

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11)

014553

(13)

B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации
и выдачи патента: **2010.12.30**

(21) Номер заявки: **200401520**

(22) Дата подачи: **2003.06.18**

(51) Int. Cl. **A61K 31/55** (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С НЕЙРОТРОФИНАМИ

(31) FI2002A000107

(32) 2002.06.19

(33) IT

(43) 2005.12.29

(86) PCT/EP2003/006471

(87) WO 2004/000324 2003.12.31

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МИМЕТЕК С.Р.Л. (IT)

(72) Изобретатель:
**Гуарна Антонио, Кодзолино Федерико,
Торча Мария, Гарачи Энрико (IT)**

(74) Представитель:
Аргасов О.В. (RU)

(56) MAY M. ET AL.: "Cholinomimetic Activities of Some Analogs of cis-2-Methyl-4-dimethylaminomethyl-1,3-dioxolane Methiodide", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 57, no. 3, 1968, pages 511-513, XP008024001, abstract

GUARNA A. ET AL.: "Synthesis and Reactivity of Bicycles Derived from Tartaric Acid and alpha-Amino Acids: A Novel Class of Conformationally Constrained Dipeptide Isosteres Based upon Enantiopure 3-Aza-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octane-7-carboxylic Acid", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 64, 14 September 1999 (1999-09-14), pages 7347-7364, XP002260506, examples; tab. 1

MACHETTI F. ET AL.: "Oligomers of Enantiopure Bicyclic gamma/delta-Amino Acids (BTAA). 1. Synthesis and Conformational Analysis of 3-Aza-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octane-7-carboxylic Acid Oligomers (PolyBTG)", ORGANIC LETTERS, vol. 2, no. 25, 11 November 2000 (2000-11-11), pages 3987-3990, XP002260507, abstract

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим в качестве активных соединений производные 3-азабицикло[3.2.1]октана с общей формулой (I), действующих в качестве агонистов нейротрофинов человека. Кроме того, такие соединения формулы (I) применяются для получения фармацевтических композиций для лечения заболеваний, в которых проявляется дефект функции нейротрофинов, особенно фактора роста нервов (NGF), таких как нейродегенеративные заболевания центральной нервной системы (ЦНС), приобретенный иммунодефицит вследствие пониженной биовосприимчивости NGF или патологических состояний, в которых может быть благоприятной стимуляция неоангиогенеза.

014553**B1****B1****014553**

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим производные 3-азабицикло[3.2.1]октана с общей формулой (I), полезным при лечении патологий, в которых изменяются функции нейротрофинов, особенно фактора роста нервов (NGF).

Уровень техники

Многочисленные белковые и полипептидные факторы регулируют рост и/или выживание клеток. Первым из таких факторов, который был идентифицирован или функционально охарактеризован, был NGF. Позже были идентифицированы другие факторы, которые проявляют свою активность на разных популяциях нервных клеток. Все эти белки сообща называют "нейротрофинами".

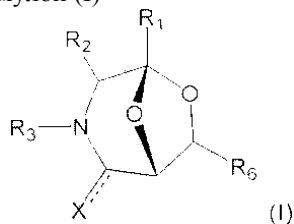
NGF при взаимодействии со специфическими поверхностными рецепторами предотвращают гибель нервной клетки во время эмбрионального развития и на всем протяжении взрослой жизни. Доказано, что введение NGF является благоприятным при патологических условиях, таких как дегенеративные и ишемические нарушения центральной нервной системы (ЦНС), спинальные нарушения и токсичность возбуждающих аминокислот. Фактически, вместе с другими нейротрофическими факторами NGF стимулирует нейронную генерацию и поддерживает нейронные функции.

Терапевтические использования NGF были ограничены его слабой способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер частично вследствие молекулярного размера нативного фактора. Таким образом, разработка непептидных соединений, способных специфически имитировать активности природного лиганда, является полезным подходом для устранения таких ограничений. Рассматриваемыми примерами таких соединений являются а) сложные эфиры форбола, которые имитируют NGF предположительно модификацией активности РКСс; б) ганглиозид и другие несвязанные с ним липидные соединения, которые способствуют прорастанию нейронов из ганглий дорсальных корешков или других нейронов симпатической нервной системы; в) триап(1,1,3-трициано-2-амино-1-пропен), небольшое соединение, способное поддерживать выживание и индуцировать рост в PC12-клетках. Во всех указанных выше клетках активность молекул не опосредуется взаимодействием с рецепторами NGF. Разработка новых непептидных соединений, способных взаимодействовать со специфическими рецепторами, таким образом действующих в качестве агонистов или антагонистов нейротрофинов человека, имеет самое большое значение, так как они могут быть использованы в качестве лекарственных средств для лечения нарушений, связанных с недостаточной или чрезмерной активностью нейротрофинов.

Сущность изобретения

Авторами изобретения неожиданно обнаружено, что производные 3-азабицикло[3.2.1]октана с общей формулой (I) являются активными в качестве агонистов нейротрофинов человека, поэтому они являются полезными для получения фармацевтических композиций для лечения заболеваний, в которых функции нейротрофинов, особенно функции NGF, характеризуются дефектами.

Таким образом, предметом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента по меньшей мере одно соединение среди производных 3-азабицикло[3.2.1]октана с общей формулой (I)



где R₁ представляет собой H,

R₂ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₈-алкила, C₂₋₈-алкенила, C₂₋₈-алкинила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, циклооктила, норборнанила, канфанила, адамантанила, фенила, бифенила и нафтила, фенила-, бифенила-, нафтила-C₁₋₈-алкила, пиридина-, имидазола-, пиррола-, индола-, триазолов-, пирролидина-, пиперидина-C₁₋₈-алкила, аминоC₁₋₈-алкила, аминифенила, -бифенила, -нафтила, C₁₋₈-алкилоксифенила, -бифенила, -нафтила, гидроксифенила, -бифенила, -нафтила, гидроксид C₁₋₈-алкила, карбоксиC₁₋₈-алкила, метилоксикарбонилC₁₋₈-алкила, карбоксифенила, -бифенила, -нафтила I, карбоксилоксифенила, -бифенила, -нафтила, алкилсарбамонилфенила, -бифенила, -нафтила I, и боковых цепей аминокислот, или

R₁ и R₂, взятые вместе, являются C₁₋₄-алкилом, C₂₋₄-алкенилом, циклопропилем циклобутилом, циклопентилом, циклогексилем, циклогептилом, циклооктилом, норборнанилом, канфанилом, адамантанилом или бензоконденсированным циклопропилем циклобутилом, циклопентилом, циклогексилем, циклогептилом, циклооктилом, норборнанилом, санфанилом, адамантанилом циклоалкилом, образующим 3-, 4-, 5- или 6-членные мостики,

R₃ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₈-алкила, C₂₋₈-алкенила, C₂₋₈-алкинила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, циклооктила, норборнанила, канфанила, адамантанила, фенила, бифенила и нафтила, фенила-, бифенила-, нафтила-C₁₋₈-алкила, пиридина-, имидазо-

ла-, пиррола-, индола-, триазолов-, пирролидина-, пиперидина- C_{1-8} -алкила, $RR'N-C_{1-8}$ -алкила, $RR'N$ -фенила, -бифенила, -нафтила, $RO-C_{1-8}$ -алкила, $RO(O)C-C_{1-8}$ -алкила, $R(O)C-C_{1-8}$ -алкила, $RC(O)N(R)C_{1-8}$ -алкила, RO -фенила, -бифенила, -нафтила, $RO(O)C$ -фенила, -бифенила, -нафтила, $R(O)C$ -фенила, -бифенила, -нафтила, $RC(O)O$ -фенила, -бифенила, -нафтила, $RC(O)N(R)$ фенила, -бифенила, -нафтила, - CH (аминокислотная боковая цепь) CO_2R , - CH (аминокислотная боковая цепь) $C(O)NR$, - $CH(CO_2R)$ -аминокислотная боковая цепь, $CH(CONRR')$ -аминокислотная боковая цепь, Fmoc, Boc и Cbz,

