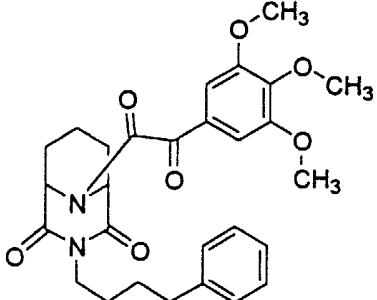
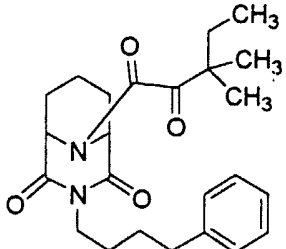
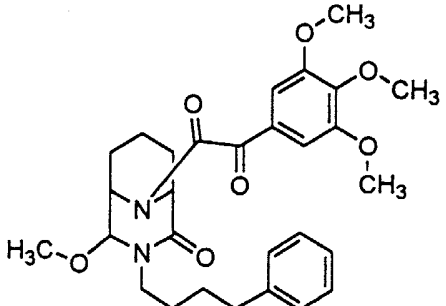
Junginių prisijungimas prie FKBP gali būti matuojamas tiesiogiai, naudojant mikrokalorimetriją. Kalorimetriniai titravimai atliekami naudojant MCS-ITC prietaisą (MicroCal Inc., Northampton, MA). Titruoti galima taip. Baltymo dializatas degazuojamas 15 minučių naudojant MicroCal įrangą. Į kotirpiklį (paprastai DMSO) ir degazuotą dializatą pridedama inhibitoriaus pradinio tirpalo, po to trumpai paveikiama ultragarsu, pagaminant galutinius inhibitoriaus tirpalus, kurie bus naudojami titravimui. Galutinių inhibitoriaus tirpalų koncentracijos yra 10-80 μM intervale. Į kotirpiklį pridedama dializuoto baltymo ir degazuoto dializato, pagaminant FKBP12 tirpalus, kurių koncentracijos yra 200-1600 μM intervale. Kadangi abu tirpalai yra pagaminti naudojant degazuotą dializatą, tirpalai daugiau nebedegazuojami. Į baltymo tirpalus yra dedamas kotirpiklis, kad titravimo eigoje būtų išlaikoma fiksuota kotirpiklio koncentracija. Baltymas yra titruojamas inhibitoriumi, naudojant 125 μl injekcijų švirkštą. Dėl mažo inhibitorių tirpumo yra titruojama ligandu celėje. Paprastai po preliminarinių 2- μl injekcijų eina penkiolika 8- μl injekcijų, daromų keičiant intervalus tarp injekcijų. Kiekvienam titravimui naudojamas pilnas kontrolinių skiedimų rinkinys. Į degazuotą dializatą pridedamas atitinkamas tūris kotirpiklio, kad būtų gaunamas buferinis kotirpiklio tirpalas, naudojamas reagentų praskiedimo šilumoms gauti. Pakoregavus praskiedimo šilumas ir atmetus preliminarines injekcijas, titravimo rezultatai apdorojami naudojant "One Set of Sites Model" ORIGIN programą, kuri pridėta prie prietaiso.

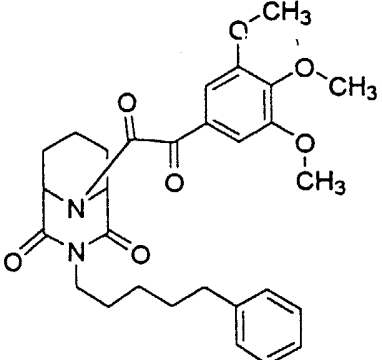
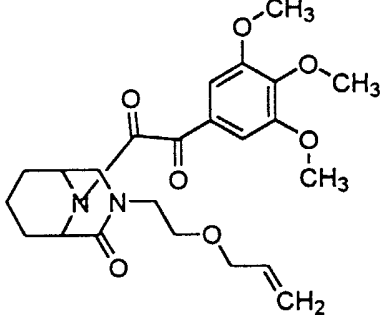
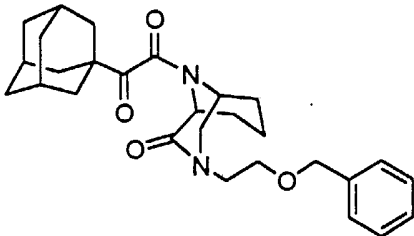
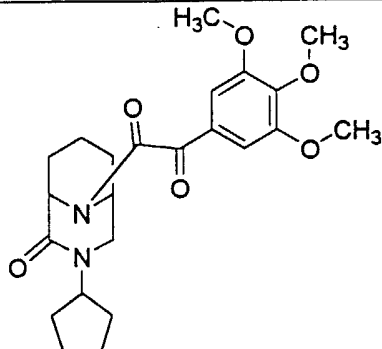
Buvo rasta, kad tiesiogiai išmatuotas mikrokalorimetrijos būdu prisijungimas prie FBKP gerai koreliuojasi su rotamazės reakcijos inhibavimo geba, kuri yra nesunkiai išmatuojama žinomais metodais (žr. pvz., Fischer et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 791, 87 (1984); Fischer et al., *Biomed. Biochim. Acta* 43, 1101 (1984); Fischer et al., *Nature* 337, 476-478 (1989); Siekieka et al., *Nature*, 341, 755-57 (1989); U.S. Patent No. 5,696,135; ir Harding et al., *Nature*, 341, 758-60 (1989)).

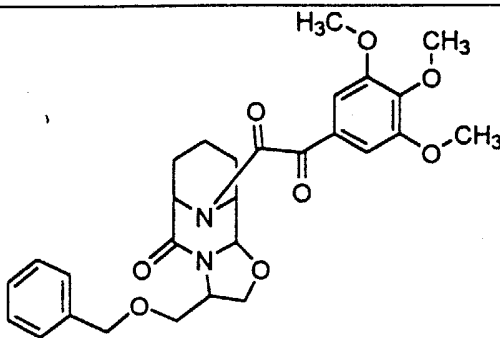
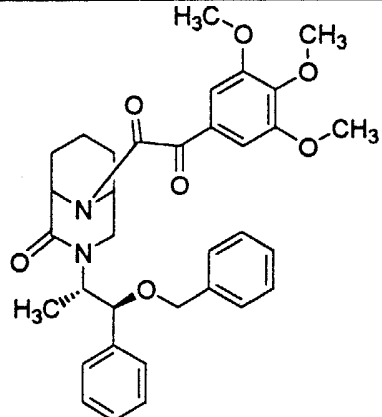
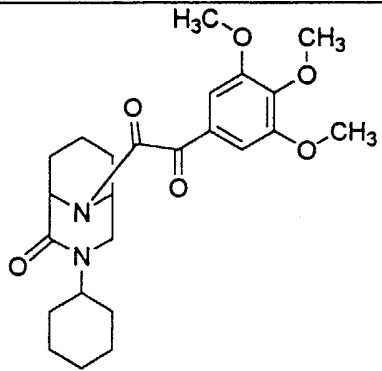
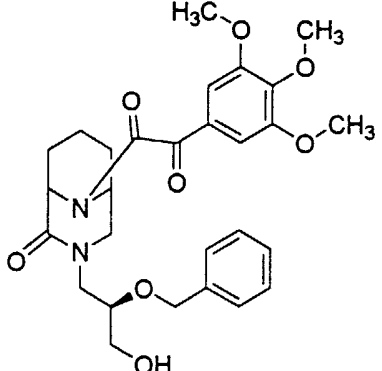
Rotamazės inhibavimo teste sintetinio substrato N-sukcinil-Ala-Ala-Pro-Phe-p-nitroanilidas izomerizacija yra stebima spektrofotometriškai. Į testą įeina šio substrato cis-forma, FKBP12, tiriamasis junginys ir chimotripsinas. Chimotripsinas gali atskelti p-nitroaniliną nuo substrato trans-formos, bet ne nuo cis-formos. p-Nitroanilino išsiskyrimas yra matuojamas

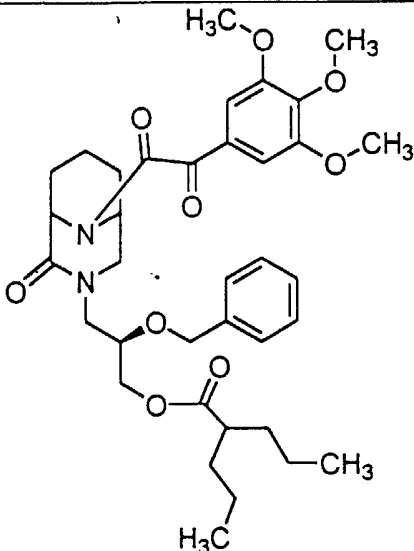
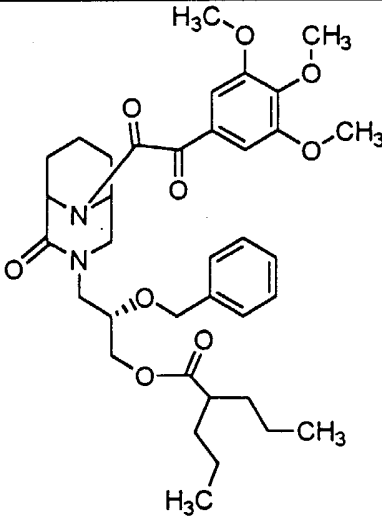
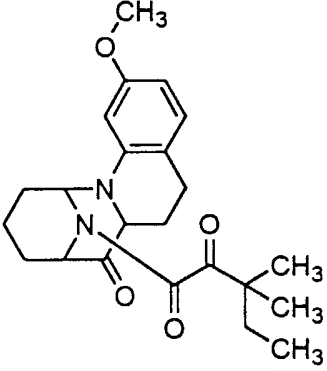
spektrofotometriškai. Naudojant šį testą, įvairūs kiekiai FKBP rotamazę inhibuojančių (I-a) arba (I-b) formulių junginių yra pridedami į cis-N-sukcinil-alaninas-alaninas-prolinas-fenilalaninas-para-nitroaniliną (Bachem, 3132 Kashiwa Street, Torrance, CA 90505), esant FKBP12 ir chimotripsino. Spektrofotometriniai p-nitroanilino koncentracijų matavimai leido nustatyti apytikres K_i reikšmes, kurios yra pateikiamos toliau duodamoje 1 lentelėje.

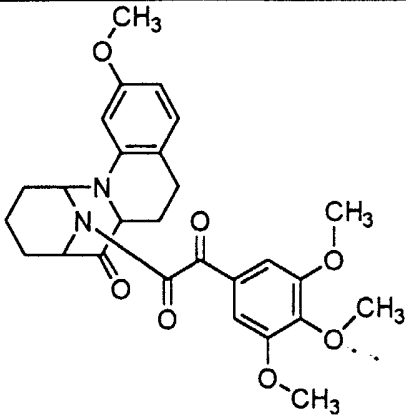
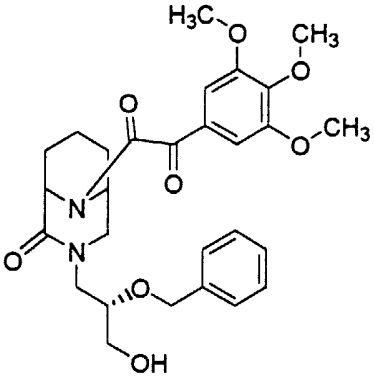
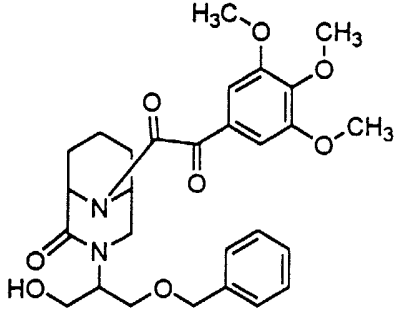
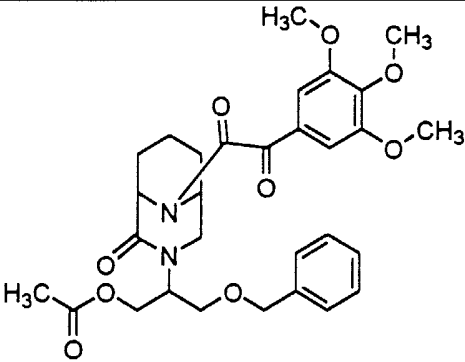
1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schema Nr.	Izomerų skaičius	Rotamazės $K_{i(app)}$ (μM)
7		1	2	0,160
12		2		0,027
32		1	2	2,3
33		1	2	0,227

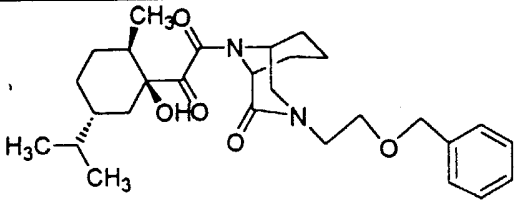
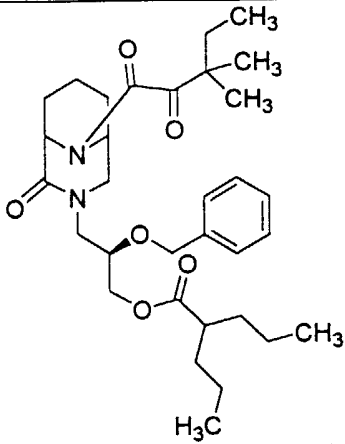
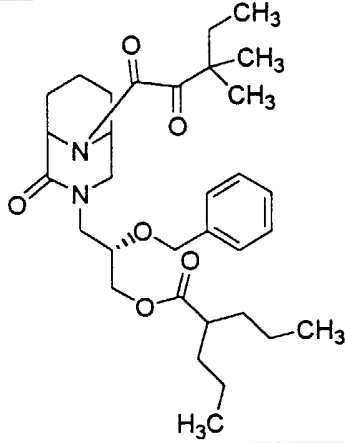
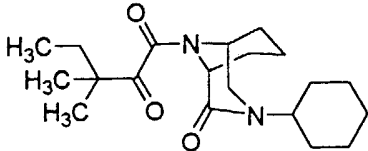
1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schemą Nr.	Izomerų skaičius	Rota- mazės $K_{i(app)}$ (μ M)
34		3	1	0,206
35		3	1	0,073
36		3	1	0,445
37		3	4	0,222

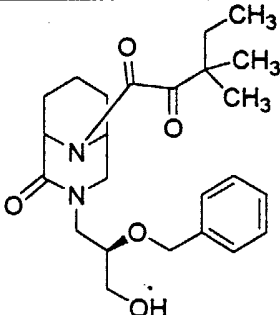
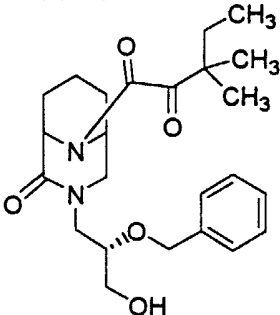
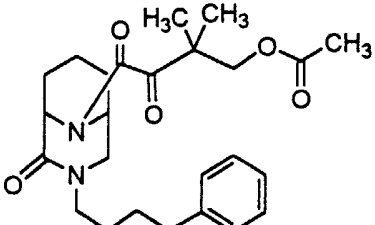
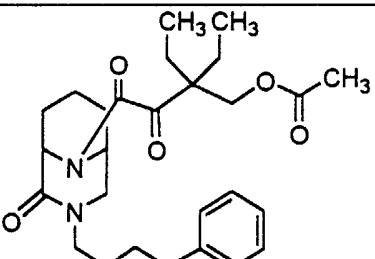
1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schemą Nr.	Izomerų skaičius	Rota- mazės $K_{l(app)}$ (μM)
38		3	1	0,298
39		1	2	0,398
40		1	2	0,690
41		1	2	5,8

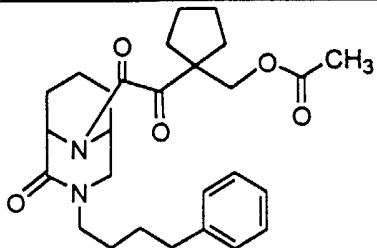
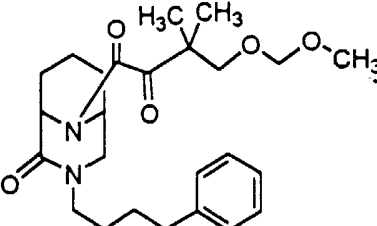
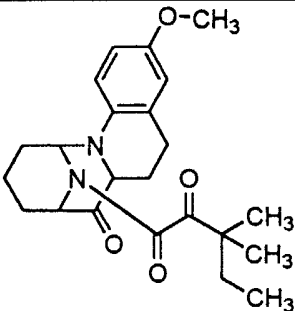
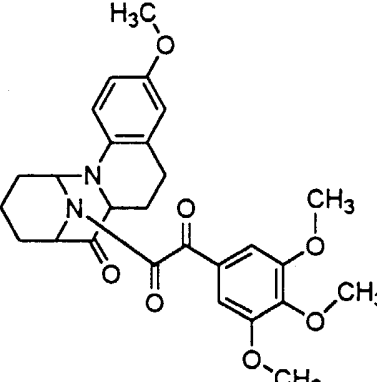
1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schemą Nr.	Izomerų skaičius	Rota- mazės $K_{I(app)}$ (μM)
42		1	2	2,2
43		1	2	NN
44		1	2	3,0
45		1	2	0,58

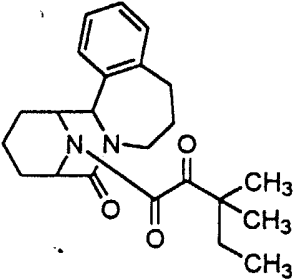
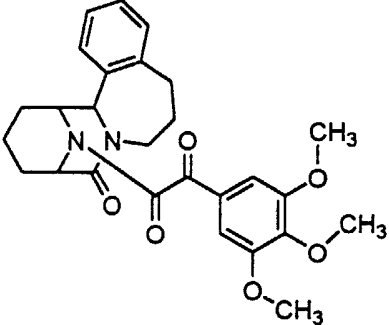
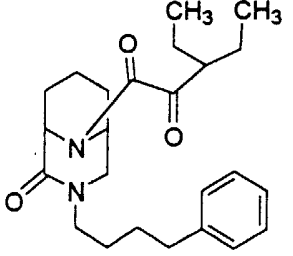
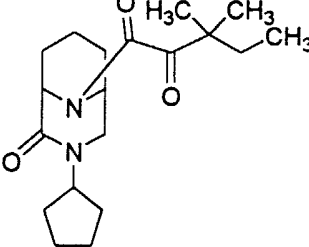
1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schema Nr.	Izomerų skaičius	Rotamazės $K_{(app)}$ (μM)
46		1	2	0,448
47		1	2	0,2
48		2	2	1,6

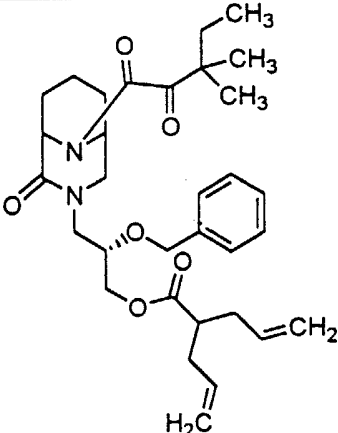
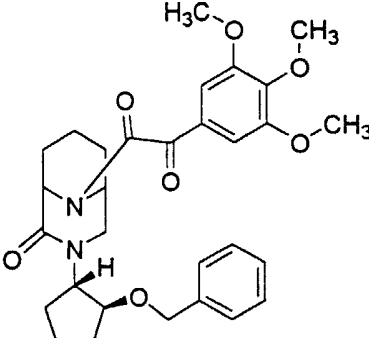
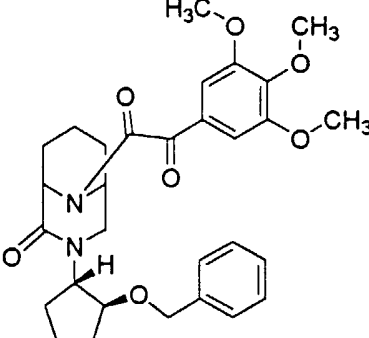
1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schemą Nr.	Izomerų skaičius	Rota- mazės $K_{I(app)}$ (μM)
49		2	2	0,08
50		1	2	0,56
51		1	4	4
53		1	4	5

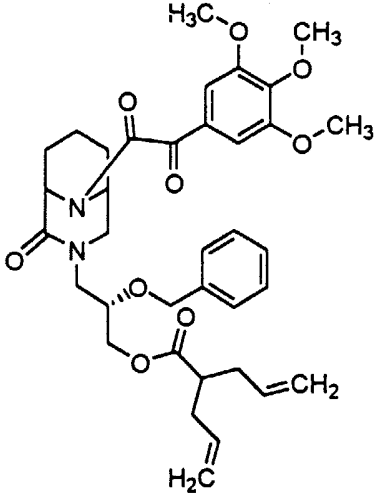
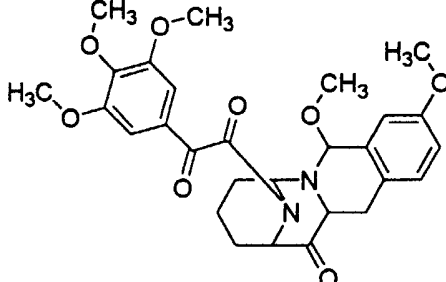
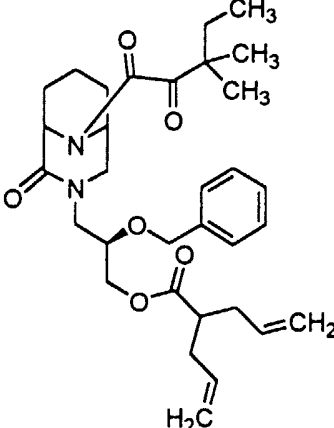
1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schema Nr.	Izomerų skaičius	Rotamazės $K_{l(app)}$ (μM)
54		1	2	6*
55		1	2	40 % inhibavimas 2,5 μM
56		1	2	40 % inhibavimas 2,5 μM
57		1	2	74

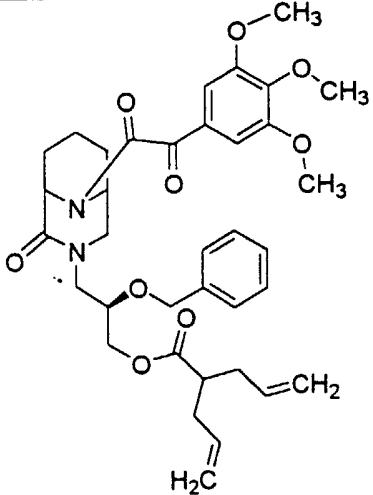
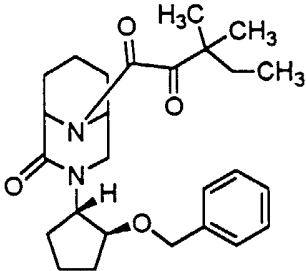
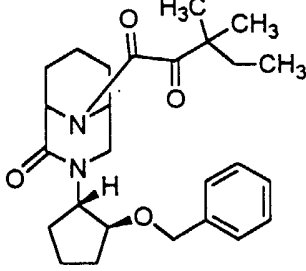
1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schemą Nr.	Izomerų skaičius	Rota- mazės $K_{l(app)}$ (μM)
58		1	2	3,0
59		1	2	3,8
60		1	2	3,0
61		1	2	0,79

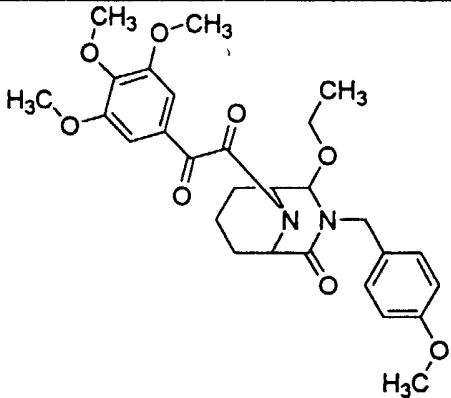
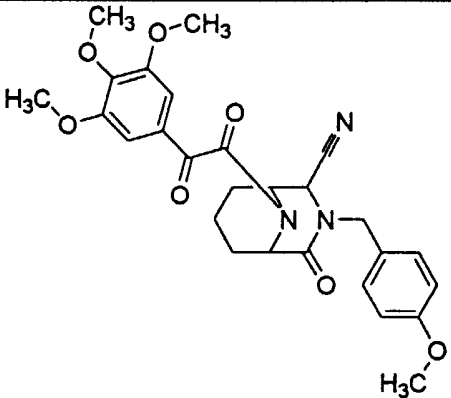
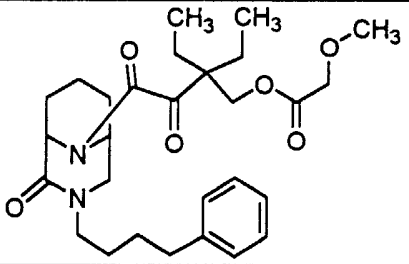
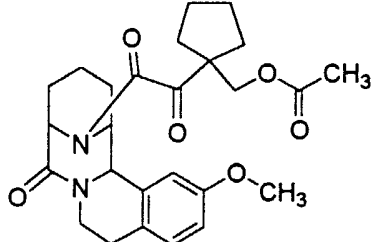
1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schemą Nr.	Izomerų skaičius	Rota- mazės $K_{l(app)}$ (μM)
62		1	2	0,16
63		1	2	3,1
64		2	2	0,62
65		2	2	0,175

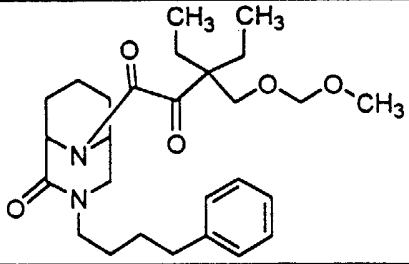
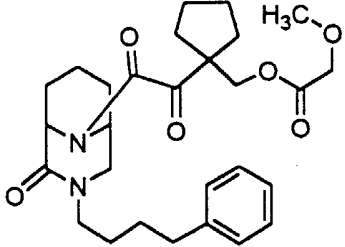
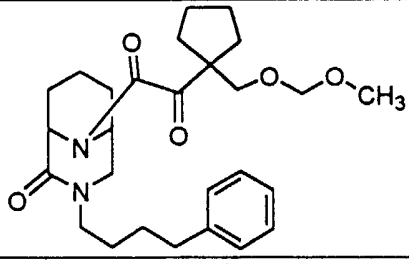
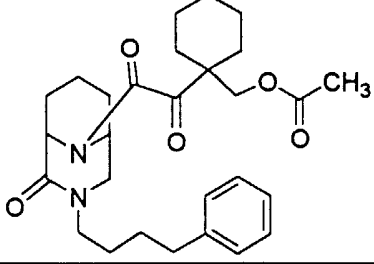
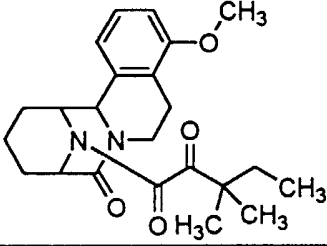
1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schemą Nr.	Izomerų skaičius	Rota- mazės $K_{l(app)}$ (μM)
66		2	2	16
67		2		0,88
68		1	2	2,5
69		1	2	33

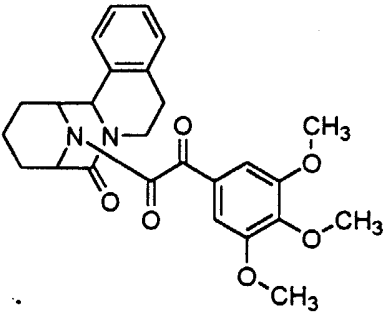
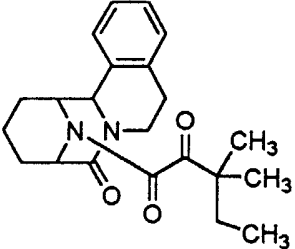
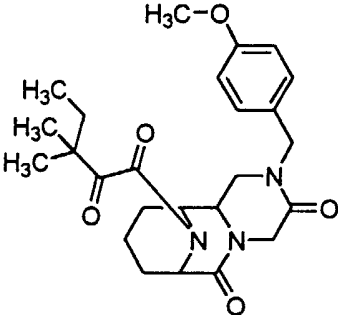
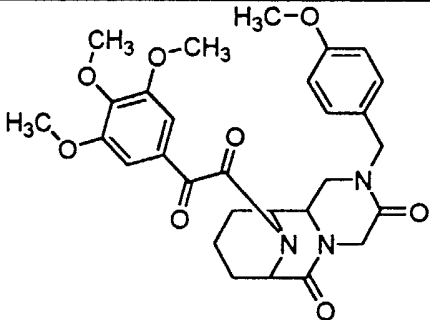
1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schema Nr.	Izomerų skaičius	Rotamazės $K_{l(app)}$ (μM)
70		1	2	0,89
71		1	2	4,7
72		1	2	0,24

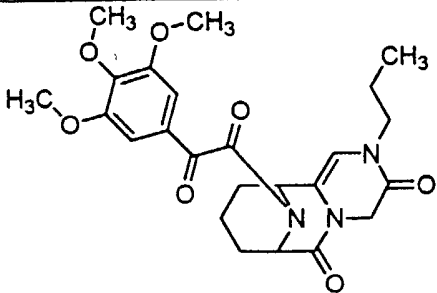
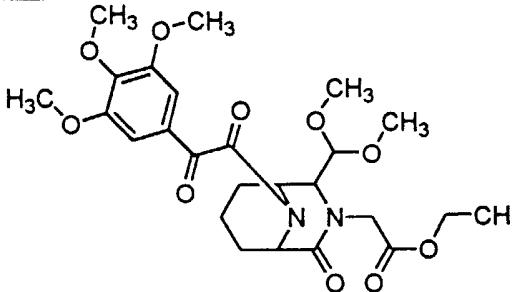
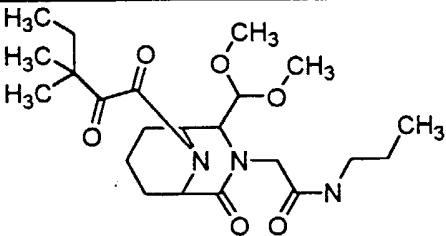
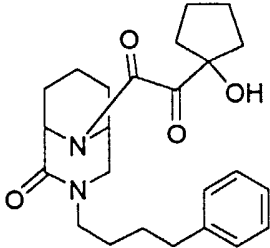
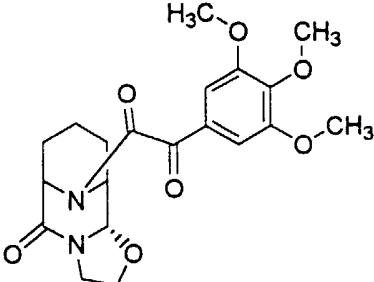
1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schema Nr.	Izomerų skaičius	Rotamazės $K_{i(app)}$ (μM)
73		1 arba 2	2	0,063
74		4	iki 8	0,111
75		1	2	0,79

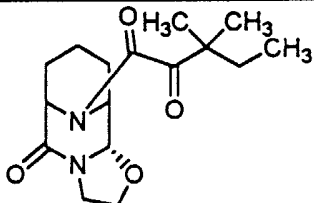
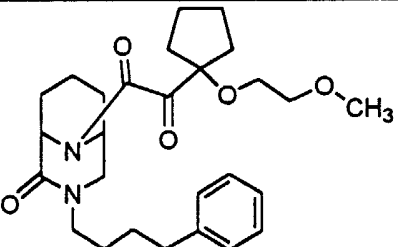
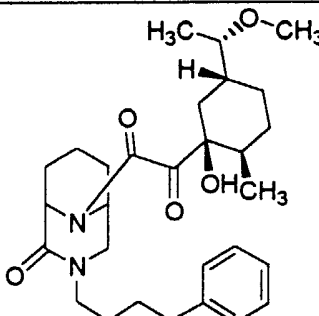
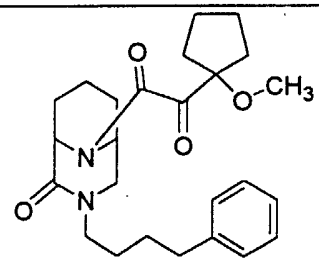
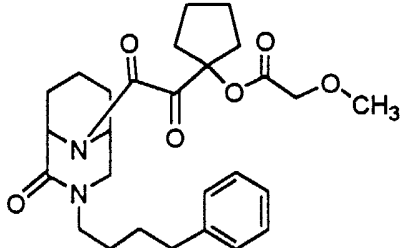
1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schema Nr.	Izomerų skaičius	Rotamazės $K_{i(app)}$ (μM)
76		1	2	0,112
77		1	2	20,5
78		1	2	4,1

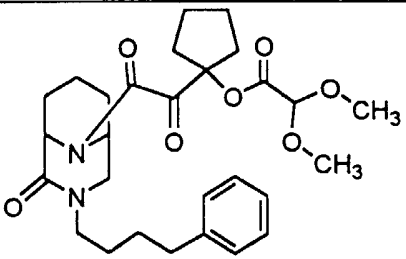
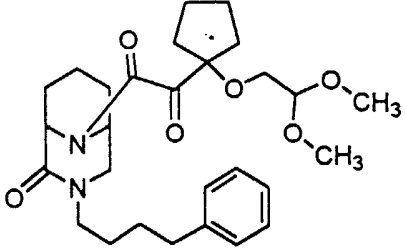
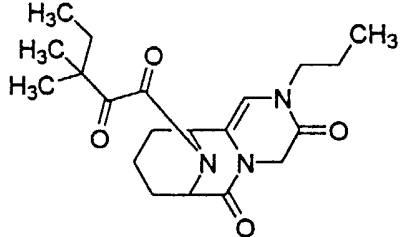
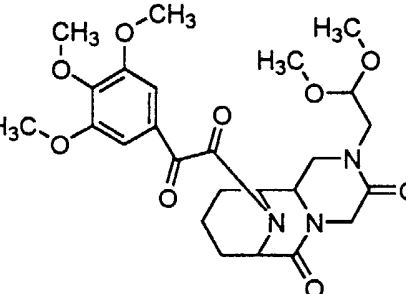
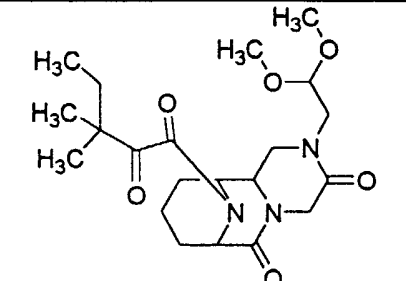
1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schemą Nr.	Izomerų skaičius	Rota- mazės $K_{I(app)}$ (μM)
79		1 arba 2	4	0,7
80		1	4	1,8
81		1	2	1,1
82		2	2	3

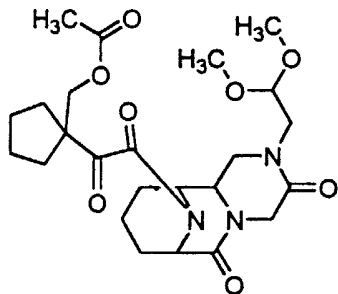
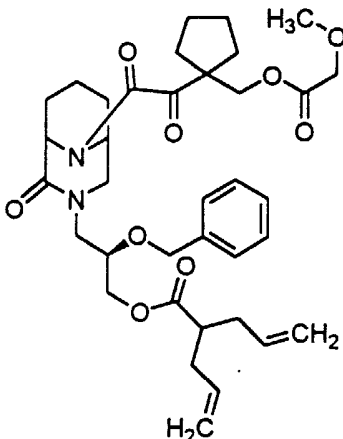
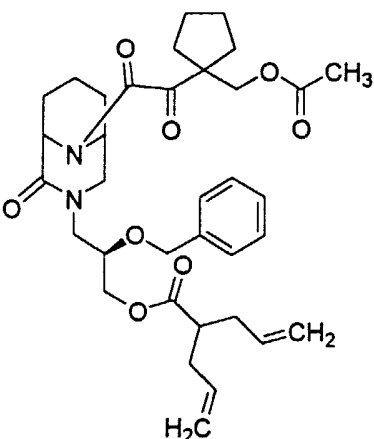
1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schema Nr.	Izomerų skaičius	Rotamazės $K_{l(app)}$ (μM)
83		1	2	0,86
84		1	2	0,134
85		1	2	0,324
86		1		1,3
87		2	2	5

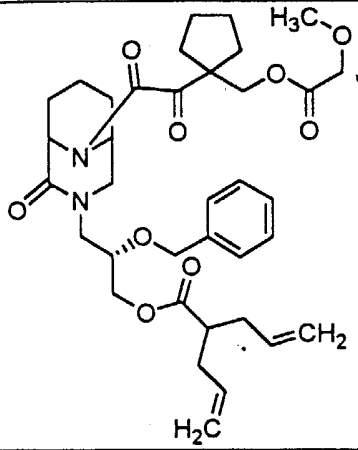
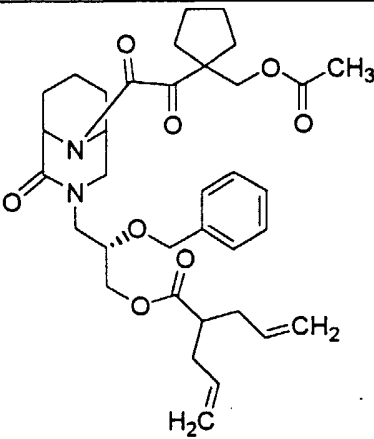
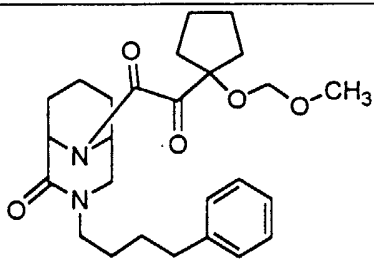
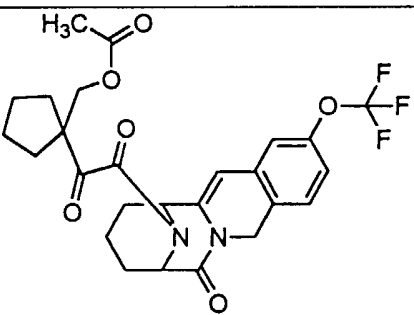
1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schema Nr.	Izomerų skaičius	Rotamazės $K_{i(app)}$ (μM)
88		2	2	0,217
89		2	2	3,2
90		5	2	>50
91		5	2	0,22

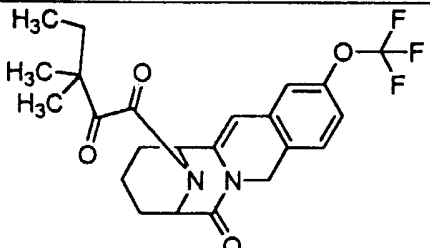
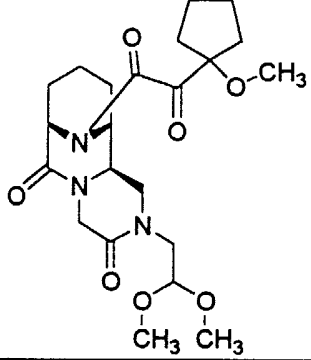
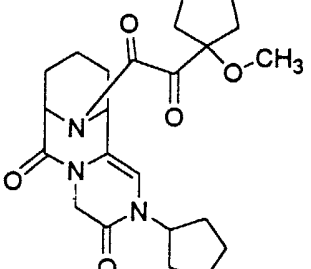
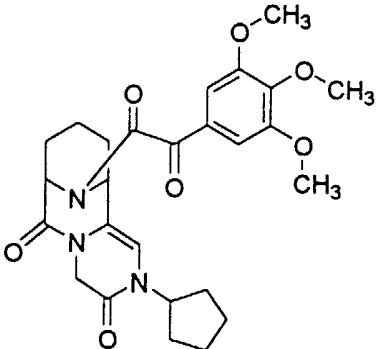
1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schemą Nr.	Izomerų skaičius	Rotamazės $K_{(app)}$ (μM)
92		5	2	0,13
93		4	4	0,17
94		4	4	31,4
95		1	2	1,2
96		1 arba 2	2	1,4

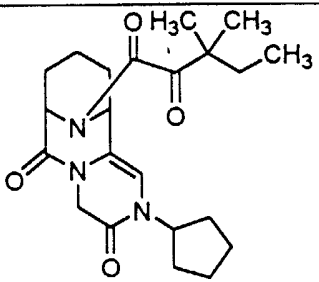
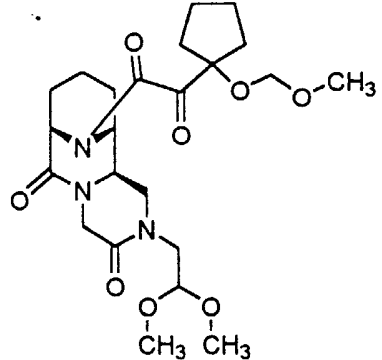
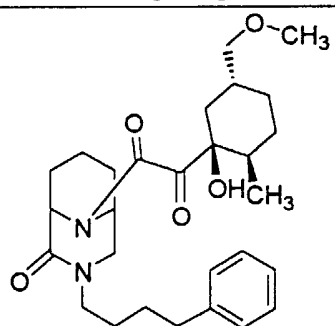
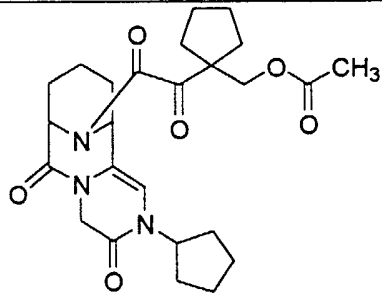
1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schemą Nr.	Izomerų skaičius	Rotamazės $K_{(app)}$ (μM)
97		1 arba 2		9*
98		1	2	0,772
99		1	2	3,7
100		1	2	0,627
101		1	2	1,4

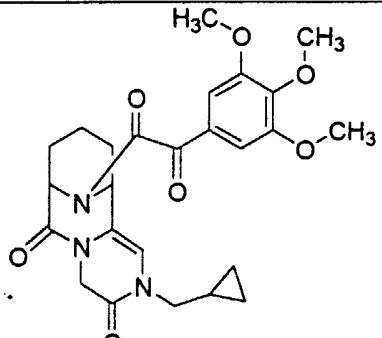
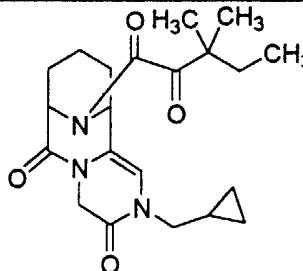
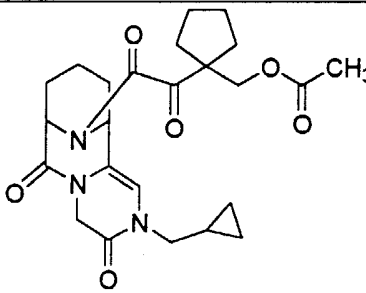
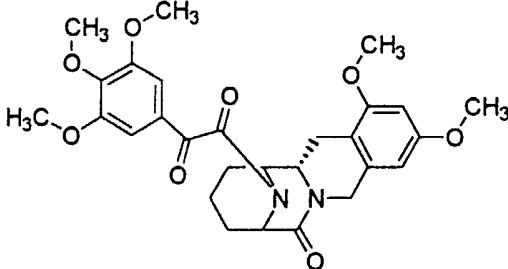
1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schema Nr.	Izomerų skaičius	Rotamazės $K_{I(app)}$ (μM)
102		1	2	0,69
103		1	2	1,2
104		5	2	1,4
105		5	2	0,35
106		5	2	>50