R_6 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-8} -алкила, C_{2-8} -алкенила, C_{2-8} -алкинила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, циклооктила, норборнанила, канфанила, адамантанила, фенила, бифенила, нафтила, фенила-, бифенила-, -нафтила C_{1-8} -алкила, пиридина, имидазола, пиррола, индола, триазолов, пирролидина, пиперидина, пиридина-, имидазола-, пиррола-, индола-, триазолов-, пирролидина-, пиперидина- C_{1-8} -алкила; $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NRR'$, CH_2OR , CH_2NRR' , $-C(O)NH-CH$ (аминокислотная боковая цепь) $C(O)OR$, $CH_2NR-Fmoc$, $CH_2NR-Boc$ и $CH_2NR-CBz$;

X представляет собой O,

и где группы алкила, алкенила, алкинила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, циклооктила, норборнанила, канфанила, адамантанила, фенила, бифенила и нафтила и гетероциклические группы, указанные выше, могут быть замещены одним или несколькими остатками, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, amino, гидроксид, карбоксила, карбонила и C_{1-8} -алкила, где указанная фармацевтическая композиция предназначена для использования при лечении заболеваний, связанных с дефектом функции нейротрофинов.

Следующим предметом изобретения являются новые производные 3-азабицикло[3.2.1]октана с общей формулой (I).

Следующим предметом изобретения является применение производных 3-азабицикло[3.2.1]октана с общей формулой (I) для получения фармацевтических композиций, применимых для лечения:

i) нейродегенеративных нарушений центральной нервной системы, таких как болезнь Альцгеймера (AD), боковой амиотрофической склероз (ALS), болезнь Хантингтона, невропатии, нервное повреждение, вызванное гипоксией, ишемией или травмой, включая апоптоз нервных клеток;

ii) заболеваний типа приобретенной иммунологической недостаточности, связанной с пониженной биологической доступностью NGF, таких как иммунологическая недостаточность вследствие старения;

(iii) заболеваний, при которых, как оказалось, стимуляция неоангиогенеза является благоприятной, таких как инфаркт миокарда, удар или периферические васкулопатии;

(iv) патологий глаз, таких как кератит разнообразной этиологии, глаукома, дегенеративные или воспалительные состояния сетчатки.

Следующим предметом изобретения является применение указанных выше производных 3-азабицикло[3.2.1]октана с общей формулой (I) для получения культуры и среды для хранения, применимых для консервирования эксплантированных роговиц, предназначенных для трансплантации, и использования для стимуляции роста *in vivo*, и/или *in vitro* и/или *ex vivo* выживания нервных клеток.

Предметом изобретения является также применение указанных выше производных 3-азабицикло[3.2.1]октана с общей формулой (I), меченных подходящими реагентами (контрастными агентами, радиоактивными изотопами, флуоресцентными агентами и т.п.) и обработанных любой процедурой, применимой для целей получения изображения в медицине, для анализа изображения ткани или органов, содержащих рецепторы нейротрофинов, либо *in vitro*, либо *in vivo*, особенно для мониторинга использования и эффективности лекарственных средств, а также для установления диагноза заболеваний млекопитающего, в которых принимают участие рецепторы нейротрофинов.

Характеристики и преимущества фармацевтических композиций по изобретению будут подробно указаны в следующем описании.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показано влияние настоящих соединений на выживание клеток PC12 в безсывороточных условиях с использованием hrNGF в качестве внутреннего стандарта в соответствии с приведенным здесь ниже разделом "Биологическая активность". Результаты выражали как выживание, индуцированное соединениями/самопроизвольное выживание $\cdot 100$ для соединений, указанных на оси x.

На фиг. 2 показано влияние настоящих соединений на пролиферативную активность клеточной линии PC3 в безсывороточных условиях, оцененное при помощи использования hrNGF в качестве внутреннего стандарта в соответствии с разделом "Биологическая активность". Результаты представлены в терминах индекса стимуляции, т.е. как отношение между включением 3H -тимидина (среднее значение $\pm SD$ (стандартное отклонение)) стимулированных культур и включением 3H -тимидина нестимулированных культур для соединений, указанных на оси x.

Фиг. 3 иллюстрирует способность настоящих соединений (I) индуцировать продуцирование VGF клетками PC12, оцененную, как описано здесь ниже в разделе "Биологическая активность", по сравнению с hrNGF. Контролем является VGF с Kda 68.

На фиг. 4а и 4б показана способность настоящих соединений вытеснять ^{125}I -NGF-связывание с клетками PC12 при помощи кривой вытеснения, полученной анализом образовавшейся радиоактивности,

связанной с клетками, в присутствии настоящих соединений или в присутствии hrNGF с применением соответствующего программного обеспечения (график 4) в соответствии с разделом "Биологическая активность".

На фиг. 4а показана кривая вытеснения, полученная с настоящим соединением 9, используемым в качестве конкурента. Анализ данных обнаруживал K_d 165 нМ \pm 0,05.

На фиг. 4б показана кривая вытеснения, полученная с использованием hrNGF в качестве конкурента. Анализ данных обнаружил K_d 114 пМ \pm 0,01.

На фиг. 5 показана способность настоящих соединений 272, 325, 9 и 91 индуцировать аутофосфорилирование Trk-A с использованием hrNGF в качестве внутреннего стандарта в соответствии с разделом "Биологическая активность".

На фиг. 6 показаны результаты, полученные для настоящих соединений 9 и 325 и для комбинации этих же двух соединений в анализе выживания РС12 в безсывороточной среде в соответствии с разделом "Биологическая активность". Результаты представлены как выживание, индуцированное соединениями/самопроизвольное выживание \cdot 100.

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении выражение "аминокислотная цепь" означает остатки боковых цепей природных L- или D-аминокислот или редких или не встречающихся в природе аминокислот.

Если не оговорено особо, термины алкил, алкенил, алкинил, арил, арилалкил, циклоалкил и гетероцикл, используемые в настоящем изобретении, должны иметь следующие значения:

C_{1-8} -алкил, C_{2-8} -алкенил и C_{2-8} -алкинил относятся к неразветвленным или разветвленным алкильным радикалам, имеющим только одинарные связи, по меньшей мере одну двойную связь, по меньшей мере одну тройную связь соответственно; примеры алкильных групп в соответствии с настоящим изобретением включают в себя метил, этил, пропил, изопропил, бутил, пентил, гексил, гептил, октил; примеры алкенильных групп в соответствии с настоящим изобретением включают, но не ограничиваются перечисленным, этенил, пропенил, 1-бутенил, цис-2-бутенил, транс-2-бутенил, 2-метил-1-пропенил, 1-пентенил, цис-2-пентенил, транс-2-пентенил, 2-метил-2-бутенил; примеры алкинильных групп в соответствии с настоящим изобретением включают, но не ограничиваются перечисленным, этинил, пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 1-пентинил, 3-метил-1-бутинил;

термин "циклоалкил" означает кольцо, содержащее атомы углерода, обычно имеющие 3-8 членов, предпочтительно 5 или 6 членов; примеры циклоалкильных групп включают в себя, но не ограничиваются перечисленным, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, норборнанил, камфанил, адамантил;

термин "арил" означает группу, содержащую одно или несколько ненасыщенных колец, причем каждое кольцо имеет 5-8 членов, предпочтительно 5 или 6 членов; примеры арильных групп включают в себя, но не ограничиваются перечисленным, фенил, бифенил и нафтил;

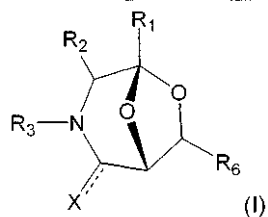
термин "гетероцикл" относится к насыщенным или ароматическим гетероциклам, содержащим один или несколько гетероатомов, предпочтительно один или несколько N-атомов; примеры гетероциклов включают, но не ограничиваются перечисленным, пиридин, имидазол, пиррол, индол, триазолы, пирролидин, пиперидин;



термин "арилалкил" означает группу, имеющую алкил и арильный заместитель, как указано выше; в качестве примера арилалкил включает в себя, но не ограничивается перечисленным, этилфенил, изобутилфенил, бензил, этилбензил, пропилбензил, изопропилбензил, бутилбензил, изобутилбензил, циклогексилбензил, стирил и дифенил.