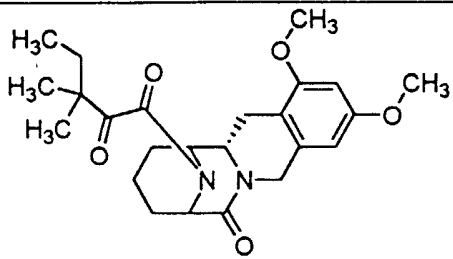
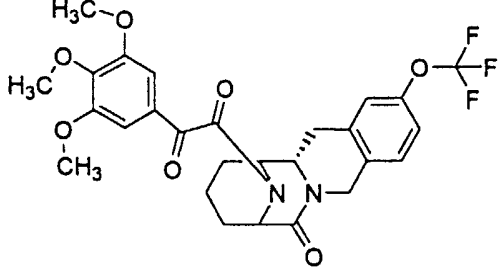
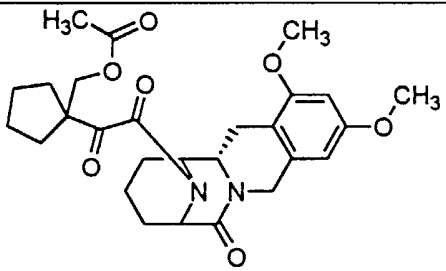
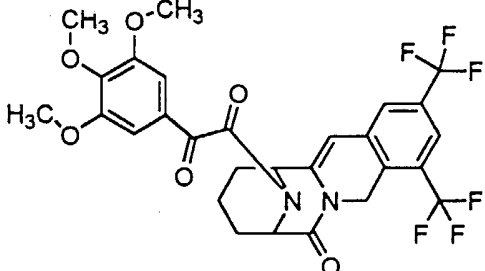
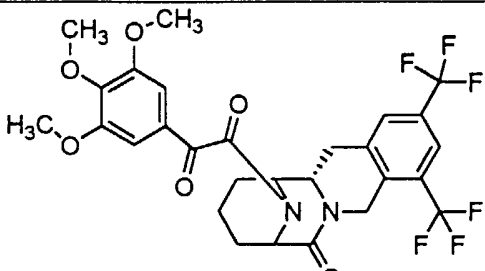
1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schemą Nr.	Izomerų skaičius	Rota- mazės $K_{l(app)}$ (μM)
107		5	2	NI
108		1	2	0,061
109		1	2	0,049

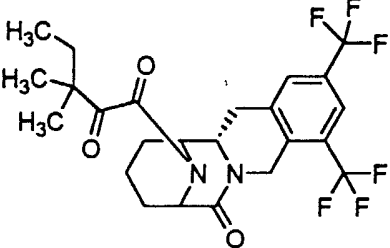
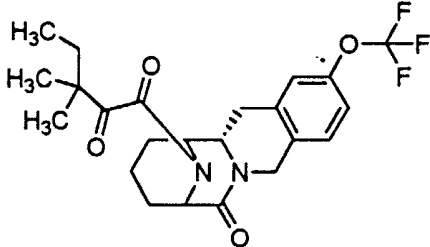
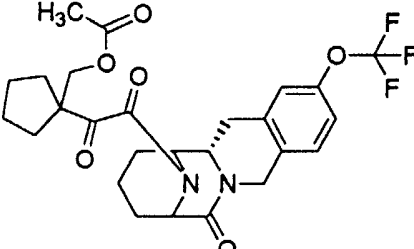
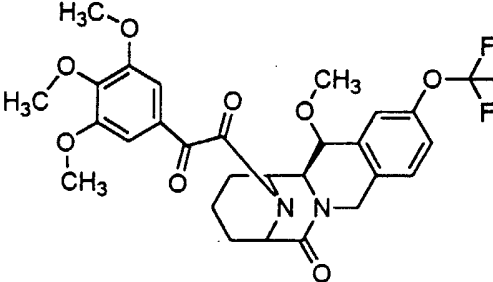
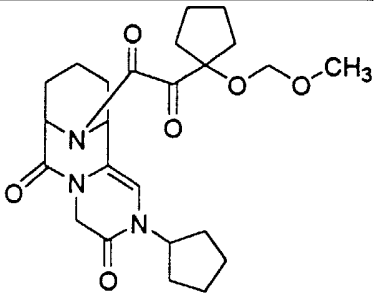
1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schemą Nr.	Izomerų skaičius	Rota- mazės $K_{(app)}$ (μM)
110		1	2	0,086
111		1	2	0,663
112		1	2	1
113		4	2	NN

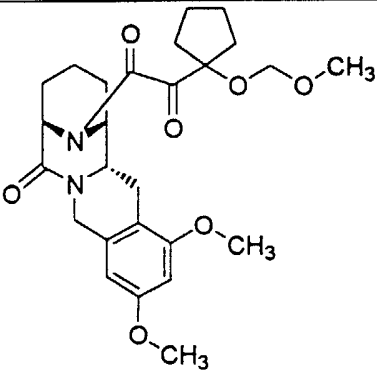
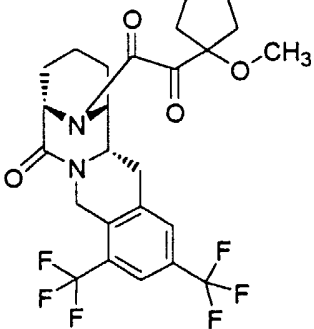
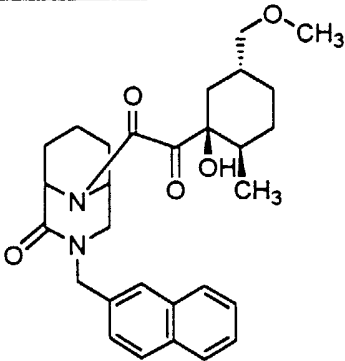
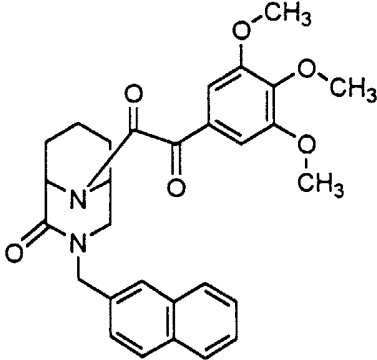
1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schemą Nr.	Izomerų skaičius	Rotamazės $K_{I(app)}$ (μM)
114		4	2	NN
115		5		>20
116		5	2	0,96
117		5	2	0,084

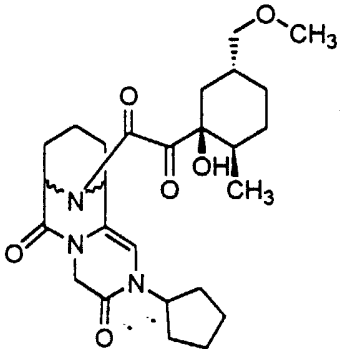
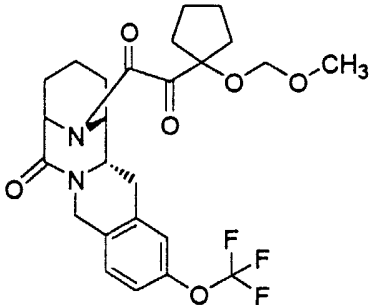
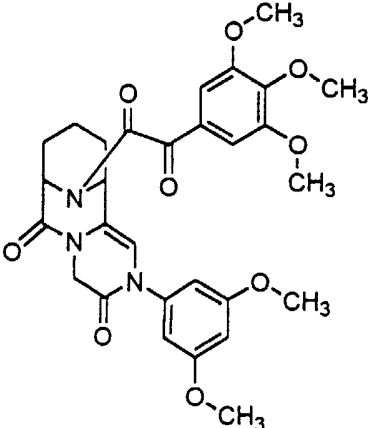
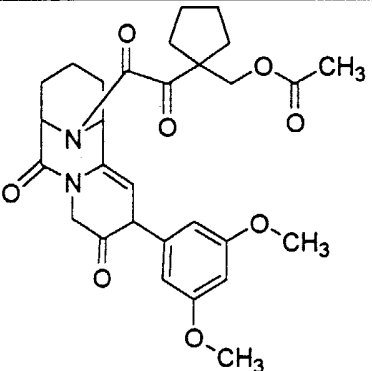
1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schemą Nr.	Izomerų skaičius	Rota- mazės $K_{(app)}$ (μM)
118		5	2	1
119		5		>40
120		1	2	2,5
121		5	2	0,78

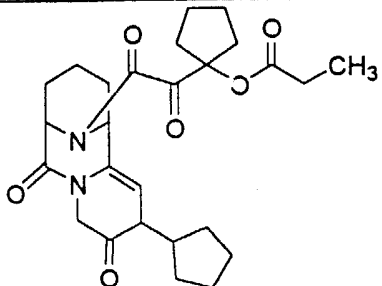
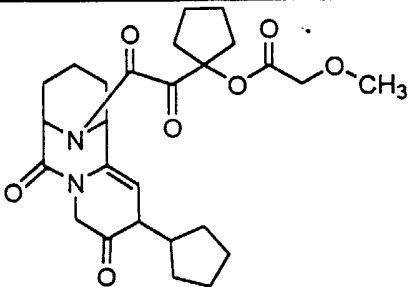
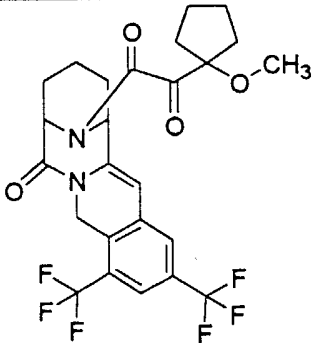
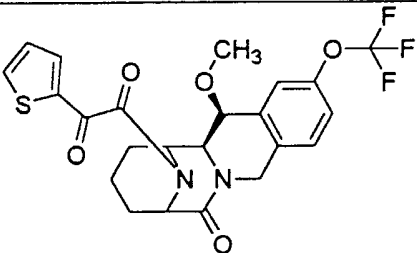
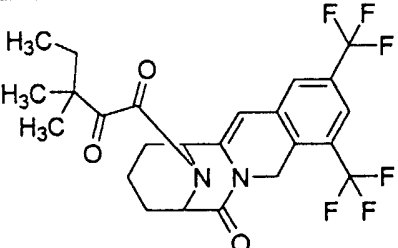
1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schemą Nr.	Izomerų skaičius	Rota- mazės $K_{I(app)}$ (μM)
122		5	2	0,15
123		5	2	1,2
124		5	2	0,38
125		4	2	0,85

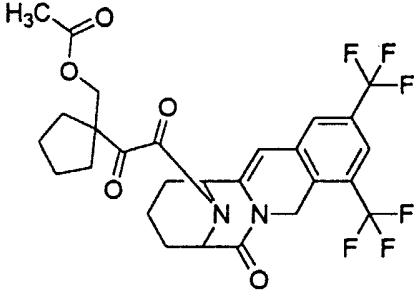
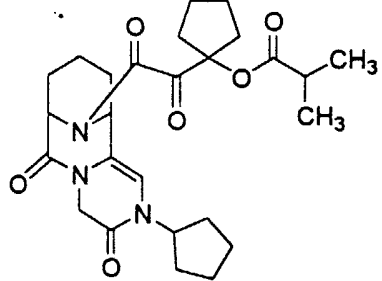
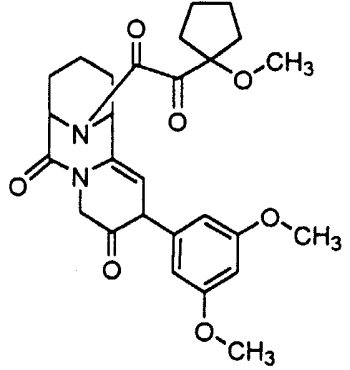
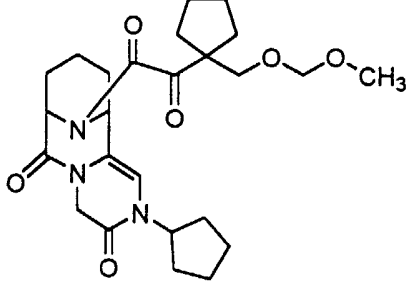
1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schema Nr.	Izomerų skaičius	Rotamazės $K_{i(app)}$ (μM)
126		4	2	5
127		4	2	2,6
128		4	2	2
129		4	2	0,37
130		4	2	10

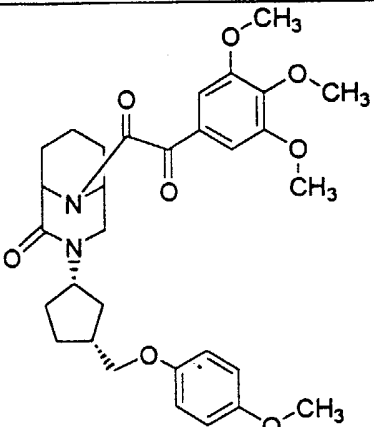
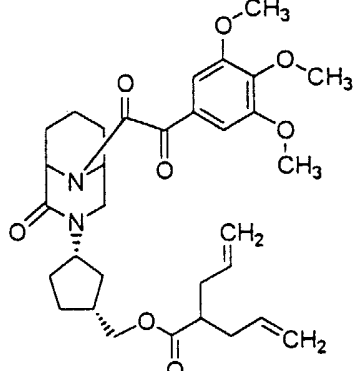
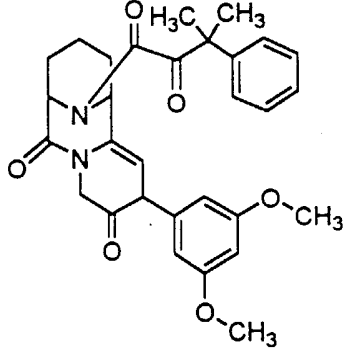
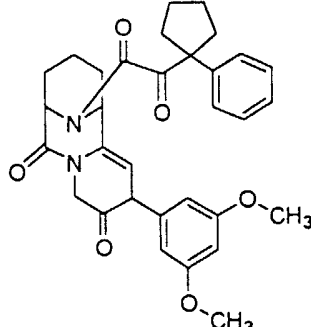
1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schemą Nr.	Izomerų skaičius	Rota- mazės $K_{l(app)}$ (μM)
131		4	2	NI
132		4	2	>20
133		4	2	3,9
134		4	2	10
135		5	2	1,4

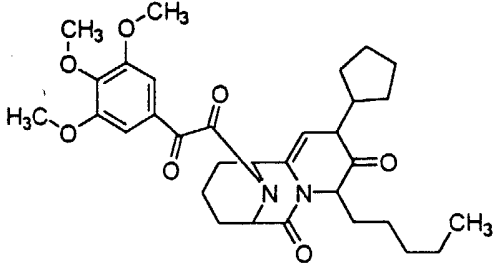
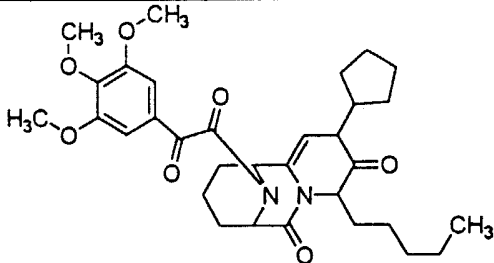
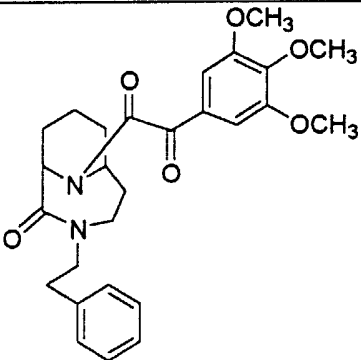
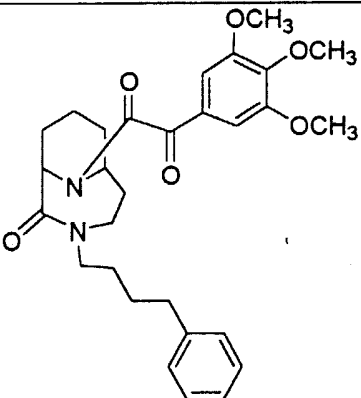
1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schema Nr.	Izomerų skaičius	Rotamazės $K_{(app)}$ (μM)
136		4		2,4
137		4		9,7
138		1	2	1,3
139		1	2	0,355

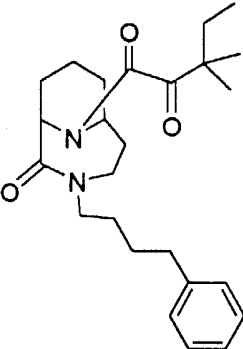
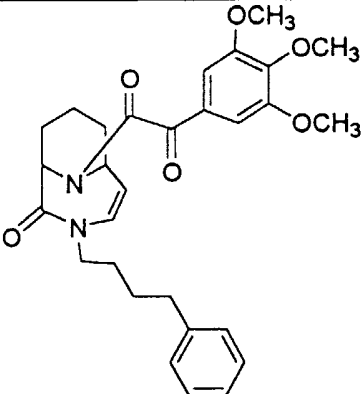
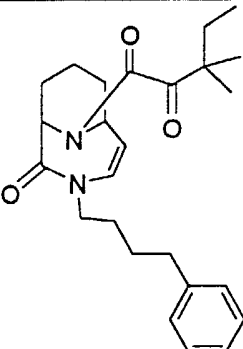
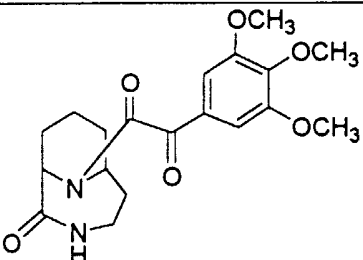
1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schemą Nr.	Izomerų skaičius	Rota- mazės $K_{l(app)}$ (μ M)
140		5	2	10
141		5		4
142		5	2	0,054
143		5	2	0,19

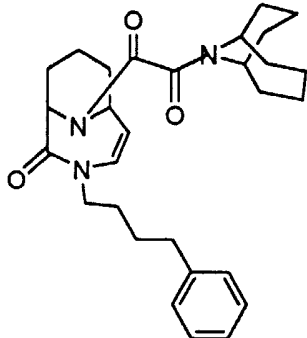
1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schemą Nr.	Izomerų skaičius	Rota- mazės $K_{l(app)}$ (μM)
144		5	2	1,2
145		5	2	1,7
146		4	2	>50
147		4	2	1,4
148		4	2	NI

1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schemą Nr.	Izomerų skaičius	Rota- mazės $K_{(app)}$ (μ M)
149		4	2	>50
150		5	2	1,5
151		5	2	0,53
152		5	2	2,8

1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schema Nr.	Izomerų skaičius	Rota- mazės $K_{i(app)}$ (μM)
153		1	2	0,52
154		1	2	0,244
155		5	2	1,2
156		5	2	1,5

1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schemą Nr.	Izomerų skaičius	Rotamazės $K_{i(app)}$ (μM)
157		5	2	1,6
158		5	2	0,776
159		6	1	0,76
160		6	1	0,239

1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schema Nr.	Izomerų skaičius	Rotamazės $K_{(app)}$ (μM)
161		6	1	5
162		7	1	0,347
163		6	1	0,381
164		6	1	3,3

1 lentelė				
Jung. Nr.	Molekulės struktūra	Pagaminta pagal schemą Nr.	Izomerų skaičius	Rota- mazės $K_{I(app)}$ (μ M)
165		6		8,6

Pastabos: NI – nėra inhibicijos, esant tiriamajai koncentracijai; NN - nenustatyta

FARMACINĖS KOMPOZICIJOS IR GYDYMAS

Šio išradimo FKBP inhibuojantys agentai, tokie kaip aukščiau duotuose pavyzdžiuose parodyti junginiai, gali būti naudojami žemiau aprašytoms farmacinėms kompozicijoms pagaminti.

[šio išradimo farmacinės kompozicijos įeina efektyvus aksono ataugimą stimuliuojančio (I-a) arba (I-b) formulės junginio kiekis ir inertinis, farmaciškai priimtinas nešiklis arba skiediklis. Farmacinėse kompozicijose taip pat gali būti dar ir neurotrofinio faktoriaus. Šios kompozicijos yra pagaminamos vienetinių įvairiems vartojimo būdams tinkančių dozuotų formų pavidalu.

Viename įgyvendinimo variante yra pateikiami nepeptidinių rotamazę inhibuojančių junginių efektyvūs kiekiai, kad būtų gaunama terapinė nauda dėl FKBP reguliavimo. Junginių "efektyvūs kiekiai" reiškia kiekius, kuriems esant yra bent jau reguliuojamas FKBP12 FKBP susijungimas. Junginiai gali būti vartojami provaisto forma, kuri, bendru atveju, yra skirta absorbcijos padidinimui ir *in vivo* yra suskaldoma, susidarant veikliajam komponentui. Efektyvūs kiekiai taip pat gali būti pasiekiama vartojant farmaciškai aktyvius junginio metabolitus (metabolinės konversijos produktus).

(I-a) arba (I-b) formulės junginiai yra vartojami tinkamomis dozuotomis formomis, pagamintomis sumaišant terapiškai efektyvų kiekį (t.y. kiekį, pakankamą norimam terapiniam efektui pasiekti per FKBP reguliavimą) (I-a) arba (I-b) formulės junginio (kaip veikliojo ingrediento) su standartiniais farmaciniais nešikliais arba skiedikliais pagal įprastas metodikas. Tokiomis metodikomis gali būti ingredientų sumaišymas, granuliavimas ir supresavimas arba ištirpinimas priklausomai nuo norimo gauti preparato.