В настоящем изобретении группы флуоренилметоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, карбоксибензил, бензил, фенил и ацетил указываются с использованием обычных терминов Fmoc, Boc, Cbz, Bn, Ph и Ac соответственно.

В соответствии с настоящим изобретением алкильные, алкенильные, алкинильные, циклоалкильные, арильные и гетероциклические группы могут быть замещены одним или несколькими остатками, предпочтительно одним или двумя остатками, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, amino, гидроксид, карбоксила, карбонила и C_{1-6} -алкила. Термин "галоген" относится к фтору, хлору, бром и йоду.

Среди соединений с общей формулой (I) конкретные соединения, указанные в следующих табл. 1 и 2, имеют особый интерес по причине их агонистической активности против нейротрофинов, и особенно NGF человека, и поэтому они являются соединениями, предпочтительно используемыми для получения фармацевтических композиций в соответствии с изобретением.



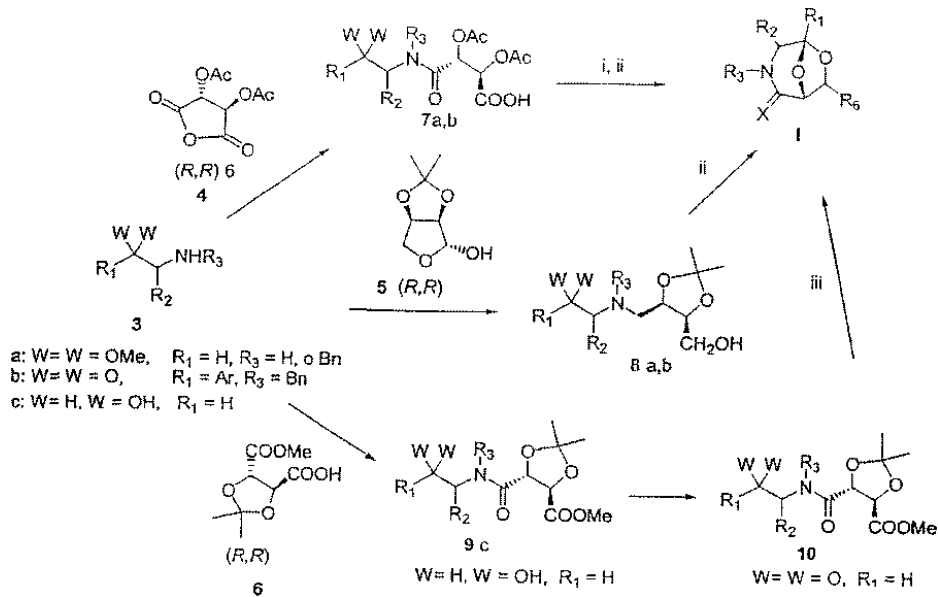
Compound	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆
1	O	H	H	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
2	O	H	H	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
3	O	H	H	PhCH ₂	(R)-CON 
4	O	H	H	PhCH ₂	(R)-CON 
5	O	H	(S) -Me	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
6	O	H	(S) -Me	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
7	O	H	(R) -Me	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
8	O	H	(R) -Me	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
9	O	H	(R) -CH ₂ Ph	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
10	O	H	(R) -CH ₂ Ph	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
11	O	H	(S) -CH ₂ Ph	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
12	O	H	(S) -CH ₂ Ph	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
13	O	H	(S)-CH ₂ OBn	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
14	O	H	(S)-CH ₂ OBn	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
15	O	H	(R)-CH ₂ OBn	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
16	O	H	(R)-CH ₂ OBn	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
17	O	H	(S)-CH ₂ OH	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
18	O	H	(S)-CH ₂ OH	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
19	O	H	(R)-CH ₂ OH	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
20	O	H	(R)-CH ₂ OH	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
21	O	H	=CH ₂	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
22	O	H	=CH ₂	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
23	O	H	(R)-CH ₂ OH	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me

					
Compound	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆
190	O	H	H	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
191	O	H	H	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
192	O	H	(S) -Me	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
193	O	H	(S) -Me	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
194	O	H	(R) -Me	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
195	O	H	(R) -Me	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
196	O	H	(S) -PhCH ₂	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
197	O	H	(S) -PhCH ₂	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
198	O	H	(R) -PhCH ₂	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
199	O	H	(R) -PhCH ₂	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
200	O	H	(S) -CH ₂ CH(Me) ₂	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
201	O	H	(S) -CH ₂ CH(Me) ₂	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
202	O	H	(R) -CH ₂ CH(Me) ₂	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
203	O	H	(R) -CH ₂ CH(Me) ₂	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
204	O	H	H	PhCH ₂	(R) -CONHMe
205	O	H	H	PhCH ₂	(S) -CONHMe
206	O	H	(S) -Me	PhCH ₂	(R) -CONHMe
207	O	H	(S) -Me	PhCH ₂	(S) -CONHMe
208	O	H	(R) -Me	PhCH ₂	(R) -CONHMe
209	O	H	(R) -Me	PhCH ₂	(S) -CONHMe
210	O	H	(S) -PhCH ₂	PhCH ₂	(R) -CONHMe
211	O	H	(S) -PhCH ₂	PhCH ₂	(S) -CONHMe
212	O	H	(R) -PhCH ₂	PhCH ₂	(R) -CONHMe
213	O	H	(R) -PhCH ₂	PhCH ₂	(S) -CONHMe
214	O	H	(S) -CH ₂ CH(Me) ₂	PhCH ₂	(R) -CONHMe
215	O	H	(S) -CH ₂ CH(Me) ₂	PhCH ₂	(S) -CONHMe
216	O	H	(R) -CH ₂ CH(Me) ₂	PhCH ₂	(R) -CONHMe
217	O	H	(R) -CH ₂ CH(Me) ₂	PhCH ₂	(S) -CONHMe

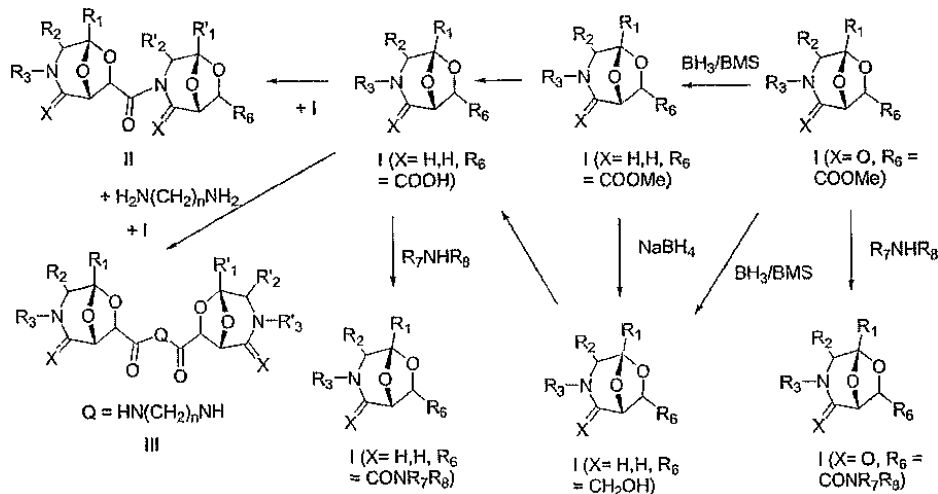
Кроме того, настоящее изобретение относится к производным 3-азабicyclo[3.2.1]октанов, которые были получены заявителями и описаны здесь впервые, т.е. производным 3-азабicyclo[3.2.1]октана (I), указанным выше, за исключением соединений 1, 2, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 17, 19, 20, 21, 32, 34, 35, 36, 38, 40, 44, 58, 60, 64, 65, 66, 70, 75, 76, 77, 78, 79, 83, 87, 91, 95, 99, 101, 103, 138, 145, 152, 154, 163, 164, 168, 172, 174, 176, 178, 184, 186, 192, 322, 324.