Naudojamas farmacinis nešiklis gali būti tinkamos formos, pavyzdžiui, arba kietas, arba skystas. Kietų nešiklių pavyzdžiais yra laktozė, "baltoji žemė", sacharozė, talkas, želatina, agaras, pektinas, gumiarabikas, magnio stearatas, stearino rūgštis ir panašūs. Skystų nešiklių pavyzdžiais yra sirupas, žemės riešutų aliejus, alyvų aliejus, vanduo ir panašūs. Panašiu būdu, nešiklyje arba skiediklyje gali būti uždelstą išsiskyrimą duodančios žinomų medžiagų, kaip antai glicerilmonostearato arba glicerildistearato, vienų arba kartu su vašku, etilceliulioze, hidroksipropilmetilceliulioze, metilmetakrilatu arba panašiomis.

Gali būti naudojamos įvairios farmacinės formos. Pavyzdžiui, jeigu yra naudojamas kietas nešiklis, preparatas gali būti tabletuojamas, sudedamas į kietą želatinos kapsulę miltelių arba granulių forma arba suformuojamos įvairios tabletės arba pastilės. Kieto nešiklio kiekis gali kisti, bet pageidautina, kad jis būtų maždaug nuo 25 mg iki maždaug 1 g. Jeigu yra naudojamas skystas nešiklis, geriausia, kai preparatas yra sirupo, emulsijos, minkštos želatininės kapsulės, sterilaus injekcijoms skirto tirpalo arba suspensijos ampulėje arba buteliuke, arba nevandeninės skystos suspensijos formos.

Norint gauti stabilią vandenyje tirpią dozuotą formą, (I-a) arba (I-b) formulės junginio farmaciškai priimtina druska gali būti ištirpinama organinės arba neorganinės rūgšties vandeniniame tirpale, kaip antai 0,3 M gintaro rūgšties arba geriau citrinų rūgšties tirpale. Jeigu tirpios druskos formos gauti negalima, (I-a) arba (I-b) formulės junginys gali būti ištirpinamas tinkamame kotirpiklyje arba kotirpiklių derinyje. Tinkamų kotirpiklių pavyzdžiais yra alkoholis, propilenglikolis, polietilenglikolis 300, polisorbato 80, glicerolis ir panašūs, kurių koncentracijos gali būti nuo 0 iki 60 % bendro tūrio. Tinkamiausiame įgyvendinimo variante (I-a) arba (I-b) formulės veiklusis junginys yra ištirpinamas DMSO ir praskiedžiamas vandeniu. Kompozicijos

taip pat gali būti veikliojo ingrediento druskos tirpalo atitinkamame vandeniniame tirpiklyje, kaip antai vandenyje arba izotoniniame NaCl arba dekstrozės tirpale, formos.

Reikėtų suprasti, kad tikros tinkamiausios (I-a) ir (I-b) formulės junginių, naudojamų šio išradimo kompozicijose, dozės gali kisti priklausomai nuo konkretaus naudojamo komplekso, konkretaus įkomponuoto junginio, vartojimo būdo ir gydomos vietos, šeimininko ir ligos. Optimalias dozes duotam sąlygų rinkiniui gali parinkti specialistas, naudodamas įprastus dozės nustatymo testus, pvz. atsižvelgdamas į čia pateiktus eksperimentinius rezultatus. Peroralinio vartojimo atveju paprastai naudojama dienos dozė yra nuo maždaug 0,001 iki maždaug 1000 mg/kg kūno masės, gydymo kursas kartojant atitinkamais intervalais. Pradinė farmakokinetika žmonėms gali būti nustatyta iš žiurkių modelio, kaip aprašyta Gold et al., *Experimental Neurology*, 147:269-278 (1997).

Farmacinės kompozicijos, kuriose yra šio išradimo veikliųjų junginių, gali būti pagaminamos paprastai žinomais būdais, pvz., panaudojant įprasto sumaišymo, ištirpinimo, granuliavimo, dražė pagaminimo, sutrynimo į miltelius, emulgavimo, įkapsuliavimo, įterpimo arba liofilizavimo būdus. Farmacinės kompozicijos gali būti sukomponuotos įprastu būdu, naudojant vieną arba daugiau fiziologiškai priimtinių nešiklių, turinčių pagalbinių ir papildomų medžiagų, kurios palengvina veikliojo junginio pavertimą farmacijoje naudojamais preparatais. Savaime aišku, kad atitinkamos receptūros priklauso nuo pasirinkto vartojimo būdo.

Peroraliniam vartojimui junginiai gali būti nesunkiai paversti vaisto forma sumaišant veiklųjį junginį su specialistams žinomais farmaciškai priimtinais nešikliais. Tokie nešikliai leidžia šio išradimo junginius įkomponuoti į tabletes, piliules, dražė, kapsules, skysčius, gelius, sirupus, tirštas suspensijas, suspensijas ir pan., kurias gydomas pacientas turi sugerti. Peroralinio vartojimo farmaciniai preparatai gali būti gaunami, sumaišant veiklųjį junginį su kieta pagalbine medžiaga, jeigu reikia, sumalant gautą mišinį, mišinį paverčiant granulėmis, ir, jeigu norima, pridėjus tinkamų pagalbinių medžiagų, pagaminamos tablečių šerdys. Tinkamomis pagalbinėmis medžiagomis yra, pvz. užpildai, tokie kaip cukrūs, įskaitant laktozę, sacharozę, manitolį arba sorbitolį; ir celiuliozės preparatai, tokie kaip

kukurūzų krakmolą, kviečių krakmolą, ryžių krakmolą, bulvių krakmolą, želatiną, tragakanto dervą, metilceliuliozė, hidroksipropilmetilceliuliozė, natrio karboksimetilceliuliozė ir/arba polivinilpirolidonas (PVP). Jeigu norima, galima pridėti dezintegrantų, tokių kaip susiūtas polivinilpirolidonas, agaras arba alginato rūgštis arba jos druska, kaip antai natrio alginatas.

Dražė šerdys yra padengiamos tinkamomis dangomis. Šiam tikslui gali būti naudojami koncentruoti cukraus tirpalai, kuriuose gali būti gumiarabiko, polivinilpirolidono, Carbopol'o gelio, polietilenglikolio ir/arba titano dioksido, lakavimo tirpalai ir tinkami organiniai tirpikliai arba tirpiklių mišiniai. Į tablečių arba dražė dangas gali būti pridėta dažų arba pigmentų įvairių veikliojo junginio dozių identifikavimui arba charakterizavimui.

Į farmacinių preparatų formas, kurios gali būti vartojamos peroraliniu būdu, įeina iš želatinos padarytos sumaunamos kapsulės, o taip pat ir minkštos, iš želatinos ir plastifikatoriaus, tokio kaip glicerolis arba sorbitolis, padarytos užlydytos kapsulės. Sumaunamose kapsulėse gali būti veiklusis ingredientas mišinyje su užpildu, tokiu kaip laktozė, rišikliu, tokiu kaip krakmolai, ir/arba tepalais, tokiais kaip talkas arba magnio stearatas, ir, esant reikalui, stabilizatoriais. Minkštosiose kapsulėse veiklieji junginiai gali būti ištirpinti arba suspenduoti tinkamuose skysčiuose, tokiuose kaip riebaliniai aliejai, skystas parafinas arba skysti polietilenglikoliai. Be to, gali būti pridėta stabilizatorių. Visos peroralinio vartojimo vaistinės formos turėtų turėti tokiam vartojimui pritaikytas dozes. Žandinio vartojimo kompozicijos gali būti pagamintos tablečių arba piliulių formos įprastu būdu.

Šio išradimo peroralinės farmacinės kompozicijos pagaminimo pavyzdys yra toks: 100 mg (I-a) arba (I-b) formulės junginio sumaišoma su 750 mg laktozės ir mišinys sudedamas į peroralinio vartojimo dozuotą formą, tokią kaip kieta želatininė kapsulė, kuri yra tinkama peroraliniam vartojimui.

Vartojimui inhaliacijų būdu šio išradimo junginiai paprastai yra pateikiami aerosolinio purškimo iš vienodą slėgį palaikančių flakonų arba pulverizatorių forma, naudojant tinkamą propelentą, pvz. dichlordifluormetaną, trichlorfluormetaną, dichlortetrafluoretaną, anglies dioksidą arba kitas tinkamas dujas. Vienodą slėgį palaikančio aerosolio atveju dozė gali būti nustatyta įdedant vožtuvą, kad būtų paduodamas apibrėžtas kiekis. Kapsulės ir patronai iš, pavyzdžiui, želatinos, skirti naudoti inhaliatoriuje arba įpūtiklyje,

gali būti pagaminami įdedant junginio ir tinkamo miltelių pavidalo pagrindo, tokio kaip laktozė arba krakmolos, mišinį.

Junginiai gali būti sukomponuoti parenteriniam vartojimui injekcijų būdu, pvz. dozuotomis injekcijomis, arba nepertraukiamai infuzijai. Injekcijoms skirtos vaisto formos gali būti pateikiamos vienetinėmis dozėmis, pvz. ampulėmis, arba daugelį dozių turinčiuose kontaineriuose, pridėjus apsaugančios medžiagos. Kompozicijos gali būti suspensijų, tirpalų arba emulsijų alyvos tipo arba vandeniniuose tirpikliuose formos, ir jose gali būti formą palaikančių agentų, kaip antai suspenduojančių, stabilizuojančių ir/arba disperguojančių agentų.

Injekcijoms šio išradimo junginiai gali būti paruošiami vandeninių tirpalų pavidalu, geriausia fiziologiškai tinkamuose buferiuose, tokiuose kaip Hanks'o tirpalas, Ringerio tirpalas arba fiziologinis buferis su NaCl. Transmukoziniam vartojimui skirtose vaisto formose yra naudojamos įsiskverbimą užtikrinantys agentai, atitinkantys barjerą, per kurį turi prasiskverbti medžiaga, ir jie gali būti pasirinkti iš žinomų tokių agentų.

Į parenteriniam vartojimui skirtas vaisto formas įeina veikliojo junginio vandenyje tirpios formos vandeniniai tirpalai. Be to, gali būti pagamintos veikliojo junginio suspensijos kaip atitinkamos injekcinės suspensijos aliejuose. Tinkamais lipofiliniais tirpikliais arba skiedikliais tokioms vaisto formoms pagaminti yra riebaliniai aliejai, tokie kaip sezamo aliejus, arba sintetiniai riebalų rūgščių esteriai, tokie kaip etiloleatas arba trigliceridai, arba liposomos. Vandeninėse injekcijoms skirtose suspensijose gali būti medžiagų, kurios padidina suspensijos klampumą, tokių kaip natrio karboksimetilceliuliozė, sorbitolis arba dekstranas. Esant reikalui, suspensijose gali būti tinkamų stabilizatorių arba agentų, kurie padidina junginių tirpumą ir galimybę pagaminti labai koncentruotus tirpalus.

Šio išradimo parenterinė farmacinė kompozicija, tinkanti vartoti injekcijomis, gali būti pagaminama taip: 100 mg (I-a) arba (I-b) formulės junginio sumaišoma su 10 ml lipofilinio tirpiklio, tokio kaip riebalinis aliejus, ir mišinys sudedamas į dozuotą formą, tinkamą vartoti injekcijomis emulsijos pavidalu.

Kitu atveju, veiklusis ingredientas gali būti miltelių formoje, kuriuos prieš vartojimą reikia praskiesti tinkamu tirpikliu, pvz. steriliu pirogenų

neturinčiu vandeniu. Junginiai taip pat gali būti įdėti ir į rektalines kompozicijas, tokias kaip žvakutės arba sulaikymo klizmos, pvz. naudojant įprastus žvakučių pagrindus, kaip antai kakavos sviestą arba kitus gliceridus.

Apart anksčiau aprašytų vaisto formų, junginiai gali būti sukomponuoti depo preparatų pavidalu. Tokios ilgai veikiančios vaisto formos gali būti vartojamos implantuojant (pavyzdžiui, po oda arba į raumenis) arba kaip intraraumeninės injekcijos. Pavyzdžiui, junginiai gali būti sukomponuoti su tinkamomis polimerinėmis arba hidrofobinėmis medžiagomis (pavyzdžiui, kaip emulsijos priimtiname aliejuje) arba įkomponuoti į jonitines dervas, arba pagaminti jų sunkiai tirpstantys dariniai, pavyzdžiui, sunkiai tirpstanti druska.

Tinkamas farmacinis nešiklis išradimo hidrofobiniams junginiams yra kotirpiklių sistema, į kurią įeina benzilo alkoholis, nepolinė paviršinio aktyvumo medžiaga, besimaišantis su vandeniu organinis polimeras ir vandeninė fazė. Kotirpiklių sistema gali būti VPD kotirpiklių sistema (VPD yra 3 % masė/tūris benzilo alkoholio, 8 % masė/tūris nepolinės paviršinio aktyvumo medžiagos – polisorbato 80 ir 65 % masė/tūris polietilenglikolio 300, praskiesta iki reikiamo tūrio absoliučiu etanolium). VPD kotirpiklių sistema (VPD:5W) susideda iš VPD, praskiestos 1:1 5 % dekstroze vandens tirpale. Ši kotirpiklių sistema gerai tirpina hidrofobinius junginius, o pati turi mažą toksiškumą sistemškai vartojant. Suprantama, kad kotirpiklių sistemos proporcijos gali būti keičiamos nesugadinant jos tirpumo ir toksiškumo charakteristikų. Be to, gali būti keičiama kotirpiklių komponentų tapatybė: pavyzdžiui, vietoj polisorbato 80 gali būti naudojamos kitos mažai toksiškos paviršinio aktyvumo medžiagos; gali būti keičiamas polietilenglikolio frakcijos dydis; polietilenglikolį galima pakeisti kitais biologiškai priimtinais polimerais, pvz. polivinilpirolidonu; o dekstroze gali būti pakeista kitais cukrais arba polisacharidais.

Kitu atveju, hidrofobiniams farmaciniams junginiams gali būti naudojamos kitos įvedimo sistemos. Liposomos ir emulsijos yra gerai žinomi hidrofobinių vaistų įvedimo tirpiklių arba nešiklių pavyzdžiai. Taip pat gali būti naudojami kai kurie organiniai tirpikliai, kaip antai dimetilsulfoksidas, nors paprastai toksiškumo padidėjimo sąskaita. Be to, junginiai gali būti įvedami naudojant prolonguoto išskyrimo sistemą, tokią kaip kietų hidrofobinių polimerų, kuriuose yra vaisto, pusiau laidžias matricas. Buvo rastos įvairios prolonguoto išskyrimo medžiagos ir jas žino specialistai. Prolonguoto

išskyrimo kapsulės, priklausomai nuo jų cheminės prigimties, išskiria junginius per laikotarpį nuo kelių savačių iki daugiau nei 100 dienų. Priklausomai nuo terapinio reagento cheminės prigimties ir biologinio stabilumo gali būti naudojamos papildomos baltymo stabilizavimo strategijos.

Farmacinėse kompozicijose taip pat gali būti tinkamų kietos arba gelio fazės nešiklių arba pagalbinių medžiagų. Tokių nešiklių arba pagalbinių medžiagų pavyzdžiais yra kalcio karbonatas, kalcio fosfatas, įvairūs cukrai, krakmolai, celiuliozės dariniai, želatina ir polimerai, tokie kaip polietilenglikoliai.

Šioje srityje buvo identifikuota daug neurotrofinių faktorių ir bet kuris iš šių faktorių gali būti naudojamas šio išradimo kompozicijose. Čia naudojamas terminas "neurotrofinis faktorius" reiškia medžiagas, kurios gali stimuliuoti nervinio audinio augimą arba proliferaciją (išskyrus FKBP-rotamazę inhibuojančius šio išradimo junginius), pvz., nervų augimo faktorius (NGF), insulino augimo faktorius (IGF-1) ir jo aktyvūs sutrumpinti dariniai (gIGF-1), rūgštinis ir bazinis fibroblastų augimo faktorius (atitinkamai aFGF ir bFGF), iš trombocitų išvestas augimo faktorius (PDGF), iš smegenų išvesti neurotrofiniai faktoriai (BDNF), ciliariniai neurotrofiniai faktoriai (CNTF), iš neuroglijų ląstelių linijos išvestas neurotrofinis faktorius (GDNF), neurotrofinas-3 (NT-3) ir neurotrofinas 4/5 (NT-4/5). Farmacinėse kompozicijose, apart vieno arba daugiau šio išradimo agentų, kaip veikieji ingredientai gali būti vienas arba daugiau tokių neurotrofinių faktorių. Tinkamiausias naudoti šio išradimo kompozicijose neurotrofinis faktorius yra NGF.

Kitais farmaciškai priimtinių šio išradimo kompozicijų komponentais gali būti benzilo alkoholis arba kitos tinkamos apsaugančios medžiagos, absorbcijos promotoriai bioprieinamumui padidinti, fluorinti angliavandeniliai ir/arba kiti įprasti soliubilizuojantys arba disperguojantys agentai.

Farmacinės kompozicijos turi bendrą kiekį veikliojo ingrediento(u), kurio pakanka laukiamam terapiniam efektui pasiekti. Konkrečiau, farmacinės kompozicijos turi terapiškai efektyvų kiekį (t.y. kiekį, kuris yra efektyvus apsaugoti nuo ligos arba būklės, kurioje tarpininkauja FKBP, simptomų atsiradimo, arba palengvina esamus simptomus) šio išradimo FKBP inhibuojančio agento. Bendras šio išradimo FKBP inhibuojančio agento ir bet

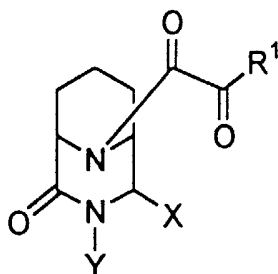
kurio iš galimų neurotrofinių faktorių, kiekis, kuris gali būti sumaišytas su nešikliais, pagaminant dozuotą formą, keisis priklausomai nuo gydomo šeimininko ir konkretaus vartojimo būdo. Pageidautina, kad šio išradimo kompozicijose būtų ir FKBP inhibuojančio agento, ir neurotrofinio faktoriaus, kur FKBP inhibuojantis agentas didina neurotrofinio faktoriaus aktyvumą, sustiprindamas aksono ataugimo stimuliavimą. Geriau, kai neurotrofinio faktoriaus kiekis tokiose kompozicijose yra mažesnis nei kiekis, kurio reikia monoterapijoje, naudojančioje tik faktorių. Geriausia, kai kompozicijos yra sukomponuotos taip, kad šią kompoziciją gaunančiam pacientui yra skiriama nuo 0,01 iki 100 mg/kg kūno svorio per dieną FKBP inhibuojančio agento dozė ir nuo 0,01 iki 100 µg/kg kūno svorio per dieną neurotrofinio faktoriaus dozė.

Šio išradimo farmacinės kompozicijos gali būti naudojamos norint inhibuoti FK-506 rišančio baltymo rotamazinį fermentinį aktyvumą, skiriant šią kompoziciją pacientui. Išradimo junginiai taip pat gali būti naudojami aksonų augimui nervinėse ląstelėse stimuliuoti, nervų regeneracijai stimuliuoti arba neuronų regeneracijai skatinti. Geriau, kai į kompozicijas įeina ir neurotrofinis faktorius.

Nors šis išradimas yra pailiuustruotas remiantis konkrečiais ir tinkamiausiais įgyvendinimo variantais, specialistai turėtų pripažinti, pvz. per paprastą eksperimentavimą ir išradimo panaudojimą, kad gali būti padaryta pakeitimų ir modifikacijų. Pavyzdžiui, specialistai turėtų pripažinti, kad gali būti padaryti nedideli pakeitimai arba įvesti kiti pakaitai (I-a) ir (I-b) formulės junginiuose, daug nepabloginant jų efektyvumo farmacinėse kompozicijose. Taigi neturi būti laikoma, kad išradimas yra apribotas aukščiau duotu aprašymu, bet jį nusako pridedama apibrėžtis ir jos ekvivalentai.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kurio formulė:



kurioje:

R^1 yra: vandenilis, arilo grupė, neturinti pakaitų arba turinti vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksilo, NO_2 , CF_3 , C_1-C_6 alkilo, C_2-C_6 alkenilo, C_1-C_4 alkiloksigrupės, C_2-C_4 aleniloksigrupės, benziloksigrupės, fenoksigrupės, aminogrupės ir fenilo; alkilo arba alkenilo grupė, neturinti pakaitų arba turinti vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš C_1-C_4 alkilo, C_2-C_4 alkenilo, C_4-C_6 cikloalkenilo ir hidroksilo; C_3-C_8 cikloalkilo arba C_5-C_7 cikloalkenilo grupė, neturinti pakaitų arba turinti vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš C_1-C_4 alkilo, C_2-C_4 alkenilo, C_1-C_4 alkiloksigrupės ir hidroksilo; arba $C(R^{11})(R^{12})(R^{13})$, kur R^{11} ir R^{12} nepriklausomai vienas nuo kito yra žemesnysis alkilas, arba R^{11} ir R^{12} kartu su atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro cikloalkilą, o R^{13} yra H, OH, žemesnysis alkilas, arilas arba $(CH_2)_n-O-W^1$, kur n yra 0, 1, 2 arba 3, o W^1 yra R^2 arba $C(O)R^2$, kur R^2 yra C_1-C_3 alkilas, neturintis pakaitų, arba kaip pakaitus turintis vieną arba dvi metoksigrupes;

X yra vandenilis, cianogrupė, C_1-C_2 alkiloksigrupė, dimetoksimetilas arba $=O$; ir

Y yra: vandenilis, alkilo, alkenilo arba cikloalkilo grupė, neturinti pakaitų arba turinti vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš alkilo, arilo, alkoksigrupės, hidroksialkilo, ariloksigrupės, alkeniloksigrupės ir hidroksigrupės, neturinčios pakaitų arba turinčios vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš hidroksilo, C_1-C_6 alkilo, C_2-C_6 alkenilo, C_1-C_4 alkiloksigrupės, C_2-C_4

aleniloksigrupės, benziloksigrupės, fenoksigrupės ir fenilo; arba $(\text{CH}_2)_p\text{-O-W}^2$ arba $(\text{CH}_2)_p\text{-N-W}^2$, kur p yra 0, 1 arba 2, o W^2 yra R^3 arba $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, kur R^3 yra alkilo, alkenilo arba arilo grupė, neturinti pakaitų arba turinti vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš alkilo, arilo ir alkoksigrupės;

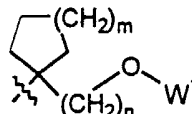
arba X ir Y, kartu su žiedo anglies atomu ir azoto heteroatomu, prie kurių jie yra atitinkamai prijungti, sudaro 5-7-narį sotų arba nesotų heterociklinį žiedą, neturintį pakaitų arba turintį vieną arba daugiau pakaitų J, K ir L; kur J, K ir L reiškia pakaitus, nepriklausomai pasirinktus iš grupės, susidedančios iš deguonies, $\text{C}_3\text{-C}_5$ cikloalkilo ir $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkilo grupių, kuriose nėra pakaitų arba yra vienas arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš $\text{C}_3\text{-C}_5$ cikloalkilo, metoksigrupės, metoksifenilo ir dimetoksifenilo; arba kur J ir K kartu sudaro fenilo žiedą, neturintį pakaitų arba turintį vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš metoksigrupės, trifluormetilo, trifluormetoksigrupės ir pakaitų, prijungtų prie fenilo žiedo per deguonį, azotą, anglį arba sierą ir nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksilo, NO_2 , CF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenilo, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkiloksigrupės, $\text{C}_2\text{-C}_4$ alkeniloksigrupės, benziloksigrupės, fenoksigrupės, aminogrupės ir fenilo; arba šio junginio farmaciškai priimtinas darinys.