Перечисленные выше соединения действительно уже описаны в J. Org. Chem., 1999, 64, 7347, Organic Letters, 2000, 2, 3987-3990, Bioorganic and Med. Chem., 2001, 9, 1625-1632, Eur. J. Org. Chem., 2002, 873-880 и в заявке на Европейский патент № 00104135.9-2117 и в Международной публикации № WO 01/64686; в таких документах описаны также способы получения этих соединений.

Новые производные 3-азабicyclo[3.2.1]октанов с общей формулой (I) можно получить следующим способом. Новые соединения общей формулы (I), описанные впервые в настоящей заявке, могут быть получены в соответствии с процедурой, описанной, как указано ниже, и представленной в следующей схеме 1:



Защищенные альфа-аминоальдегиды (3a), или альфа-аминокетоны (3b), или альфа-аминоспирты (3c) подвергали взаимодействию с активированным производным винной кислоты, как, например, ди-ацетилоксивинным ангидридом 4 (R,R или S,S), или с кислотным производным винной кислоты, как, например, защищенным монометиловым эфиром 6 (R,R или S,S), в присутствии агентов сочетания или активирующих агентов, или восстановительному аминированию защищенными производными эритролактола 5 (R,R, полученного из D-арабинозы, или S,S, полученного из L-арабинозы). Получали соответствующие амиды 7 и 9 (в схеме 1 показаны только R,R-энантимеры, но аналогично получали S,S-энантимеры) или амин 8 (в схеме 1 показаны только R,S-энантимеры, но аналогично получали S,R-энантимеры). В случае амидоспирта 9 соответствующий альдегид или кетон 10 получают окислением. Когда R_3 представляет собой H в амине 8, можно применять Fmoc. Дальнейшую циклизацию соединений 7, 8 и 10 (схема 1) осуществляют обработкой $SOCl_2$ и MeOH (условия реакции i) с последующей обработкой серной кислотой, абсорбированной на SiO_2 в кипящем с обратным холодильником толуоле (условия реакции II) или обработкой трифторуксусной кислотой (TFA) как таковой или в метилхлориде (условия реакции III). Таким образом, исходя из амидов 7 и 10 получают соединения I, у которых X представляет собой O и R_6 представляет собой $-COOMe$ и которые имеют экзоконфигурацию. В случае применения амина 8 получали соединения I, у которых X представляет собой H,H и группа R_6 представляет собой $-CH_2OH$ и которые имеют эндоконфигурацию. Конфигурации R,R или S,S стереоцентров у головного положения C-1 мостика и у C-7 (имеющего карбоксильную или гидроксиметильную группу) зависит от того, применяют ли винную кислоту или исходный эритролактон. Соединения I могут быть модифицированы в соответствии со схемой 2.



Соединения формулы (I) (типа амида), где X представляет собой O, могут быть восстановлены с использованием комплекса BH_3 с диметилсульфидом либо в соответствующие сложные аминоэфиры I (X представляет собой H,H, R_6 представляет собой $COOMe$) или в соответствующий аминокислотный спирт I (X представляет собой H,H и R_6 представляет собой CH_2OH). Такие соединения могут быть защищены у атома азота. Гидролиз сложного аминоэфира I (X представляет собой H,H, R_6 представляет собой $COOMe$) может быть осуществлен в кислотных или основных условиях с получением соответствующей аминокислоты.

ты I (X представляет собой H, H, R₆ представляет собой COOH). Аминокислоту получают также окислением по Джону или с использованием PDC в ДМФ из аминок спирта I (X представляет собой H, H и R₆ представляет собой CH₂OH) также после обмена бензильной группы на Вос или Fмос. При активации карбоксильной группы взаимодействием с амином NHR₇R₈ или аминокислотой образуется амидная связь.

Настоящие производные 3-азабицикло[3.2.1]октана общей формулы (I), в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемых солей, могут быть использованы для получения фармацевтических композиций по обычным способам получения фармацевтического препарата. Такие фармацевтические композиции могут быть изготовлены общепринятым способом и могут включать один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов и/или разбавителей. Введение таких препаратов возможно посредством любого общепринятого пути, такого как парентеральный в форме раствора или суспензии, пероральный, окулярный, назальный, местный и т.п.

Готовые препаративные формы производных 3-азабицикло[3.2.1]октана с общей формулой (I) включают таблетки, капсулы, пилюли, гранулы, растворы, дисперсии, суспензии, липосомные препараты, микросферы, наносферы, кремы и мази, эмульсии и аэрозоли, которые могут также быть получены путем, который позволяет осуществлять регулируемое или замедленное высвобождение активного соединения. Такие фармацевтические композиции могут содержать по меньшей мере одно из настоящих соединений формулы (I) в качестве активного ингредиента, возможно даже в комбинации с другим активным ингредиентом или соадьювантом, выбранным в соответствии с патологическими состояниями.

Фармацевтические композиции, содержащие соединения изобретения, являются подходящими для фармацевтического лечения патологических состояний, связанных с активностью нейротрофинов.

Настоящие производные 3-азабицикло[3.2.1]октана с общей формулой (I) проявляют активность агонистов нейротрофинов, особенно NGF, так как они обладают способностью взаимодействовать с комплексом NGF с рецептором при определенных уровнях аффинности. Соединения-агонисты обладают способностью индуцировать биологический сигнал нейротрофинов. Соединения-агонисты нейротрофинов являются подходящими, например, для получения фармацевтических композиций, полезных при лечении:

i) нейродегенеративных, воспалительных, токсических, травматических или васкулярных нарушений центральной, периферической или вегетативной нервной системы (таких как болезнь Альцгеймера (AD), боковой амиотрофической склероз (ALS), болезнь Хантингтона, рассеянный склероз, эпилепсия, синдром Дауна, глухота, связанная с поражением слухового нерва, болезнь Меньера), нервных поражений, вторичных к гипоксии, ишемии, ожогам, химиотерапии, токсическим соединениям различного происхождения (в том числе алкоголю), инфекциям (таким как полиовирус или вирус ВИЧ), травмам (включая хирургические травмы), происходящим от аксотомии мотонейронов, сенсорной, двигательной или сенсорно-двигательной невропатии или автономных дисфункций, вторичных к разнообразным патологиям (таким как диабет, почечная недостаточность или другие системные заболевания), генетических нарушений (такие как болезнь Шарко-Мари-Тута, болезнь Refsum, абеталипопротеинемия, болезнь Танжэ, болезнь Краббе, метахроматическая лейкодистрофия, болезнь Фабри, болезнь Дежерина-Сотта), нервных патологий различного происхождения (таких как диффузная атрофия коры головного мозга, деменция, ассоциированная с болезнью телец Леви, болезнь Пика, мезолимбокорковая деменция, нейронный восковидный липофусциноз, таламическая дегенерация, кортикостриоспинальная дегенерация, кортикобазальная ганглиозная дегенерация, церебромозжечковая дегенерация, семейная деменция со спастическим парапарезом, заболевание полиглюкозановых телец, синдром Шая-Дрейджера, оливопонтномозжечковая атрофия, прогрессирующий супрануклеарный паралич, мышцы деформирующая дистония, болезнь Галлерворден-Шпатца, синдром Мейгса, семейный тремор, синдром Жилль де ла Туретта, синдром хорей-акантоцитоза, атаксия Фридрайха, кортикомозжечковая семейная атрофия Холмса, болезнь Герстманн-Страусслер-Шнейкера, прогрессирующая спинальная мышечная атрофия, спастическая нижняя параплегия, перонеальная мышечная атрофия, гипертрофическая интерстициальная полиневропатия, полиневритная атаксическая наследственная патология), некоторых глазных патологий (таких как невропатии глазных нервов, гетинальная дегенерация, офтальмоплегия, глаукома), корнеальных заболеваний различного происхождения (таких как нейротрофические язвы, посттравматические или послеинфекционные корнеальные заболевания), патологии вследствие пониженной подвижности желудочно-кишечного тракта или вследствие атонии мочевого пузыря (такой как интерстициальный цистит или диабетический цистит), эндокринных неопластических патологий (таких как пролактинома), клинических состояний, при которых благоприятной является стимуляция процессов обучения (в частности, при деменциях и посттравматических состояниях), помимо всех патологических состояний, возникающих вследствие апоптических процессов нервных клеток;

ii) заболеваний приобретенного иммунодефицита вследствие пониженной или отсутствующей биологической доступности NGF (таких как иммунодефицит старения);

iii) состояний, при которых может быть благоприятной стимуляция неоангиогенеза (таких как инфаркт миокарда, удар, церебральные аневризмы, гастродуоденальные язвы, заживление раны, периферические васкулопатии);

iv) глазных патологий (таких как корнеальные патологии разнообразного происхождения и глаукома).

Вышеуказанные настоящие производные 3-азабицикло[3.2.1]октана общей формулы (I) являются также пригодными для получения среды для культивирования и хранения, полезной для консервации эксплантируемых роговиц, предназначенных для трансплантации.

Кроме того, при мечении подходящими реагентами (контрастными агентами, радиоактивными изотопами, флуоресцентными агентами и т.п.) и, возможно, обработке любой другой процедурой, применимой для целей получения в медицине изображений, настоящие производные 3-азабицикло[3.2.1]октана общей формулы (I) могут быть использованы для анализа изображения ткани или органов, содержащих рецепторы нейротрофинов, либо *in vitro*, либо *in vivo*. Особенно такие меченые соединения могут быть использованы либо для мониторинга использования и эффективности лекарственных средств, либо для установления диагноза заболеваний млекопитающего, в которых принимают участие рецепторы нейротрофинов.

В общем адекватно доказано, что настоящие соединения, обладающие агонистической активностью для нейротрофинов, в частности агонистической активностью для NGF, заменяют биологическую активность нейротрофинов и NGF.

Кроме того, настоящие соединения, являющиеся агонистами нейротрофинов, могут быть использованы для стимуляции роста *in vivo*, *in vitro* или *ex vivo* и/или выживания нервных клеток, включающих, но не ограничивающихся перечисленным, допаминергические, холинергические, сенсорные нервные клетки, стриарные клетки, кортикальные клетки, клетки полосатого тела, гиппокампа, мозжечка, обонятельной луковицы, периводопроводные клетки, клетки ядер шва, locus coeruleus (голубое пятно), ганглий дорсальных корешков, нервные клетки симпатической нервной системы, низшие двигательные нейроны, нервные клетки ствола или клетки, происходящие из нервных бляшек.

Следующие примеры представлены для неограничивающей иллюстрации настоящего изобретения.

Пример 1. Получение метил-3-бензил-2-оксо-(1S,5S,7R)-6,8-диокса-3-азабицикло[3.2.1]октан-7-экокарбоксилата (соединение формулы (I), где X представляет собой O, R₁ представляет собой H, R₂ представляет собой Bn, R₆ представляет собой (R)-COOMe) (соединение 1).

Раствор R₂R-винного ангидрида 4 (4 г) (получен, как описано Lucas H.J., Baumgarten W., J. Am. Chem. Soc., 1941, 63, 1654) в безводном дихлорметане (23 мл) и 3a (где X и X' представляют собой OMe, R₁ представляет собой H, R₂ представляет собой H и R₃ представляет собой Bn) (3 г), полученного, как описано Kermak W.O.; Perkin W.H., Robinson R., J. Chem. Soc., Trans, 1922, 121, 1872, подвергают взаимодействию при комнатной температуре в течение 15 ч. После выпаривания растворителя 7a (7 г) получают в виде масла. К сырому продукту 7a в CH₃OH (40 мл) по каплям при 0°C добавляют тионилхлорид (0,8 мл) и затем смесь нагревают при 60°C в течение 15 ч. После выпаривания растворителя сырой продукт, растворенный в толуоле (8 мл), быстро добавляют к кипящей с обратным холодильником суспензии (1,6 г) H₂SO₄/SiO₂ (30 мас.% H₂SO₄) в толуоле (12,5 мл). Спустя 15 мин одну треть растворителя отгоняют и образовавшуюся горячую смесь фильтруют на короткой подушке NaHCO₃. После выпаривания растворителя сырой продукт очищают хроматографией, получая при этом чистое указанное в заголовке соединения (2,8 г).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,32-7,16 (м, 5H), 5,84 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 4,96 (с, 1H), 4,74 (с, 1H), 4,52 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,34 (дд, J₁ = 12,0 Гц, J₂ = 2,0 Гц, 2H), 3,08 (J = 12,0 Гц, 1H). Т.пл. 82, [α]_D²⁵ = -49 (с 1,0, CHCl₃).

Пример 2. Получение метил-(1R,5R,7S)-3-бензил-2-оксо-6,8-диокса-3-азабицикло[3.2.1]октан-7-экокарбоксилата (соединение формулы (I), где X представляет собой O, R₁ и R₂ представляют собой H, R₃ представляет собой Bn, R₆ представляет собой (S)-COOMe) (соединение 191).

По такой же процедуре, как в примере 1, исходя из ангидрида S,S-винной кислоты 4, получают указанное в заголовке соединения.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,40-7,10 (м, 5H), 5,85 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 4,97 (с, 1H), 4,74 (с, 1H), 4,52 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,34 (дд, J₁ = 12,0 Гц, J₂ = 2,0 Гц, 2H), 3,09 (J = 12,0 Гц, 1H). Т.пл. 83, [α]_D²⁵ = +48 (с 1,0, CHCl₃).

Пример 3. Получение метил-(1S,5S,7R)-3-бензил-6,8-диокса-3-азабицикло[3.2.1]октан-7-экокарбоксилата (соединение формулы (I), где X представляет собой H, R₁ и R₂ представляют собой H, R₃ представляет собой Bn, R₆ представляет собой (R)-COOMe) (соединение 40).

Раствор Bn₃-Me₂S (1 M, 2,5 мл) медленно добавляют при 0°C к раствору в безводном ТГФ (65 мл) соединения формулы (I), где X представляет собой O, R₁ представляет собой H, R₂ представляет собой H, R₃ представляет собой Bn, R₆ представляет собой (R)-COOMe (соединение 1) (2,8 г), полученного, как описано выше в примере 1. Смесь перемешивают в течение 18 ч при комнатной температуре и затем добавляют этанол (3 мл), раствор NaOH (3 M, 2 мл) и H₂O (150 мл). После экстракции диэтиловым эфиром органическую фазу отделяют и упаривают, получая при этом после хроматографии чистое указанное в заголовке соединения (2 г) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,30-7,23 (м, 5H), 5,62 (с, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,60 (с, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,55 (дд, 2H),

2,84 (д, J = 13 Гц, 1H), 2,76 (д, J = 10 Гц, 1H), 2,50 (дд, J₁ = 10 Гц, J₂ = 2 Гц, 1H), 2,30 (д, J = 11 Гц, 1H). $[\alpha]_D^{25} = -60$ (с 1,0, CHCl₃).