2. Junginys arba farmaciškai priimtinas darinys pagal 1 punktą, kuriame R^1 yra arilas, neturintis pakaitų arba turintis vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksilo, NO_2 , CF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenilo, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkiloksigrupės, $\text{C}_2\text{-C}_4$ aleniloksigrupės, benziloksigrupės, fenoksigrupės, aminogrupės ir fenilo.

3. Junginys arba farmaciškai priimtinas darinys pagal 1 punktą, kuriame R^1 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš adamantilo, naftilo, indolilo, furilo, tienilo, piridilo ir fenilo, ir fenile yra nuo vieno iki trijų pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksilo, NO_2 , CF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenilo, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkiloksigrupės, $\text{C}_2\text{-C}_4$ aleniloksigrupės, benziloksigrupės, fenoksigrupės, aminogrupės ir fenilo.

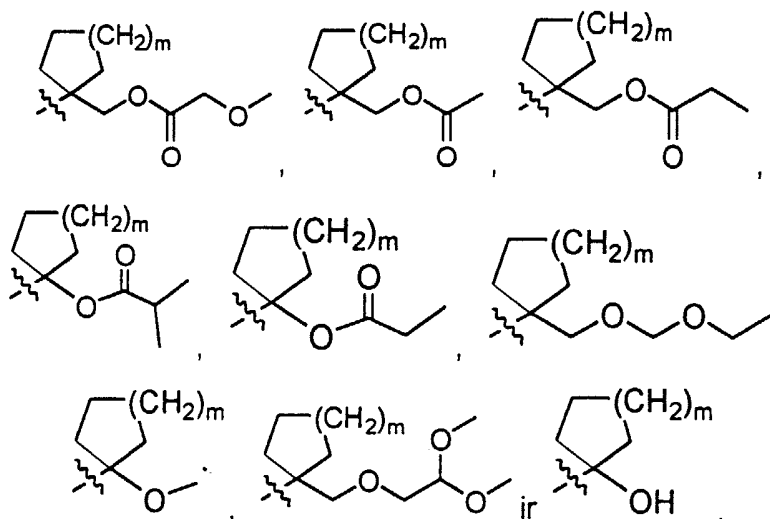
4. Junginys arba farmaciškai priimtinas darinys pagal 3 punktą, kuriame R^1 yra 3,4,5-trimetoksifenilas.

5. Junginys arba farmaciškai priimtinas darinys pagal 1 punktą,

kuriame R^1 yra , kur m yra 1 arba 2, n yra 0, 1 arba 2, o W^1 yra toks, kaip apibūdinta 1 punkte.

6. Junginys arba farmaciškai priimtinas darinys pagal 1 punktą, kuriame R^1 yra $C(R^{11})(R^{12})(R^{13})$, kur R^{11} ir R^{12} kartu su atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro ciklopentilą arba cikloheksilą; o R^{13} yra pasirinktas iš H, OH, žemesniojo alkilo, arilo ir $(CH_2)_n-O-W^1$, kur n yra 0, 1, 2 arba 3, o W^1 yra R^2 arba $C(O)R^2$, kur R^2 yra C_1 - C_3 alkilas, neturintis pakaitų arba kaip pakaitus turintis vieną arba dvi metoksigrupes.

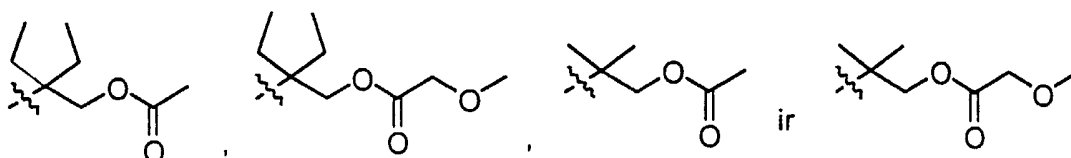
7. Junginys arba farmaciškai priimtinas darinys pagal 6 punktą, kuriame R^1 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:



kur m yra 1 arba 2.

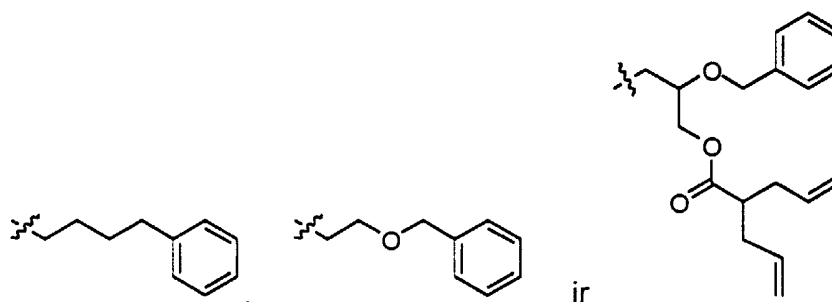
8. Junginys arba farmaciškai priimtinas darinys pagal 1 punktą, kuriame R^1 yra $C(R^{11})(R^{12})(R^{13})$, kur R^{11} ir R^{12} nepriklausomai vienas nuo kito yra metilas arba etilas; o R^{13} yra H, OH, žemesnysis alkilas, arilas arba $(CH_2)_n-O-W^1$, kur n yra 0, 1, 2 arba 3, o W^1 yra R^2 arba $C(O)R^2$, kur R^2 yra C_1 - C_3 alkilas, neturintis pakaitų arba kuriame kaip pakaitai yra viena arba dvi metoksigrupes.

9. Junginys arba farmaciškai priimtinas darinys pagal 1 punktą, kuriame R^1 yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:



10. Junginys arba farmaciškai priimtinas darinys pagal 1 punktą, kuriame Y yra alkilas, turintis vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš alkilo, arilo, alkoksigrupės, hidroksialkilo, ariloksigrupės, alkeniloksigrupės, hidroksilo, $(\text{CH}_2)_p\text{-O-W}^2$ ir $(\text{CH}_2)_p\text{-N-W}^2$, kur p yra 0, 1 arba 2, o W^2 yra R^3 arba $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, kur R^3 yra alkilas, alkenilas, aril-alkilas arba arilas, neturintis pakaitų arba turintis vieną arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš grupės, susidedančios iš alkilo, arilo ir alkoksigrupės.

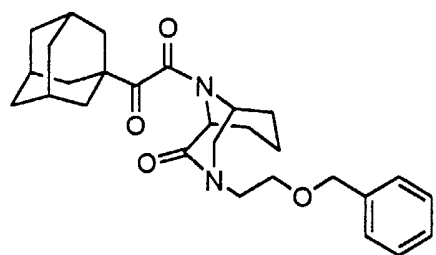
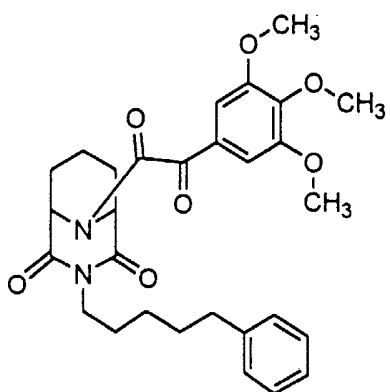
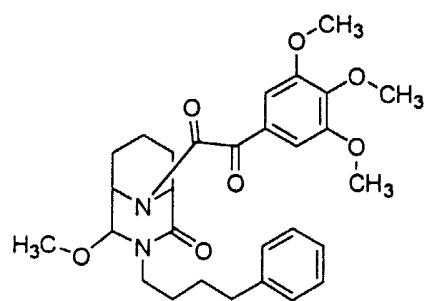
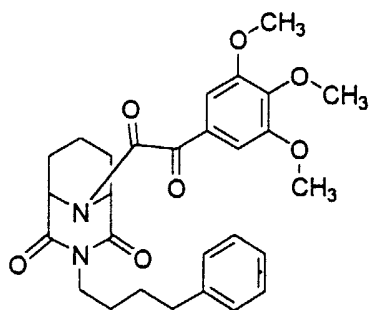
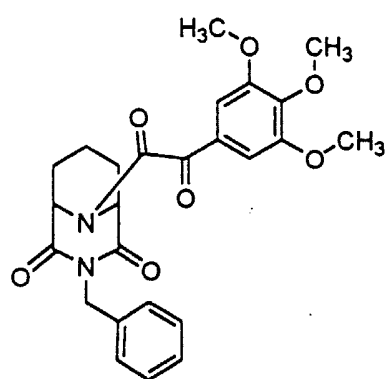
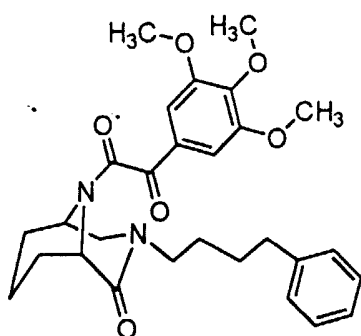
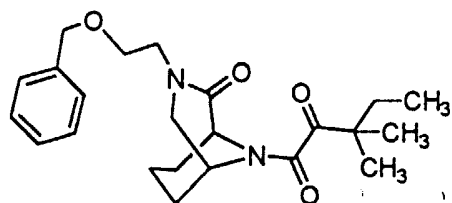
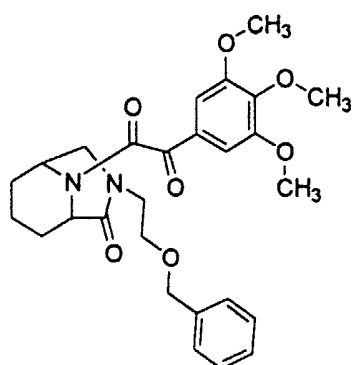
11. Junginys arba farmaciškai priimtinas darinys pagal 10 punktą, kuriame Y yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:

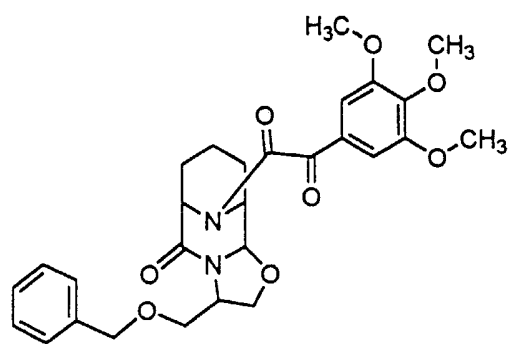
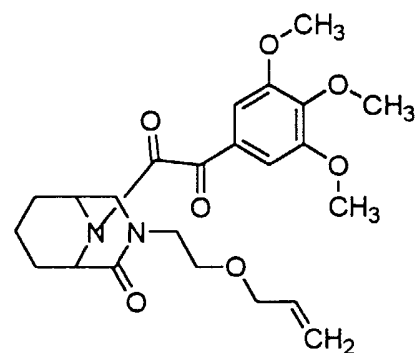
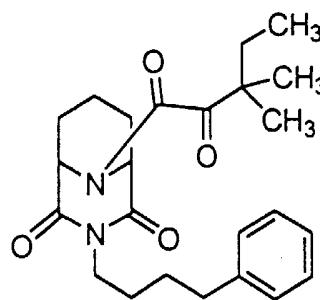
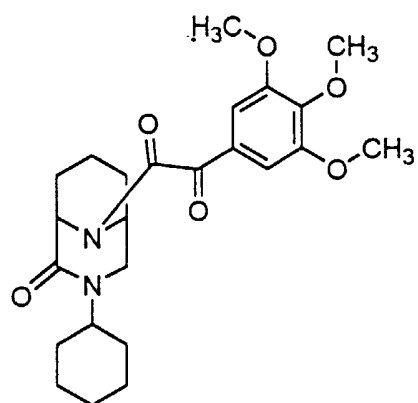
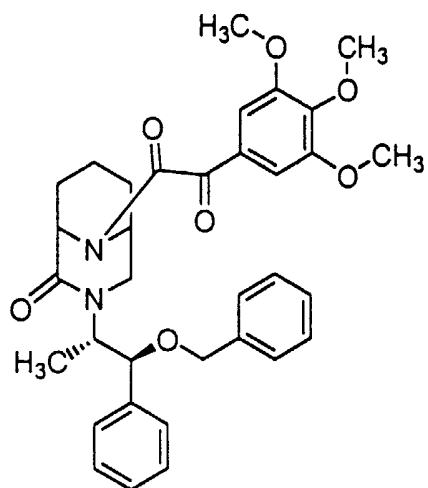
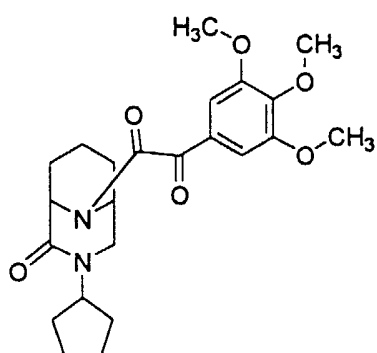


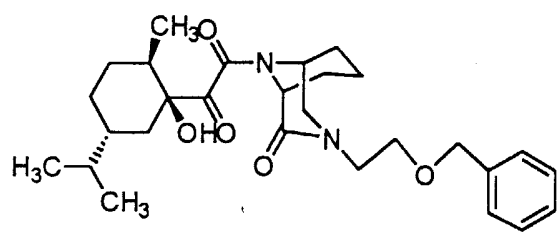
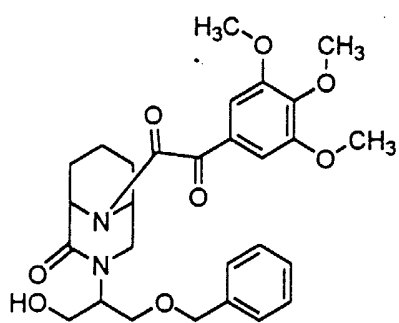
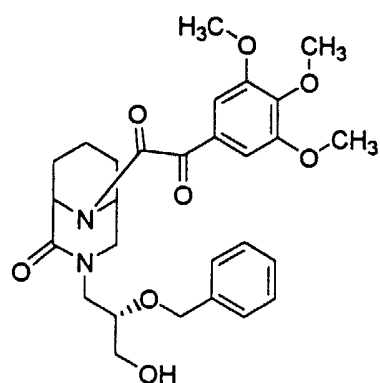
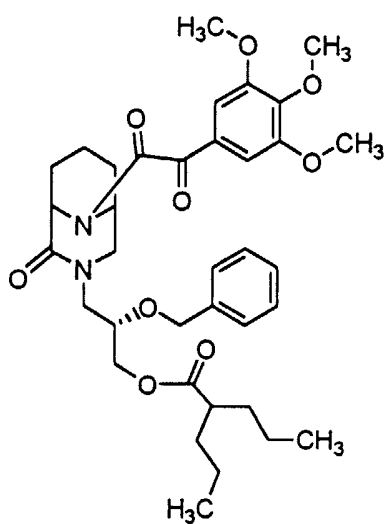
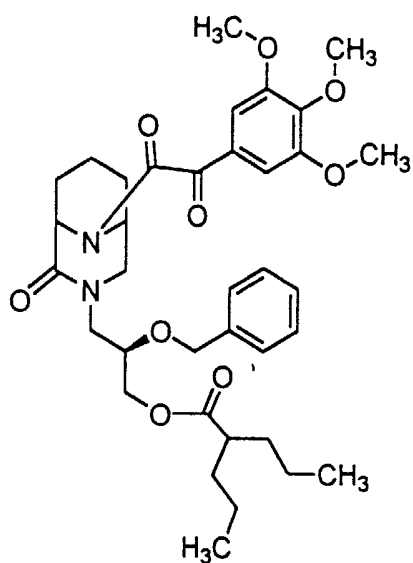
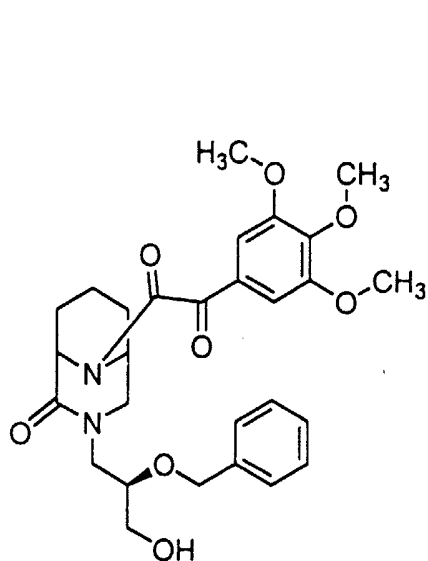
12. Junginys arba farmaciškai priimtinas darinys pagal 1 punktą, kuriame X ir Y, kartu su žiedo anglies atomu ir azoto heteroatomu, prie kurių jie yra atitinkamai prijungti, sudaro neturintį pakaitų arba turintį pakaitų 5-7-narį sotų arba nesotų heterociklinį žiedą, kuriame, apart minėto azoto heteroatomo, gali būti dar vienas heteroatomas, pasirinktas iš grupės, susidedančios iš O ir N.

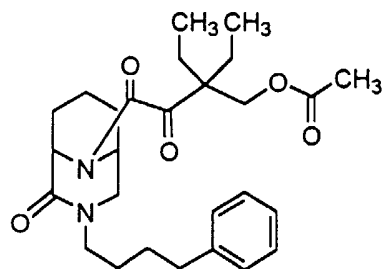
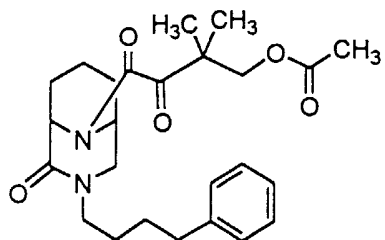
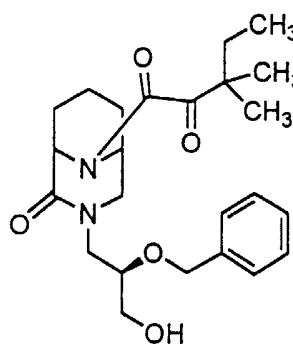
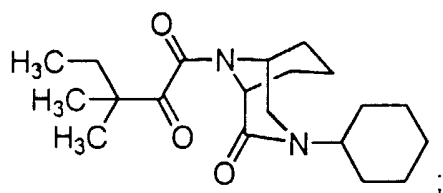
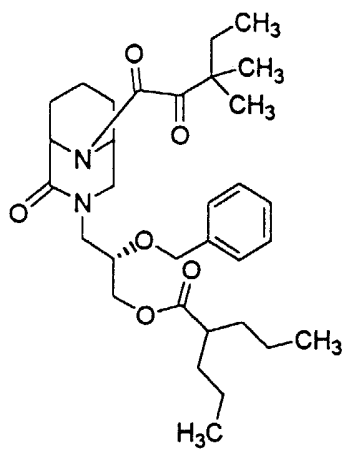
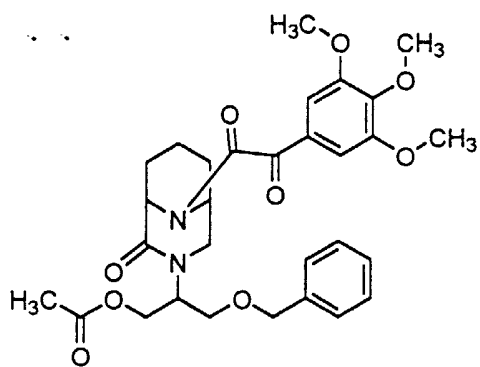
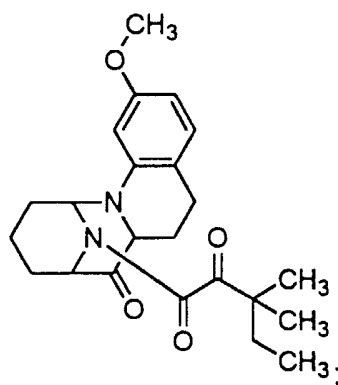
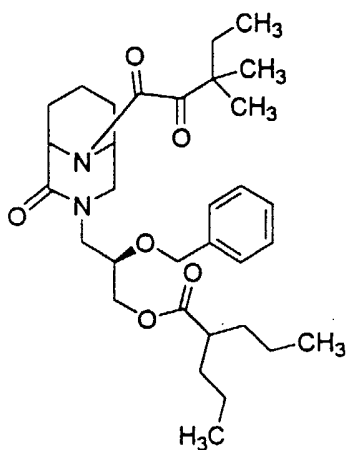
13. Junginys arba farmaciškai priimtinas darinys pagal 12 punktą, kuriame minėtas 5-7-naris sotus arba nesotus heterociklinis žiedas yra pasirinktas iš piperidino ir piperazino.