Пример 4. Получение метил-(1S,5S,7R)-6,8-диокса-3-азабицикло[3.2.1]октан-7-эзкокарбоксилата (соединение формулы (I), где X представляет собой H, R₁, R₂ и R₃ представляют собой H, R₆ представляет собой (R)-COOMe) (соединение 34).

К суспензии соединения формулы (I), где X, R₁ и R₂ представляют собой H, R₃ представляет собой Bn, R₆ представляет собой (R)-COOMe (соединение 40) (2 г), полученного, как описано выше в примере 3, и 10% Pd/C (1,3 г) в метаноле (40 мл) добавляют формиат аммония (2,4 г). Смеси дают возможность кипеть с обратным холодильником в течение 1 ч, фильтруют на целите и промывают CH₃OH. Раствор упаривают, получая при этом указанное в заголовке соединение (1,3 г) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 5,53 (с, 1H), 4,72 (с, 1 H), 4,49 (с, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,17 (дд, J₁ = 13,6 Гц, J₂ = 1,8 Гц, 1H), 2,83 (м, 2H), 2,68 (д, J = 13,6 Гц, 1H), 2,55 (ушир., 1H). $[\alpha]_D^{25} = -55$ (с 0,7, CHCl₃).

Пример 5. Получение (1S,5S,7R)-6,8-диокса-3-азабицикло[3.2.1]октан-7-эзкокарбоновой кислоты (соединение формулы (I), где X, R₁, R₂ и R₃ представляют собой H, R₆ представляет собой (R)-COOH) (соединение 32).

Соединение формулы (I), где X представляет собой H, R₁, R₂ и R₃ представляют собой H, R₆ представляет собой (R)-COOMe (соединение 34), полученное, как описано в примере 4 (0,5 г), растворяют в растворе HCl (4н., 12 мл). После выдерживания 18 ч при комнатной температуре раствор упаривают, получая при этом указанное в заголовке соединение в виде соли с HCl (0,5 г).

¹H ЯМР (D₂O) δ: 5,95 (с, 1H), 5,06 (с, 1H), 5,04 (с, 1H), 3,58 (м, 2H), 3,34 (м, 2H). $[\alpha]_D^{25} = -38,3$ (с 1,1, H₂O).

Пример 6. Получение метил-(1S,5S,7R)-3-трет-бутоксикарбонил-6,8-диокса-3-азабицикло[3.2.1]октан-7-эзкокарбоксилата (соединение формулы (I), где X, R₁ и R₂ представляют собой H, R₃ представляет собой Boc, R₆ представляет собой (R)-COOMe) (соединение 42).

DIPEA (0,8 г) и (BOC)₂O (1,1 г) добавляют к раствору в безводном CH₂Cl₂ (9 мл) и этаноле (3 мл) соединения формулы (I), в которой X, R₁, R₂ и R₃ представляют собой H, R₆ представляет собой (R)-COOMe (соединение 34) (0,8 г), полученного, как описано в примере 4. Реакционную смесь выдерживают в течение 18 ч при комнатной температуре, растворитель упаривают и остаток обрабатывают раствором NaHCO₃ (5%) и экстрагируют диэтиловым эфиром. После выпаривания растворителя сырой продукт очищают хроматографией, получая при этом указанное в заголовке соединение (0,8 г) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 5,64 и 5,58 (ротамеры) (с, 1H), 4,65 и 4,60 (ротамеры) (с, 1H), 4,51 (с, 1H), 3,72 (с, 3H), 4,00-3,60 (м, 2H), 3,20 (м, 1H), 2,92 (м, 1H), 1,43 (с, 9H).

Пример 7. Получение (1S,5S,7R)-3-трет-бутоксикарбонил-6,8-диокса-7-эзгогидроксиметил-3-азабицикло[3.2.1]октана (соединение формулы (I), где X, R₁ и R₂ представляют собой H, R₃ представляет собой Boc, R₆ представляет собой (R)-CH₂OH) (соединение 62).

К раствору в MeOH (15 мл) (соединение формулы (I), где X, R₁ и R₂ представляют собой H, R₃ представляет собой Boc, R₆ представляет собой (R)-COOMe) (соединение 42) (0,8 г), полученного, как описано в примере 6, при 0°C небольшими порциями добавляют NaBH₄ (0,6 г). После выдерживания смеси 10 мин при комнатной температуре смесь упаривают и сырой продукт очищают хроматографией, получая при этом указанное в заголовке соединение (0,5 г) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 5,50 и 5,44 (ротамеры) (с, 1H), 4,32 и 4,27 (ротамеры) (с, 1H), 4,18 (м, 1H), 3,88-3,67 (м, 2H), 3,56 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 3,21 (м, 1H), 2,96 (м, 1H), 1,92 (б, 1H), 1,43 (с, 9H). $[\alpha]_D^{25} = -30$ (с 1,0, MeOH).

Пример 8. Получение (1S,5S,7R)-3-(9-флуоренилметоксикарбонил)7-эндогидроксиметил-6,8-диокса-3-азабицикло[3.2.1]октана (соединение формулы (I), где X, R₁ и R₂ представляют собой H, R₃ представляет собой Fmoc, R₆ представляет собой (R)-CH₂OH) (соединение 61).

К раствору в ТГФ (R,R)-2,3-О-изопропилиден-D-эритрозы 5 (1,8 г) (получена из D-арибинозы, как описано Thompson D.K., Hubert C.N., Wightman R.H., Tetrahedron, 1993, 49, 3827-3840) при 0°C добавляют 2,2-диэтоксиэтиламин 3a (где W = W представляют собой OEt, R₁, R₂ и R₃ представляют собой H) (1,7 мл), затем в виде небольших порций добавляют NaBH(OAc)₃ (3,1 г). Спустя 18 ч смесь разбавляют насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу упаривают с получением масла, которое хроматографируют, получая при этом продукт 8a (где W и W представляют собой OEt, R₁, R₂ и R₃ представляют собой H) в виде желтоватого масла (1,9 г).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 4,83 (ушир., 2H), 4,59 (т, J = 5,5 Гц, 1H), 4,32 (м, 2H), 3,75-3,45 (м, 6H), 3,05-2,83 (м, 2H), 2,79 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 1,44 (с, 3H), 1,34 (с, 3H), 1,21 (т, J = 7,0 Гц, 6H). $[\alpha]_D^{20} = -8,4$ (с 0,54, CHCl₃).

К раствору 8a (где W и W представляют собой OEt, R₁, R₂ и R₃ представляет собой H) (1,7 г) в ацетоне (40 мл) при 0°C добавляют Fmoc-O-Su (2,1 г) и водный раствор Na₂CO₃ · H₂O (0,75 г в 40 мл). Смесь выдерживают в течение 18 ч при комнатной температуре и экстрагируют CH₂Cl₂, затем растворитель выпаривают и остаток хроматографируют, получая при этом продукт 8a (где W и W представляют собой

OEt, R₁ и R₂ представляет собой H, R₃ представляет собой Fmoc) в виде желтоватого масла (2,2 г).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,73 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 7,56 (м, 2H), 7,34 (м, 4H), 4,63 (м, 2H), 4,47-4,14 (м, 3H), 4,19 (т, J = 4,9 Гц, 1H), 3,74-3,02 (м, 10H), 1,42-1,04 (м, 12H). [α]_D²⁰ = -34 (с 0,38, MeOH).

Соединение 8a (где W и W представляют собой OEt, R₁ и R₂ представляют собой H и R₃ представляет собой Fmoc) (1,9 г), растворенное в трифторуксусной кислоте (8 мл), выдерживают в течение 18 ч при комнатной температуре. После выпаривания TFA сырой продукт, растворенный в MeOH, фильтруют на короткой подушке NaHCO₃, затем растворитель выпаривают и остаток хроматографируют, получая при этом указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (1 г).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,77 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 7,57 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 7,38 (м, 4H), 5,51 (с, 1H), 4,92-2,95 (м, 12H). Т.пл. 41-42°C, [α]_D²⁰ = -32 (с 0,5, CHCl₃).

Пример 9. Получение (1S,5S,7S)-3-(9-флуоренилметоксикарбонил)-6,8-диокса-3-азабицикло[3.2.1]октан-7-эндокарбоновой кислоты (соединение формулы (I), где X, R₁ и R₂ представляют собой H, R₃ представляет собой Fmoc, R₆ представляет собой (S)-COOH) (соединение 39).

К раствору соединения формулы (I), где X, R₁ и R₂ представляют собой H, R₃ представляет собой Fmoc, R₆ представляет собой (R)-CH₂OH (соединение 61) (0,9 г), полученному в соответствии с примером 8, в ацетоне (75 мл) добавляют реагент Джонса при 0°C [получен медленным добавлением H₂SO₄ (2,8 мл) к раствору CrO₃ (1,5 г) в H₂O (20 мл) при 0°C]. Смесь выдерживают в течение 18 ч при комнатной температуре и затем добавляют изопропанол, фильтруют на целите и упаривают. Сырой продукт растворяют в EtOAc (45 мл) и экстрагируют 10% NaHCO₃ в воде. После отделения водную фазу подкисляют до pH 1 при помощи HCl и экстрагируют EtOAc. Упаривание органической фазы дает сырой продукт, который хроматографируют, получая при этом указанное в заголовке соединение (0,7 г) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,75 (м, 2H), 7,53 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 7,38 (м, 4H), 5,56 (с, 1H), 4,74-4,45 (м, 4H), 4,23-3,91 (м, 4H), 3,29-3,11 (м, 2H). Т.пл. 79-82°C, [α]_D²⁰ = -53 (с 0,5, CHCl₃).

Пример 10. Получение (1R,5R,7R)-3-(9-флуоренилметоксикарбонил)-6,8-диокса-3-азабицикло[3.2.1]октан-7-эндокарбоновой кислоты (соединение формулы (I), где X, R₁ и R₂ представляют собой H, R₃ представляет собой Fmoc, R₆ представляет собой (R)-COOH) (соединение 218).

Раствор (1R,5R,7S)-3-(9-флуоренилметоксикарбонил)-7-эндогидроксиметил-6,8-диокса-3-азабицикло[3.2.1]октана (соединение формулы (I), где X, R₁ и R₂ представляют собой H, R₃ представляет собой Fmoc, R₆ представляет собой (S)-CH₂OH) (1,8 г), полученного из (S,S)-эритрозы 5 (получена исходя из L-арабинозы) такой же процедурой, как описано выше в примере 8 для его энантиомера, обрабатывают, как описано выше в примере 9 для его энантиомера, получая при этом 1,4 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Т.пл. 71-81°C, [α]_D²⁰ = +52,9 (с 0,50, CHCl₃).

Пример 11. Получение метил-3-бензил-5-фенил-2-оксо-(1S,5S,7R)-6,8-диокса-3-азабицикло[3.2.1]октан-7-экзокарбоксилата (соединение формулы (I), где X представляет собой O, R₁ представляет собой Ph, R₂ представляют собой H, R₃ представляет собой Bn, R₆ представляет собой (R)-COOMe) (соединение 27).

К раствору соединения 3b (2,4 г) (где X представляет собой O, R₁ представляет собой Ph, R₂ представляет собой H, R₃ представляет собой Bn) (полученного по процедуре, описанной R. Simonoff and W.H. Hartung, J. Am. Pharm. Assoc., 35, 306, 1946) в сухом CH₂Cl₂ (20 мл) добавляют производное (R,R)-винной кислоты 6 (2,49 г, 5,33 ммоль) и DIPEA (5,4 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, растворитель выпаривают, получая при этом масло, которое экстрагируют этилацетатом. Раствор промывают 5% раствором KHSO₄ и 5% NaHCO₃ в воде. После выпаривания растворителя остаток очищают хроматографией, получая при этом 8b (X представляет собой O, R₁ представляет собой Ph, R₂ представляет собой H, R₃ представляет собой Bn) (3,2 г) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР δ: 7,90-7,85 (м, 2H), 7,61-7,22 (м, 8H), 5,39 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 5,11 (д, J = 5,1 Гц, 1H), 4,88-4,10 (м, 4H), 3,80 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,31 (с, 3H).

Раствор 8b (3,2 г) (где X представляет собой O, R₁ представляет собой Ph, R₂ представляет собой H, R₃ представляет собой Bn) в толуоле (80 мл) быстро добавляют к суспензии H₂SO₄/SiO₂ (30 мас./мас.%, 1,4 г) в толуоле при кипячении с обратным холодильником (120 мл). Спустя 15 мин одну треть растворителя выпаривают и горячую оставшуюся смесь фильтруют на короткой подушке NaHCO₃. После выпаривания растворителя остаток очищают хроматографией, получая при этом 2,4 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

¹H ЯМР δ: 7,62-7,59 (м, 2H), 7,41-7,24 (м, 8H), 5,16 (с, 1H), 4,92 (с, 1H), 4,61 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,46 (м, 2H). Т.пл. 113-114°C, [α]_D²⁵ = -64,0 (с 1, CHCl₃).

Пример 12. Получение метил-3-бензил-5-фенил-(1S,5S,7R)-6,8-диокса-3-азабицикло[3.2.1]октан-7-экзокарбоксилата (соединение формулы (I), где X и R₂ представляют собой H, R₁ представляет собой Ph, R₃ представляет собой Bn, R₆ представляет собой (R)-COOMe) (соединение 120).

К раствору в сухом ТГФ (25 мл) (соединение формулы (I), где X представляет собой O, R₁ представляет собой Ph, R₂ представляет собой H, R₃ представляет собой Bn, R₆ представляет собой

(R)-COOMe (соединение 17), полученного, как описано в примере 11 (2,5 ммоль), при 0°C по каплям добавляют $\text{NH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (10 М, 0,5 мл, 4,9 ммоль). Смесь выдерживают в течение 16 ч и затем добавляют EtOH (1 мл), 3 М NaOH (1 мл) и H_2O (20 мл). После экстракции смеси диэтиловым эфиром и выпаривания растворителя остаток очищают хроматографией, получая при этом 1 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества.

^1H ЯМР δ : 7,72-7,58 (м, 2H), 7,52-7,19 (м, 8H), 5,00 (с, 1H), 4,86 (с, 1H), 3,75 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,62 (м, 2H), 3,16 (д, $J = 11,2$, 4H), 2,93 (д, $J = 11,6$, 2H), 2,63 (д, $J = 11,0$, 2H). Т.пл. 97°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 13,0$ (с 1, CHCl_3).

Пример 13. Получение метил-(1S,4S,7R)-3,4-добензил-2-оксо-6,8-диокса-3-азабицикло[3.2.1]октан-7-эктокарбоксилата (соединение формулы (I), где X представляет собой O, R_1 представляет собой H, R_2 представляет собой (S)-Bn, R_3 представляет собой Bn, R_6 представляет собой (R)-COOMe) (соединение 12).