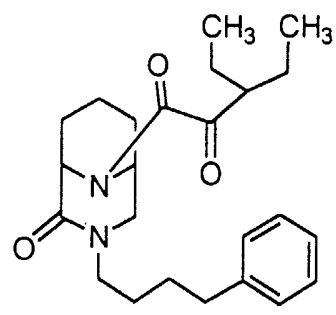
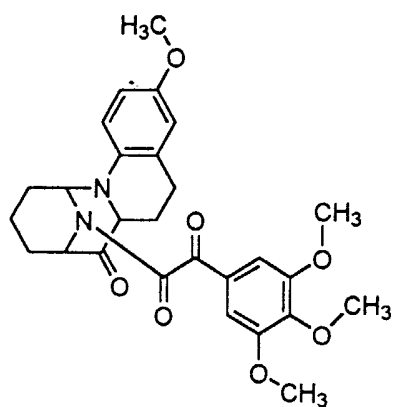
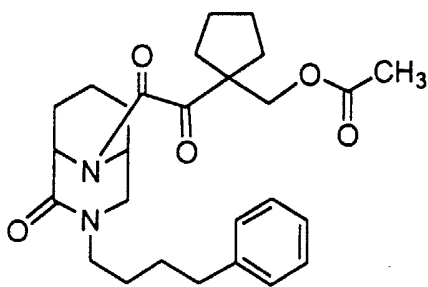
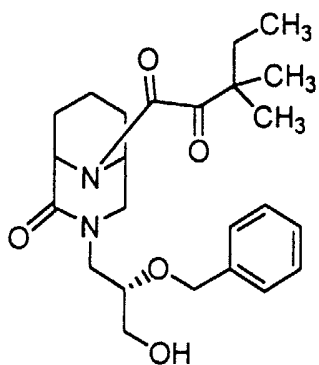
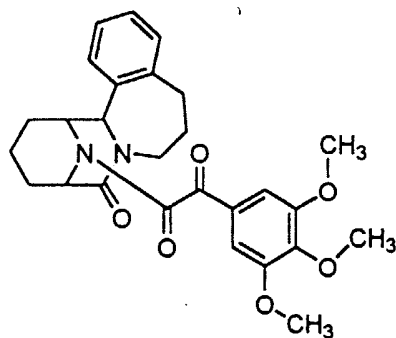
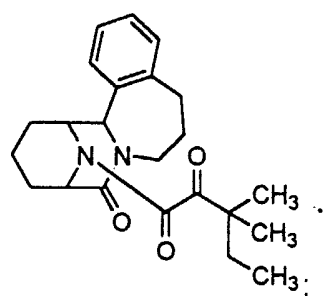
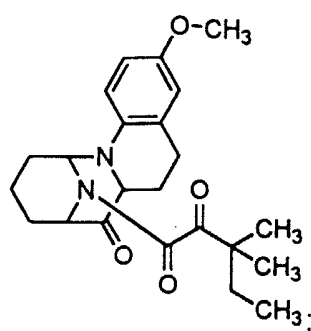
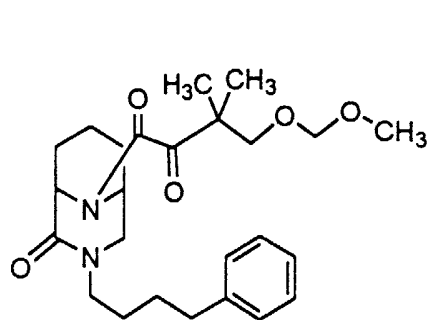
14. Junginys arba farmaciškai priimtinas darinys pagal 1 punktą, kur šis junginys yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:

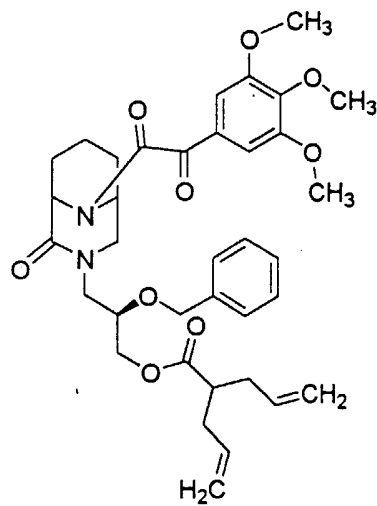
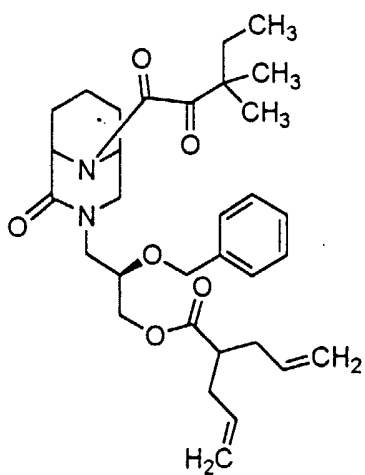
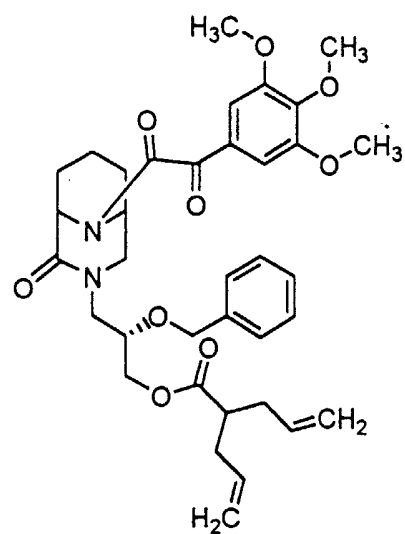
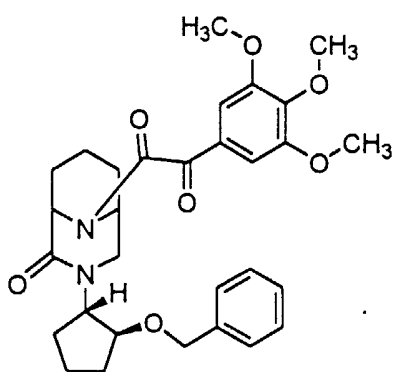
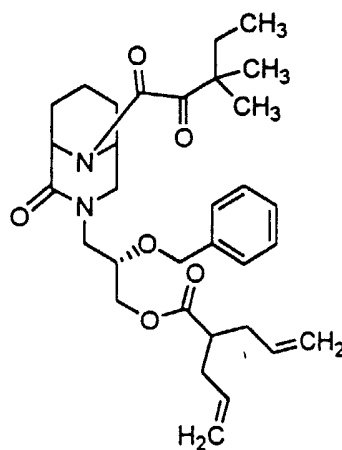
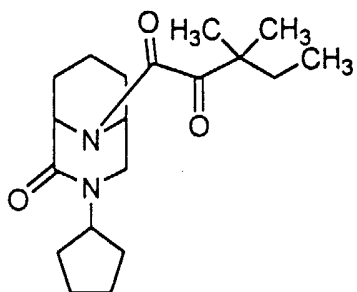


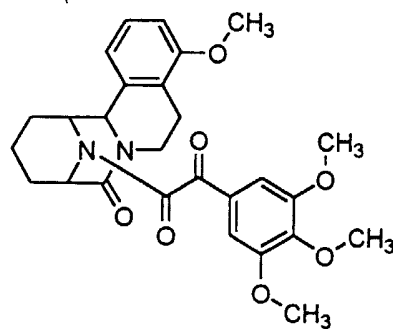
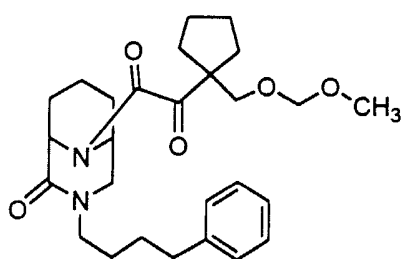
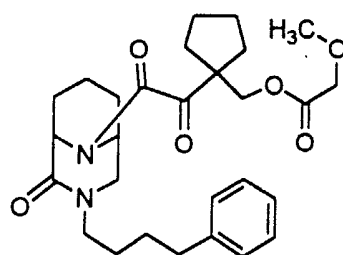
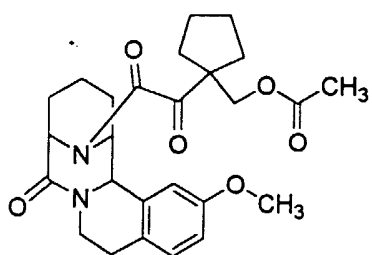
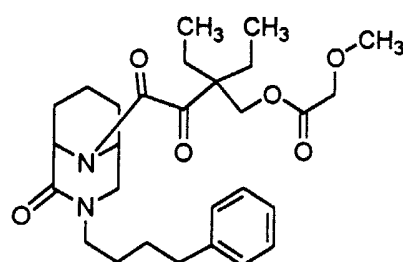
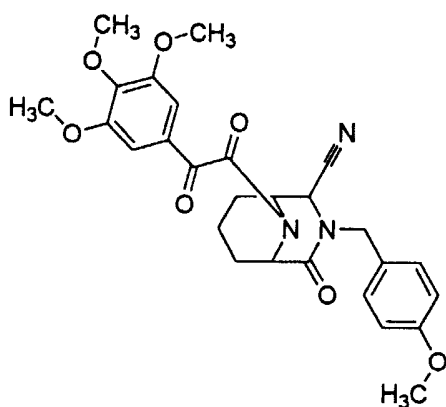
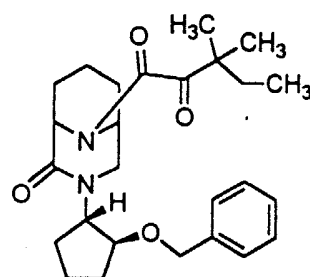
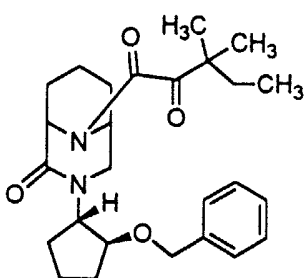
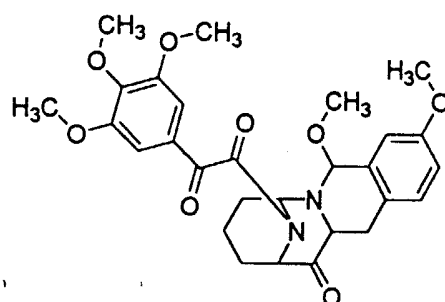
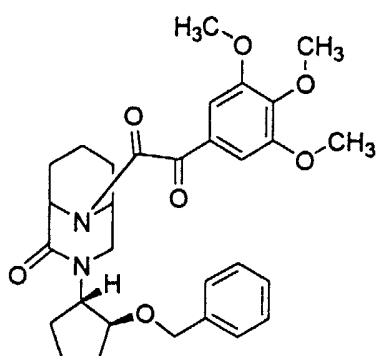


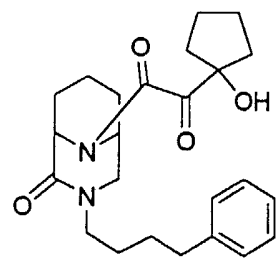
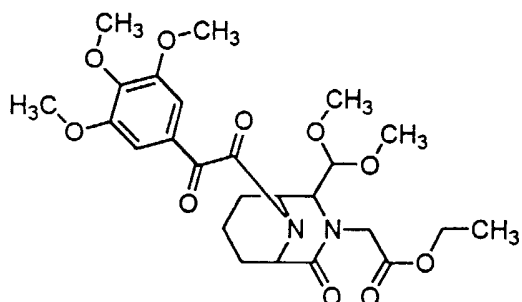
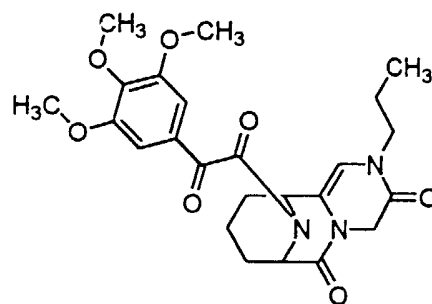
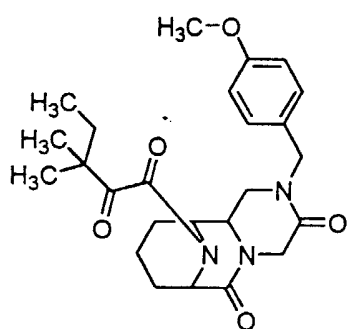
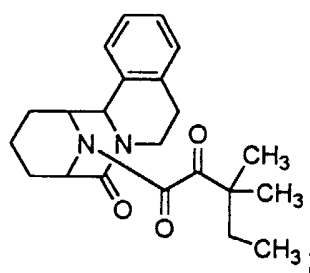
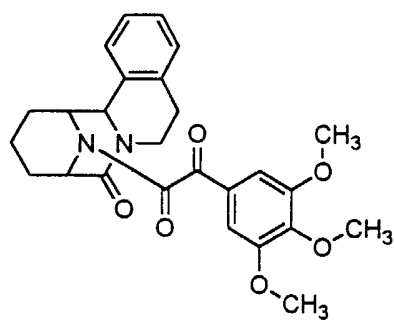
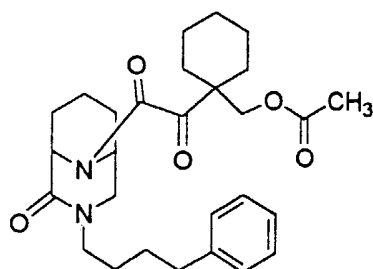
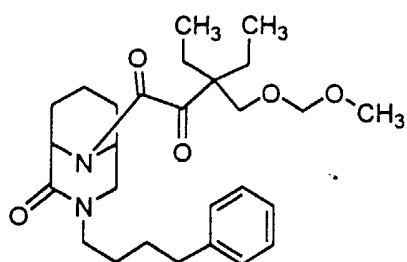
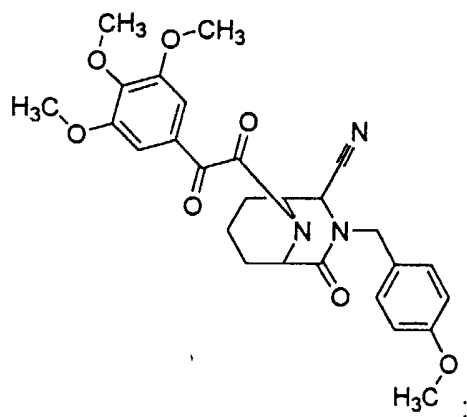
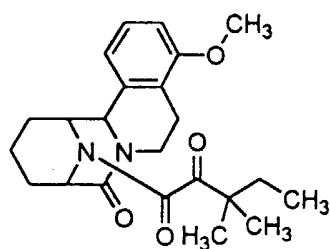


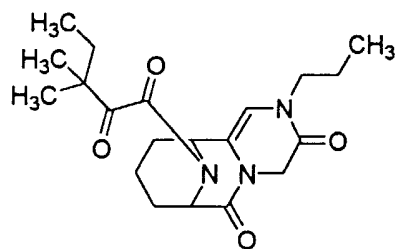
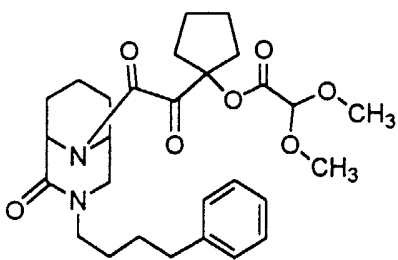
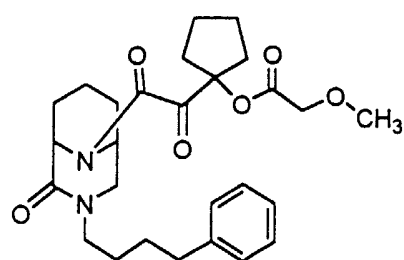
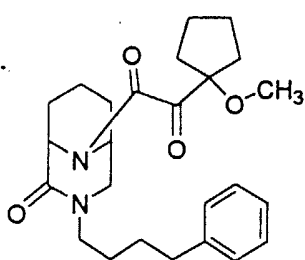
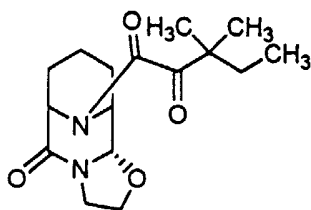
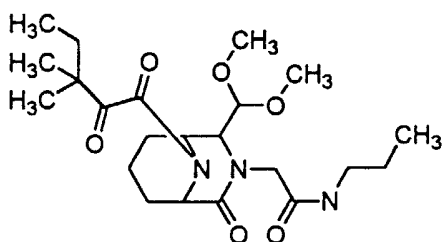
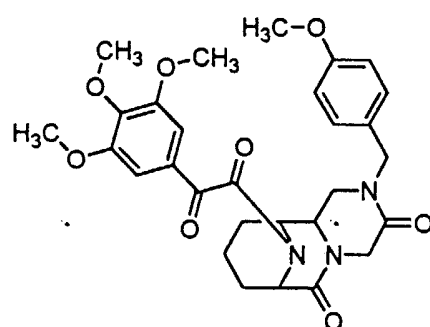
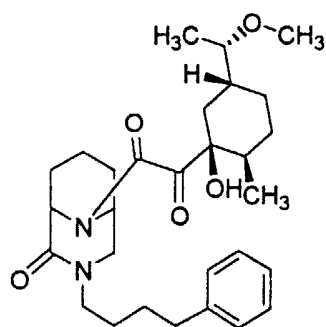
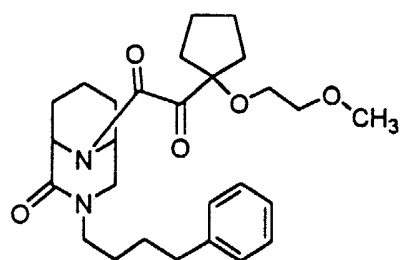
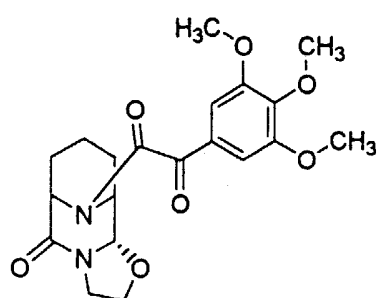


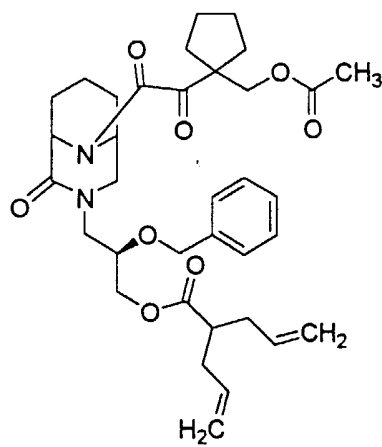
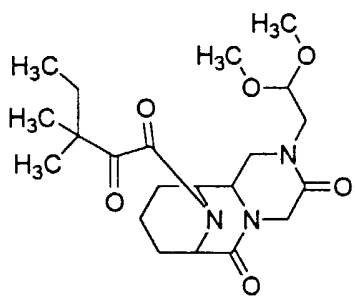
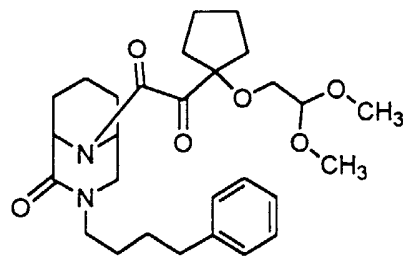
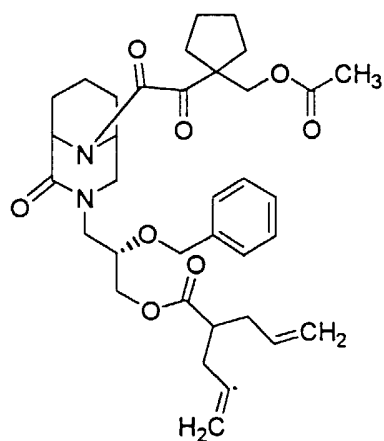
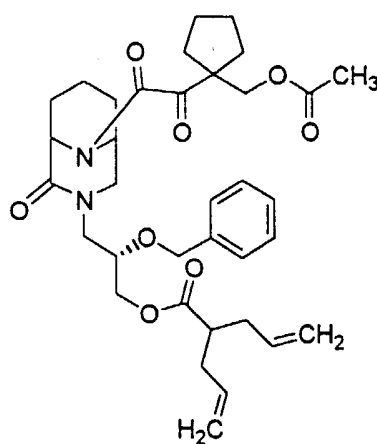
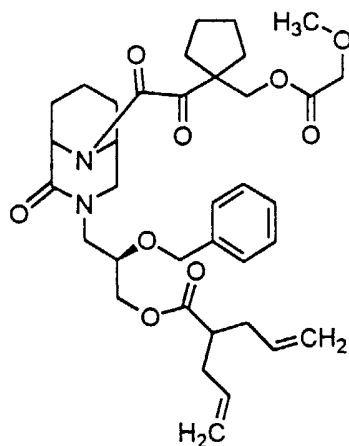
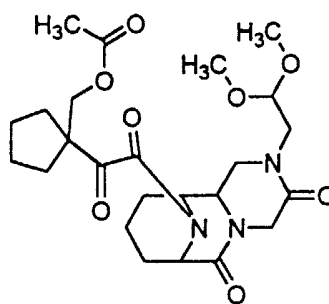
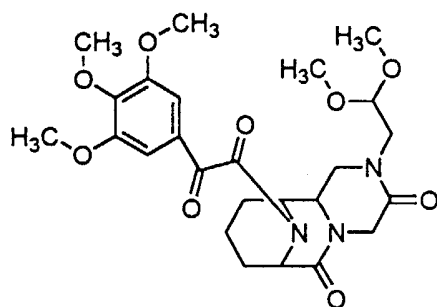


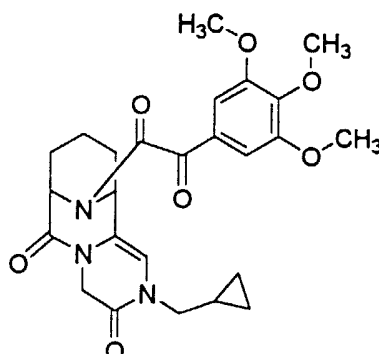
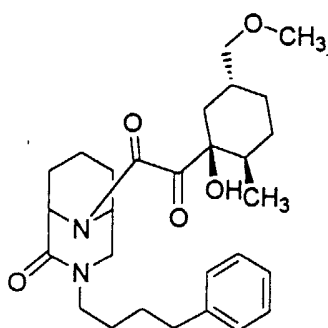
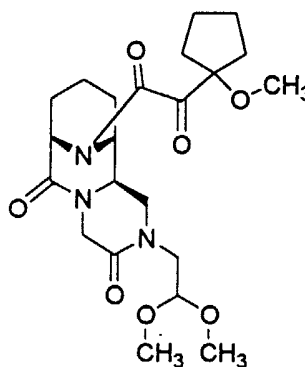
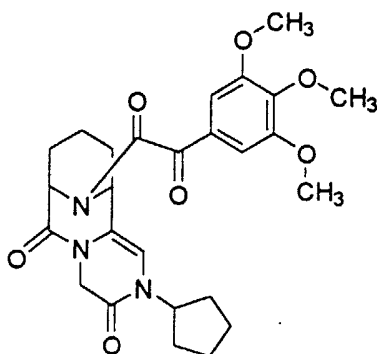
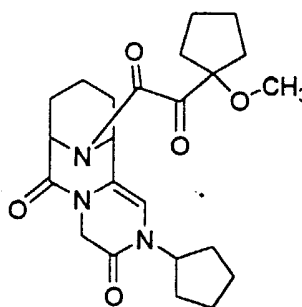
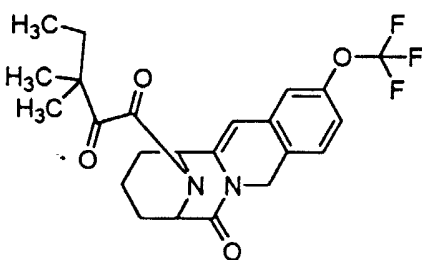
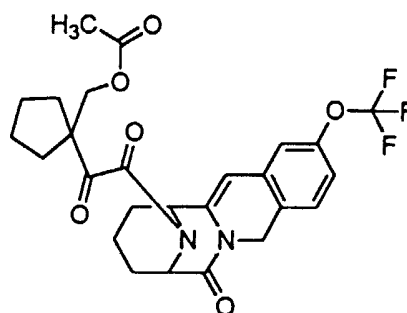
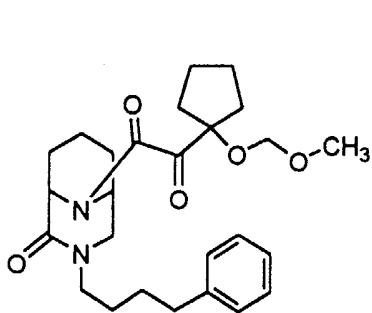


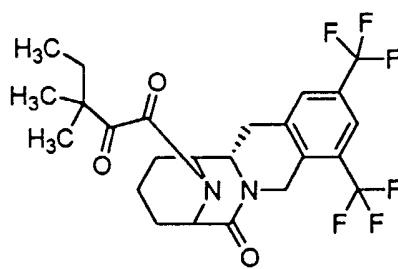
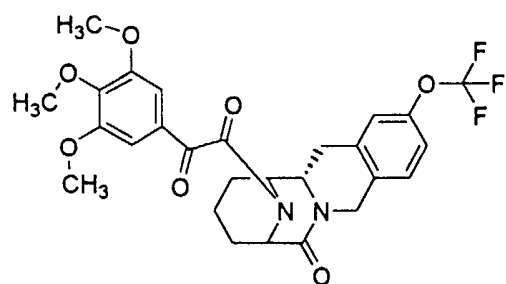
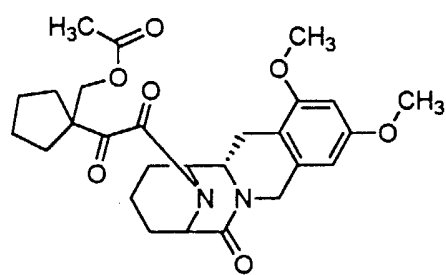
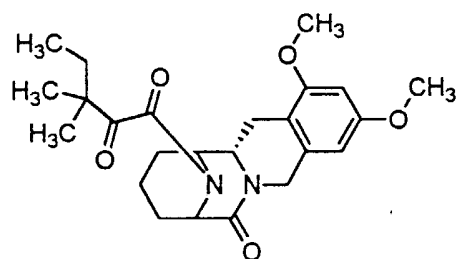
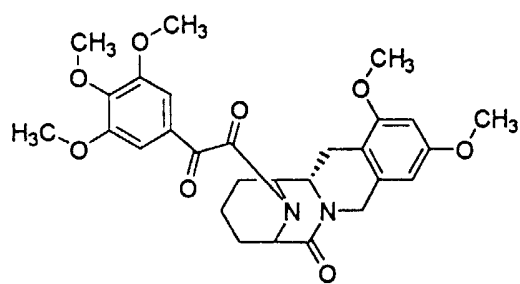
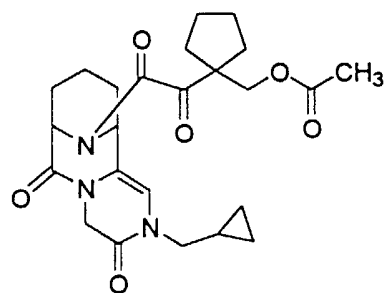
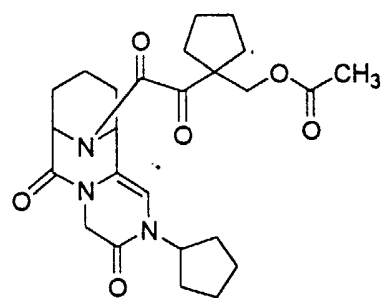
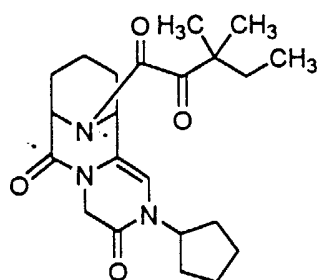
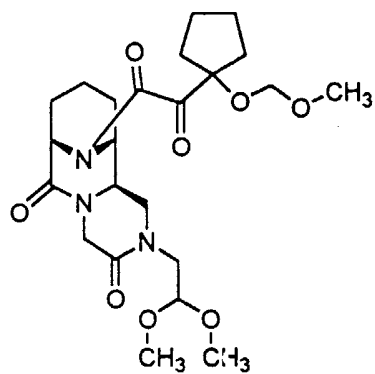
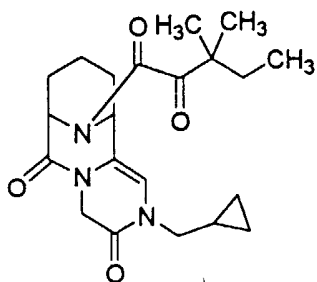


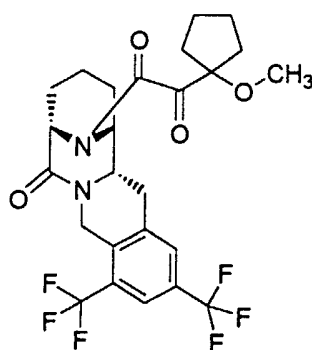
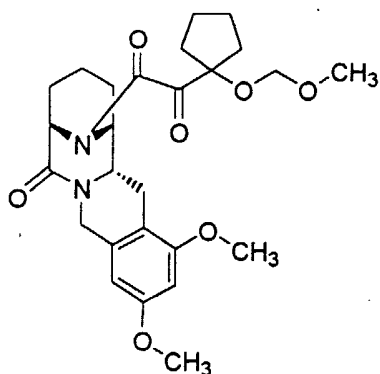
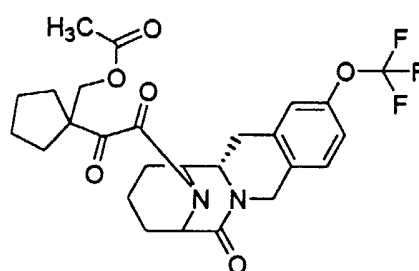
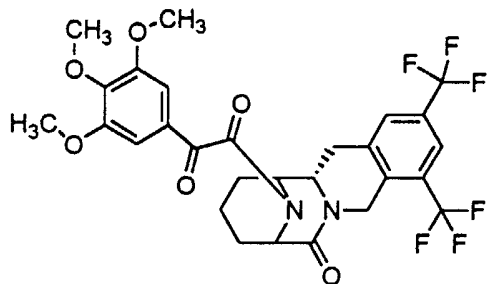
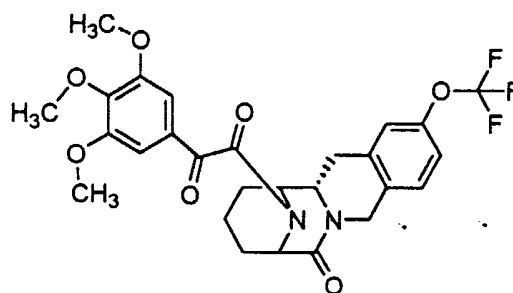
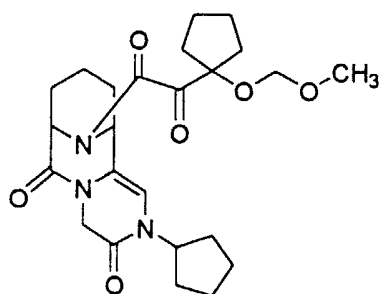
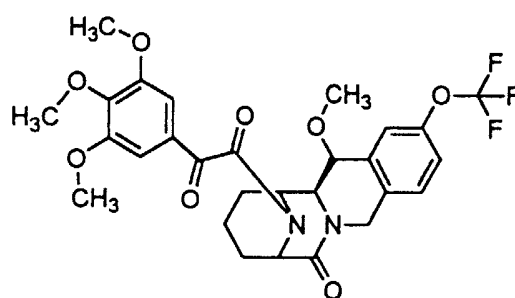
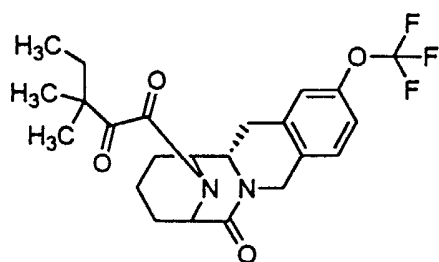


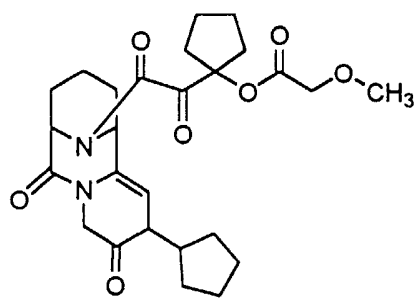
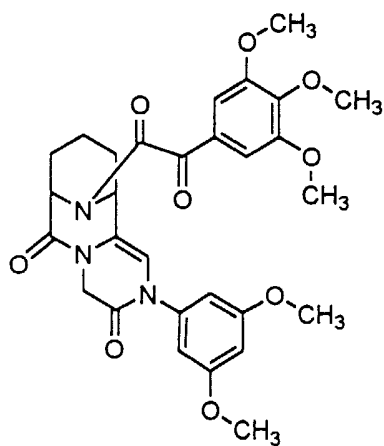
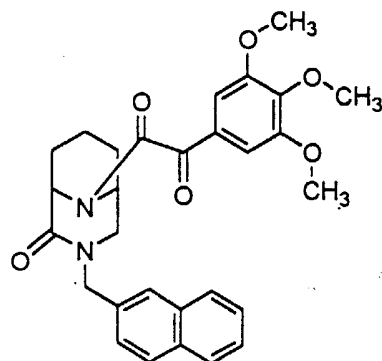
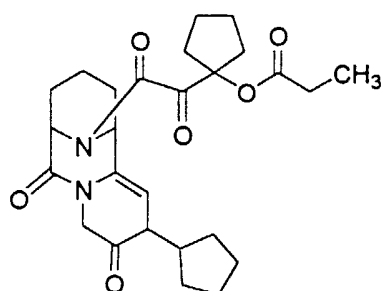
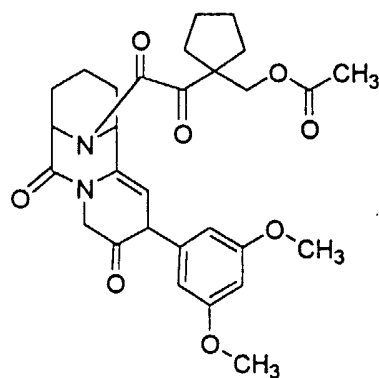
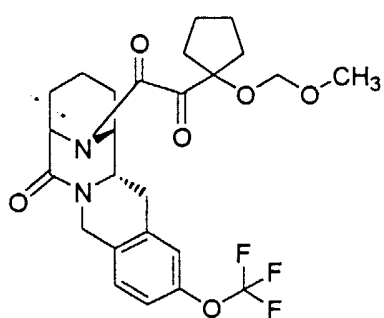
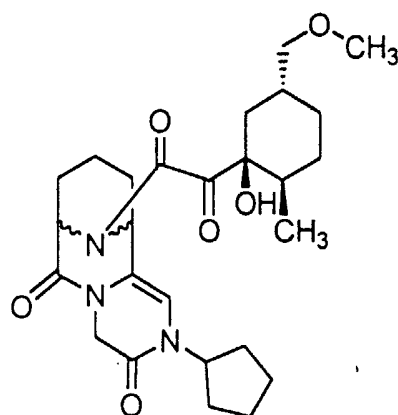
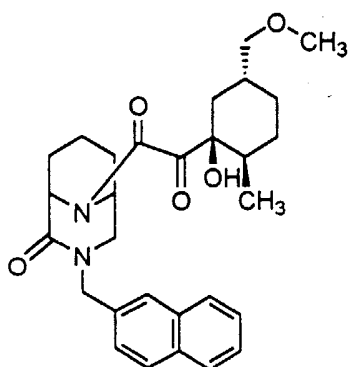


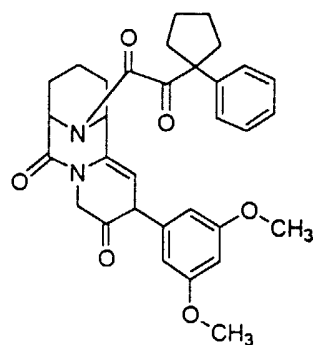
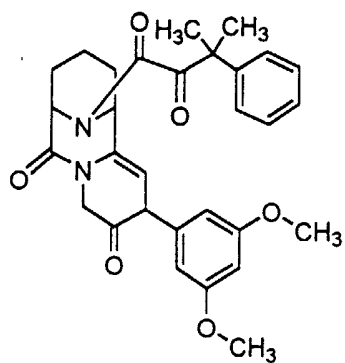
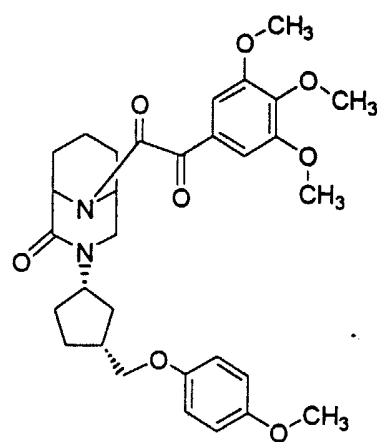
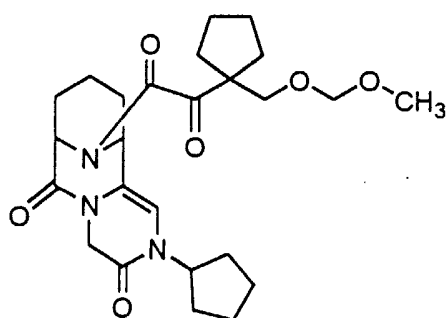
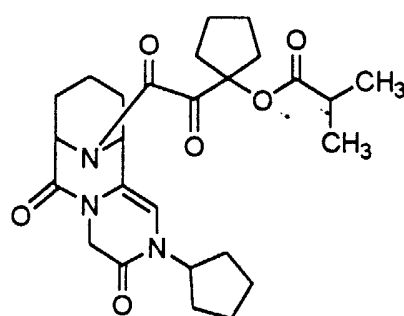
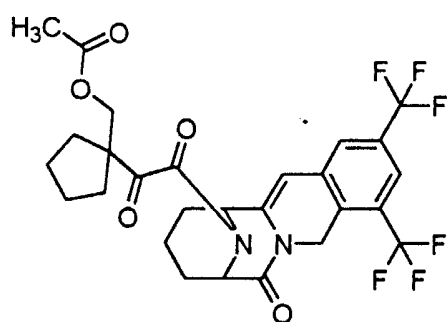
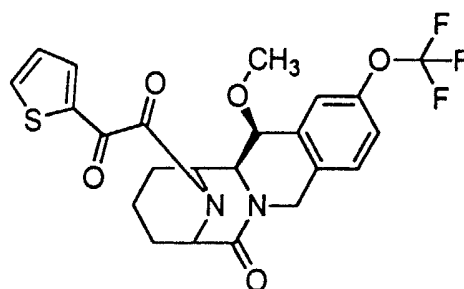
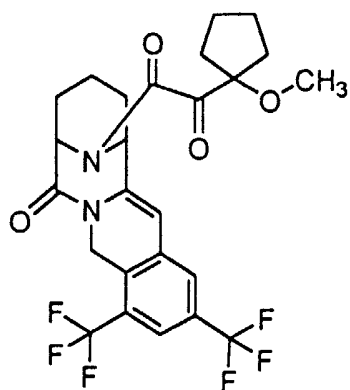


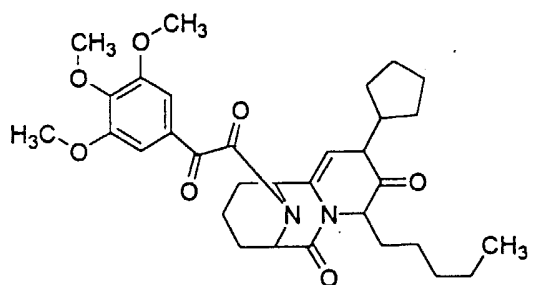
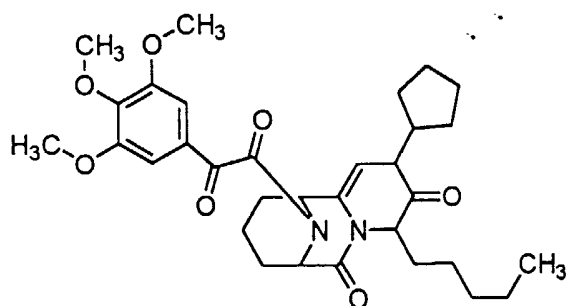
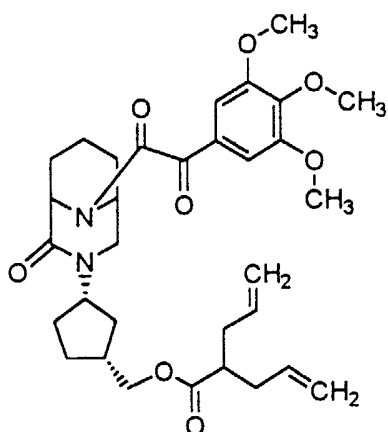
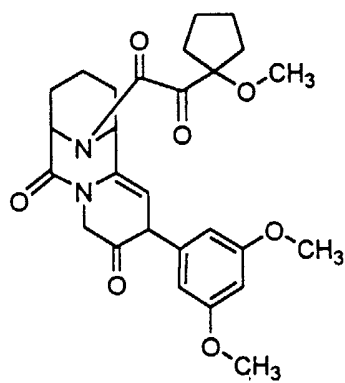
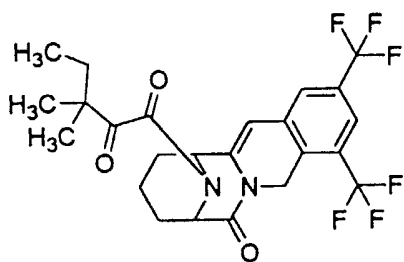




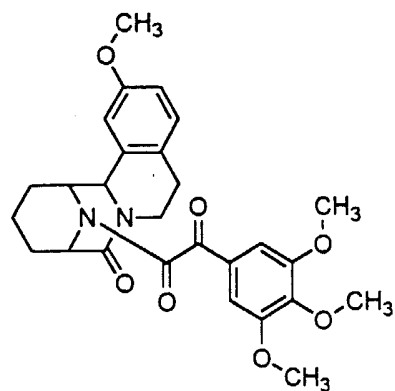




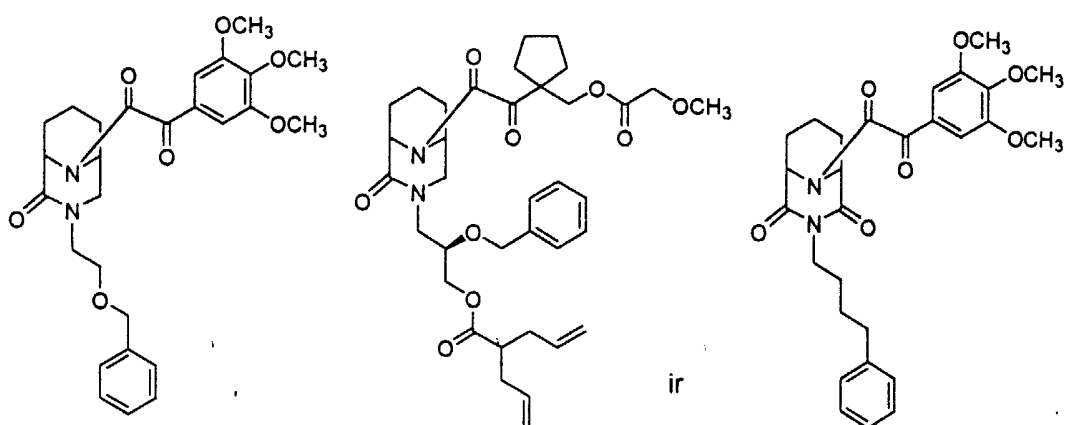




ir



15. Junginys arba farmaciškai priimtinas darinys pagal 1 punktą, kuris yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:



16. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina rotamazė inhibuojantis agentas, turintis bent vieno junginio arba farmaciškai priimtino darinio pagal 1 punktą terapiškai efektyvų kiekį, ir farmaciškai priimtinas nešiklis.

17. Farmacinė kompozicija pagal 16 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į ją įeina dar ir neurotrofinis faktorius.

18. Junginio arba farmaciškai priimtino darinio pagal 1 punktą terapiškai efektyvaus kiekio panaudojimas vaisto, skirto paciento neurologiniam sutrikimui gydyti, gamyboje.

19. Panaudojimas pagal 18 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad neurologinis sutrikimas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš periferinių neuropatijų, kurias sukėlė fizinis pažeidimas arba liga, fizinio smegenų pakenkimo, fizinio stuburo smegenų pakenkimo, su smegenų pakenkimu susijusio paralyžiaus ir neurologinių sutrikimų, turinčių ryšį su neurodegeneracija.

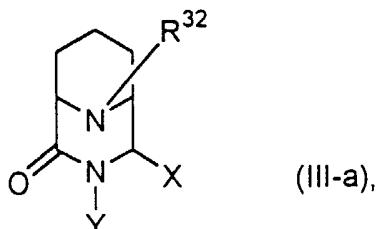
20. Panaudojimas pagal 18 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad neurologinis sutrikimas yra Parkinsono liga, Alchaimerio liga arba šoninė amiotrofinė sklerozė.

21. Neurotrofinio faktoriaus, pasirinkto iš grupės, susidedančios iš nervų augimo faktoriaus, insulino augimo faktoriaus ir jo veiklių sutrumpintų darinių, rūgštinio ir bazinio fibroblastų augimo faktoriaus, iš trombocitų išvestų augimo faktorių, iš smegenų išvesto neurotrofinio faktoriaus, ciliarinių neurotrofinių faktorių, iš neuroglijų ląstelių linijos išvesto neurotrofinio

faktoriaus, neurotrofino-3 ir neurotrofino 4/5, panaudojimas pagal 18 punktą vaisto gamyboje.

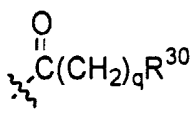
22. Junginio arba farmaciškai priimtino darinio pagal 1 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

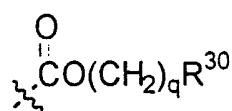
(a) junginio, kurio formulė (III-a):



kurioje:

R^{32} yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš galinčio turėti pakaitų

alkilo, alkenilo, arilo, cikloalkilo, cikloalkenilo,  ir



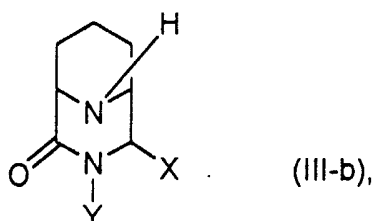
, kur q yra 0 arba 1, o R^{30} yra alkilo arba arilo grupė, neturinti pakaitų arba turinti vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš hidroksilo, C_1 - C_6 alkilo, C_2 - C_6 alkenilo, C_1 - C_4 alkiloksigrupės, C_2 - C_4 alkeniloksigrupės, benziloksigrupės, fenoksigrupės ir fenilo;

X yra: vandenilis, cianogrupė, C_1 - C_2 alkiloksigrupė, dimetoksimetilas arba deguonis, kur, kai X yra deguonis, ryšys, jungiantis X prie žiedo anglies atomo yra dvigubasis ryšys; ir

Y yra: vandenilis, alkilo, alkenilo arba cikloalkilo grupė, neturinti pakaitų arba turinti vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš alkilo, arilo, alkoksigrupės, hidroksialkilo, ariloksigrupės, alkeniloksigrupės ir hidroksigrupės, neturinčios pakaitų arba turinčios vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš hidroksilo, C_1 - C_6 alkilo, C_2 - C_6 alkenilo, C_1 - C_4 alkoksigrupės, C_2 - C_4 alkeniloksigrupės, benziloksigrupės, fenoksigrupės ir fenilo; arba $(CH_2)_p-O-W^2$ arba $(CH_2)_p-N-W^2$, kur p yra 0, 1 arba 2, o W^2 yra R^3 arba $C(O)R^3$, kur R^3 yra alkilo, alkenilo arba arilo grupė, neturinti pakaitų arba turinti vieną arba

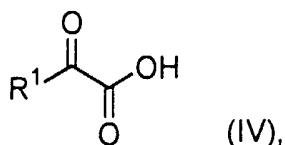
daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš alkilo, arilo ir alkoksigrupės;

arba X ir Y kartu su žiedo anglies atomu ir azoto heteroatomu, prie kurių jie yra atitinkamai prijungti, sudaro 5-7-narį sotų arba nesotų heterociklinį žiedą, neturintį pakaitų arba turintį vieną arba daugiau pakaitų J, K ir L; kur J, K ir L reiškia pakaitus, nepriklausomai pasirinktus iš grupės, susidedančios iš deguonies, C₃-C₅ cikloalkilo ir C₁-C₅ alkilo grupių, neturinčių pakaitų arba turinčių vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš C₃-C₅ cikloalkilo, metoksigrupės, metoksifenilo ir dimetoksifenilo; arba kur J ir K kartu sudaro fenilo žiedą, neturintį pakaitų arba turintį vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš metoksigrupės, trifluormetilo, trifluormetoksigrupės ir pakaitų, prijungtų prie fenilo žiedo per deguonį, azotą, anglį arba sierą, ir nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksilo, NO₂, CF₃, C₁-C₆ alkilo, C₂-C₆ alkenilo, C₁-C₄ alkiloksigrupės, C₂-C₄ alkeniloksigrupės, benziloksigrupės, fenoksigrupės, aminogrupės ir fenilo; pavertimą redukcinėmis sąlygomis į junginį, kurio formulė (III-b):



kurioje X ir Y yra tokie, kaip apibūdinta aukščiau; ir

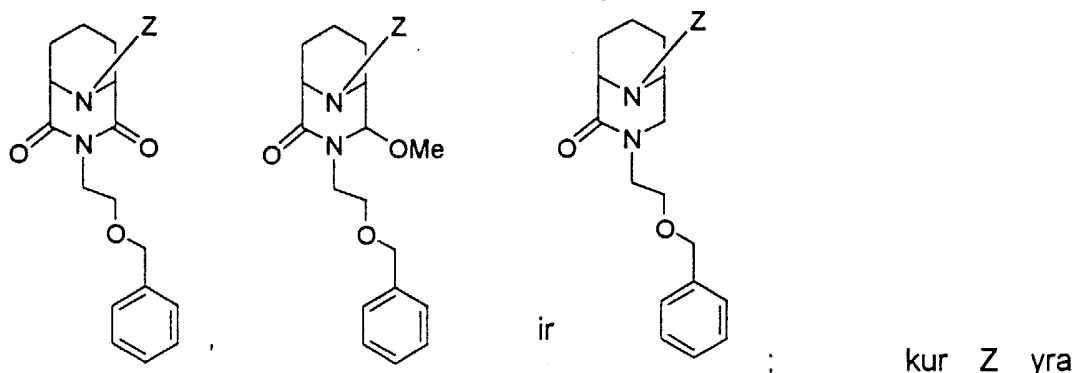
(b) šio (III-b) formulės junginio kopuliavimą su junginiu, kurio formulė (IV):



kurioje R¹ yra: vandenilis, arilo grupė, neturinti pakaitų arba turinti vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksilo, NO₂, CF₃, C₁-C₆ alkilo, C₂-C₆ alkenilo, C₁-C₄ alkiloksigrupės, C₂-C₄ alkeniloksigrupės, benziloksigrupės, fenoksigrupės, aminogrupės ir fenilo; alkilo arba alkenilo grupė, neturinti pakaitų arba turinti vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės,

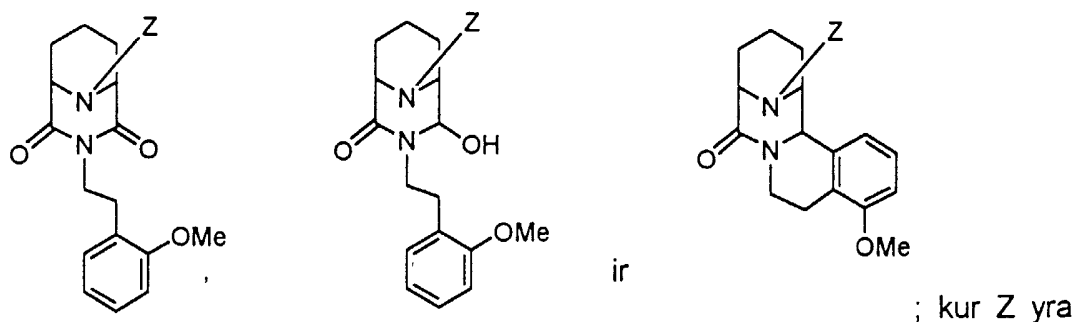
susidedančios iš C_1 - C_4 alkilo, C_2 - C_4 alkenilo, C_4 - C_6 cikloalkenilo ir hidroksilo; C_3 - C_8 cikloalkilo arba C_5 - C_7 cikloalkenilo grupė, neturinti pakaitų arba turinti vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš C_1 - C_4 alkilo, C_2 - C_4 alkenilo, C_1 - C_4 alkoksigrupės ir hidroksilo; arba $C(R^{11})(R^{12})(R^{13})$, kur R^{11} ir R^{12} nepriklausomai vienas nuo kito yra žemesnysis alkilas, arba R^{11} ir R^{12} kartu su atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro cikloalkilą, o R^{13} yra H, OH, žemesnysis alkilas, arilas arba $(CH_2)_n-O-W^1$, kur n yra 0, 1, 2 arba 3, o W^1 yra R^2 arba $C(O)R^2$, kur R^2 yra C_1 - C_3 alkilas, neturintis pakaitų, arba kaip pakaitus turintis vieną arba dvi metoksigrupes.

23. Būdas pagal 22 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad (III-a) formulės junginys yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:



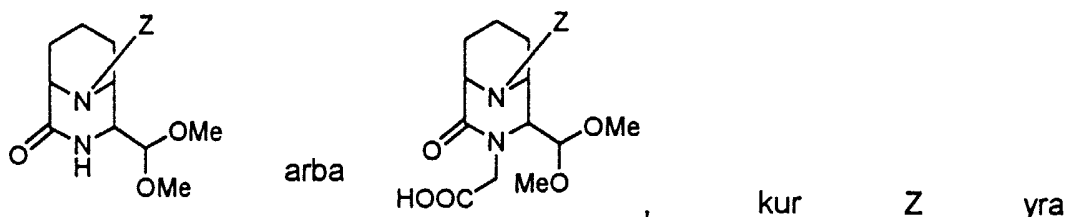
benziloksikarbonilas.

24. Būdas pagal 22 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad (III-a) formulės junginys yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:



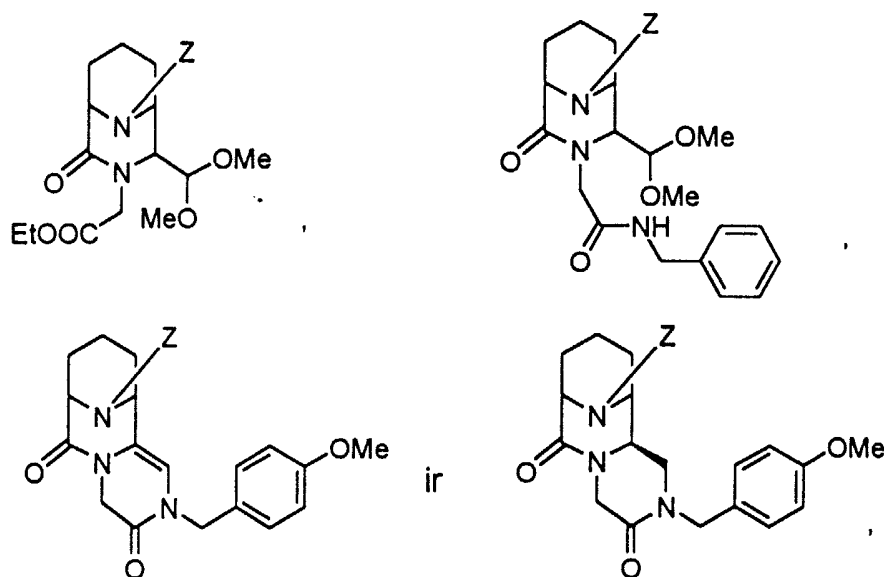
benziloksikarbonilas.

25. Būdas pagal 22 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad (III-a) formulės junginys yra:



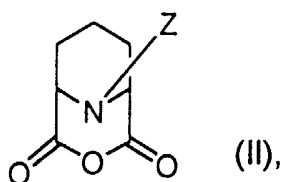
benziloksikarbonilas.

26 Būdas pagal 22 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad (III-a) formulės junginys yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:



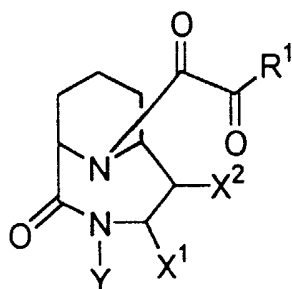
kur Z yra benziloksikarbonilas.

27. Būdas pagal 22 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima dar ir junginio, kurio formulė (II):



kurioje Z yra $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \text{CO}(\text{CH}_2)_q \text{R}^{30} \end{array}$, kur q yra 0 arba 1, o R^{30} yra alkilo arba arilo grupė, neturinti pakaitų arba turinti vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš hidroksilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenilo, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkiloksigrupės, $\text{C}_2\text{-C}_4$ alkeniloksigrupės, benziloksigrupės, fenoksigrupės ir fenilo, pavertimą į minėtą (III-a) formulės junginį.

28. Junginys, kurio formulė:



kurioje:

R^1 yra: vandenilis, arilo grupė, neturinti pakaitų arba turinti vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš halogeno, hidroksilo, NO_2 , CF_3 , C_1-C_6 alkilo, C_2-C_6 alkenilo, C_1-C_4 alkiloksigrupės, C_2-C_4 aleniloksigrupės, benziloksigrupės, fenoksigrupės, aminogrupės ir fenilo; alkilo arba alkenilo grupė, neturinti pakaitų arba turinti vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš C_1-C_4 alkilo, C_2-C_4 alkenilo, C_4-C_6 cikloalkenilo ir hidroksilo; C_3-C_8 cikloalkilo arba C_5-C_7 cikloalkenilo grupė, neturinti pakaitų arba turinti vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš C_1-C_4 alkilo, C_2-C_4 alkenilo, C_1-C_4 alkiloksigrupės ir hidroksilo; arba $C(R^{11})(R^{12})(R^{13})$, kur R^{11} ir R^{12} nepriklausomai vienas nuo kito yra žemesnysis alkilas, arba R^{11} ir R^{12} kartu su atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro cikloalkilą, o R^{13} yra H, OH, žemesnysis alkilas, arilas arba $(CH_2)_n-O-W^1$, kur n yra 0, 1, 2 arba 3, o W^1 yra R^2 arba $C(O)R^2$, kur R^2 yra C_1-C_3 alkilas, neturintis pakaitų, arba kaip pakaitus turintis vieną arba dvi metoksigrupes;

X^1 ir X^2 nepriklausomai vienas nuo kito yra vandenilis, cianogrupė, C_1-C_2 alkiloksigrupė, dimetoksimetilas arba $=O$; arba X^1 ir X^2 kartu sudaro valentinį ryšį; ir

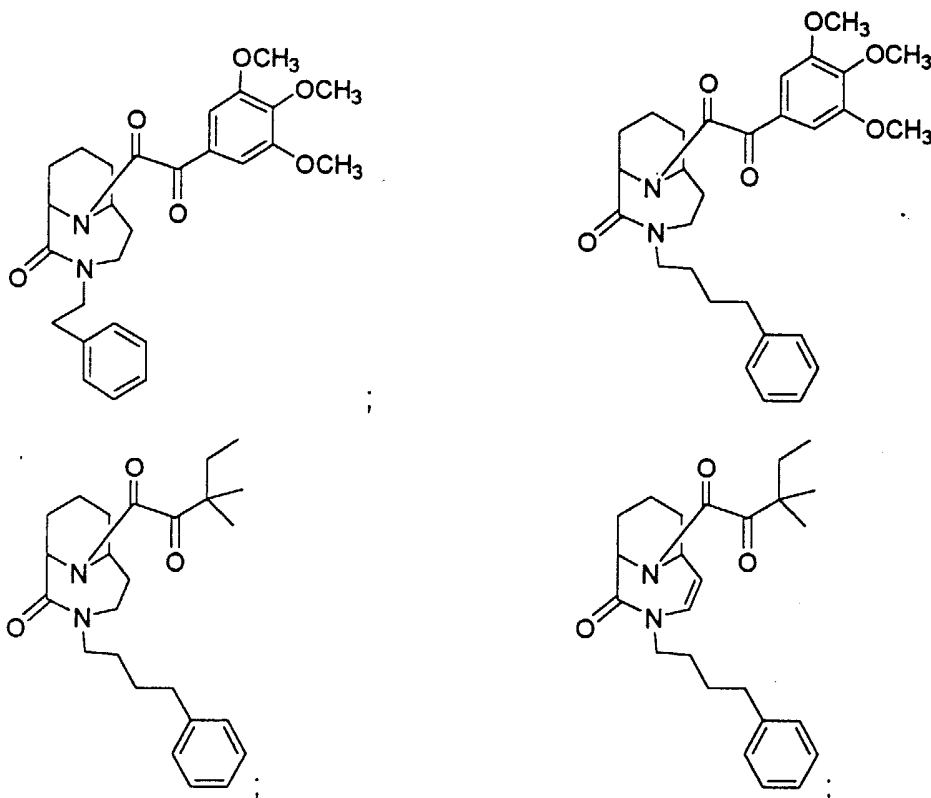
Y yra: vandenilis, alkilo, alkenilo arba cikloalkilo grupė, neturinti pakaitų arba turinti vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš alkilo, arilo, alkoksigrupės, hidroksialkilo, ariloksigrupės, alkeniloksigrupės ir hidroksigrupės, neturinčios pakaitų arba turinčios vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš hidroksilo, C_1-C_6 alkilo, C_2-C_6 alkenilo, C_1-C_4 alkiloksigrupės, C_2-C_4 alkeniloksigrupės, benziloksigrupės, fenoksigrupės ir fenilo; arba $(CH_2)_p-O-W^2$, arba $(CH_2)_p-N-W^2$, kur p yra 0, 1 arba 2, o W^2 yra R^3 arba $C(O)R^3$, kur R^3

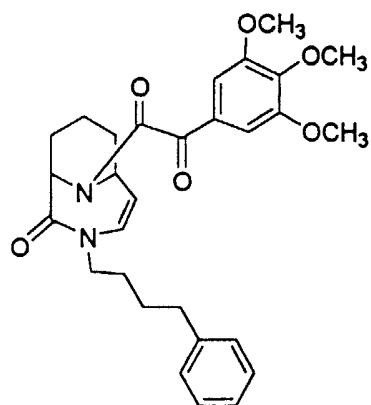
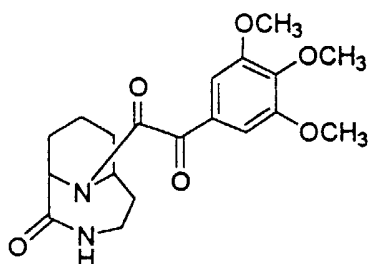
yra alkilo, alkenilo arba arilo grupė, neturinti pakaitų arba turinti vieną arba daugiau pakaitų, nepriklausomai pasirinktų iš grupės, susidedančios iš alkilo, arilo ir alkoksigrupės; arba

vienas iš X^1 ir X^2 derinyje su Y, paimti kartu su žiedo struktūros azoto heteroatomu, prie kurio yra prijungtas Y, sudaro 5-7-narį sotų arba nesotų heterociklinį žiedą, kuriame gali būti dar vienas heteroatomas, pasirinktas iš O ir N, neturintį pakaitų arba turintį vieną arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš J, K ir L, kurie nepriklausomai vienas nuo kito yra deguonis, C_3 - C_5 cikloalkilas arba C_1 - C_5 alkilas, kuriame gali būti vienas arba du pakaitai, nepriklausomai pasirinkti iš C_3 - C_5 cikloalkilo, metoksigrupės, metoksifenilo arba dimetoksifenilo; arba J ir K kartu paimti sudaro fenilo žiedą, kuriame gali būti vienas arba daugiau pakaitų, pasirinktų iš metoksigrupės, trifluormetilo, trifluormetoksigrupės ir tinkamų pakaitų, prijungtų prie fenilo žiedo per deguonį, azotą, anglį arba sierą;

arba šio junginio farmaciškai priimtinas darinys.

29. Junginys arba farmaciškai priimtinas darinys pagal 28 punktą, kuris yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš:





; ir