К раствору L-фенилаланинола 3с (где W представляет собой H, W представляет собой OH, R_1 представляет собой H, R_2 представляет собой Bn, R_3 представляет собой H) (5 г) в MeOH (150 мл) добавляют бензальдегид (3,3 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, затем небольшими порциями в течение 2 ч при 0°C добавляют 1,2 г NaBH_4 . Растворитель выпаривают и остаток экстрагируют 50 мл HCl при pH 2. Водный раствор экстрагируют Et_2O , обрабатывают Na_2CO_3 до достижения pH 9 и затем экстрагируют CHCl_3 . Органическую фазу выпаривают, получая при этом N-бензил-(L)-фенилаланинол в виде белого твердого вещества (7 г) 3с (где W представляет собой H, W представляет собой OH, R_1 представляет собой H, R_2 представляет собой Bn, R_3 представляет собой Bn).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 7,34-7,06 (м, 10H), 3,73 (с, 2H), 3,31 (дд, $J = 6,2$, 12,5 Гц, 1H), 3,00-2,81 (м, 1H), 2,80-2,66 (м, 2H), 2,62 (дд, $J = 6,2$, 12,5 Гц, 1H).

К раствору N-бензил-(L)-фенилаланинола 3с (2,8 г) в 23 мл CHCl_3 при 0°C добавляют DIPEA (4 мл), HOBT (2,1 мл) и раствор метилового эфира (2R,3R)-2,3-О-изопропилиденвинной кислоты (6) (2,4 г) в 23 мл CHCl_3 . Затем добавляют 1,7 г DIPIC. После выдерживания 72 ч при комнатной температуре растворитель выпаривают и сырой остаток очищают хроматографией, получая при этом желтоватое твердое вещество (2,4 г) 9с (где W представляет собой H, W представляет собой OH, R_1 представляет собой H, R_2 представляет собой Bn, R_3 представляет собой Bn).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: (смесь ротамеров 2:1), основные δ 7,40-7,05 (м, 10H), 5,28 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,81 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,75 (д, $J = 16,4$ Гц, 1H), 4,0 (д, $J = 16,4$ Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,70 (м, 1H), 3,60 (м, 1H), 3,46 (м, 1H), 3,04 (м, 1H), 1,52 (с, 3H), 1,49 (с, 3H). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -72$ (с 0,5, CHCl_3).

Соединение 9с (где W представляет собой H, W представляет собой OH, R_1 представляет собой H, R_2 представляет собой Bn, R_3 представляет собой Bn) окисляют в соединение 10 (где W представляет собой O, W представляет собой O, R_1 представляет собой H, R_2 представляет собой Bn, R_3 представляет собой Bn) по способу окисления Сверна. 4,5 г спирта (9с) в 20 мл CH_2Cl_2 окисляют, как обычно, обработкой оксалилхлоридом, ДМСО и DIPEA. После обычной обработки соединение (10) (5 г) получают в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 9,44 (с, 1H), 7,40-7,00 (м, 10H), 5,33 (д, $J = 6,2$ Гц, 1H), 4,92 (д, $J = 6,2$ Гц, 1H), 4,89 (д, $J = 18,7$ Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,53 (дд, $J = 9,8$, 4,3 Гц, 1H), 3,44 (д, $J = 18,7$ Гц, 1H), 3,41 (дд, $J = 13,9$, 4,3 Гц, 1H), 3,12 (дд, $J = 13,9$, 9,8 Гц, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,45 (с, 3H).

Продукт добавляют в толуоле (15 мл) к суспензии 2,5 г SiO_2 и H_2SO_4 в 30 мл кипящего с обратным холодильником толуола в течение 30 мин. Через 15 мин одну треть растворителя отгоняют и горячую оставшуюся смесь фильтруют на короткой подушке NaHCO_3 . После выпаривания растворителя остаток очищают хроматографией, получая при этом 3,2 г указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 7,40-7,15 (м, 8H), 7,03 (м, 2H), 5,51 (с, 1H), 5,33 (д, $J = 15,0$ Гц, 1H), 4,97 (с, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,03 (д, $J = 15,0$ Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,32 (дд, $J = 10,7$, 3,7 Гц, 3H), 3,15 (дд, $J = 13,5$, 3,7 Гц, 1H), 2,75 (дд, $J = 13,5$, 10,7 Гц, 1H).

Пример 14. Получение (1S,4S,7R)-3,4-добензил-6,8-диокса-7-экзогидроксиметил-3-азабицикло[3.2.1]октана (соединение формулы (I), где X и R_1 представляют собой H, R_2 представляет собой (S)-Bn, R_3 представляет собой Bn, R_6 представляет собой (R)- CH_2OH) (соединение 184).

К раствору в 100 мл безводного ТГФ соединения формулы (I), где X представляет собой O, R_1 представляет собой H, R_2 представляет собой (S)-Bn, R_3 представляет собой Bn, R_6 представляет собой (R)-COOMe) (соединение 12) (4 г), полученного, как описано в примере 13, добавляют раствор $\text{NH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (3 мл, 10 М) в ТГФ. После выдерживания 38 ч при комнатной температуре реакционную смесь обрабатывают сухим EtOH (6 мл) и 10% NaOH (6 мл), затем разбавляют 50 л воды и экстрагируют Et_2O . После выпаривания растворителя остаток очищают хроматографией, получая при этом 1,7 г указанного в заголовке соединения в виде желтоватого твердого вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ , м.д.: 7,40-7,00 (м, 10H), 5,11 (с, 1H), 4,39 (т, $J = 5,1$ Гц, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,81 (д, $J = 13,6$ Гц, 1H), 3,63 (д, $J = 13,6$ Гц, 1H), 3,52 (м, 2H), 3,00 (м, 1H), 3,00-2,80 (м, 2H), 2,94 (д, $J = 11,6$ Гц, 1H), 2,45 (дд, $J = 11,6$, 1,8 Гц, 1H). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -59$ (с 0,2, CHCl_3).

Биологическая активность

Биологическую активность 3-азабицикло[3.2.1]октанов формулы (I) оценивали различными анализами: индукцией выживания PC12-клеток в безсывороточных условиях, индукцией пролиферативной активности в клеточной линии PC3 простатической карциномы, индукцией полипептидного синтеза VGF, вытеснением связывания к ^{125}I -NGF специфическому поверхностному рецептору и индукцией аутофосфорилирования Trk-A. Во всех этих анализах в качестве внутреннего стандарта использовали рекомбинантный (hr)NGF человека.

Влияние соединений на выживание PC12-клеток в безсывороточных условиях

Биологическую активность 3-азабицикло[3.2.1]октанов формулы (I) испытывали на способность индуцировать выживание клеток PC12 в безсывороточной среде с использованием hrNGF в качестве внутреннего стандарта.

Клетки PC12 отделяли от колб с тканью при помощи PBS-EDTA (физиологического раствора, в который добавлена этилендиаминотетрауксусная кислота) и промывали один раз PBS для удаления остаточных количеств сыворотки. Клетки затем разводили в среде RPMI-1640 без фенолового красного, дополненной пенициллином и стрептомицином, и культивировали в 96-луночных планшетах при конечной концентрации 5×10^3 /лунку. Стандартную кривую получали добавлением в трех повторностях при конечной концентрации 1, 10, 100 мкМ. Клетки затем культивировали в течение 60 ч при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO₂. Затем к каждой лунке планшетов добавляли 10 мкл бромида (3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия (МТТ, 0,5 мг/мл в изопропанол), планшеты защищали от света и выдерживали при 37°C в течение 4 ч. В конце инкубации к каждой лунке добавляли 100 мкл 50% диметилформамида (в 20% SDS, pH 7,4). Колориметрическую реакцию детектировали 96-луночным (планшет)-ридером регистрацией поглощения при 570 нм. Результаты выражали как выживание, индуцированное соединениями/самопроизвольное выживание 100.

На фиг. 1 показаны результаты, полученные с 10 мкМ наиболее репрезентативных соединений и с 1 нМ hrNGF.

Влияние соединений на пролиферативную активность клеточной линии PC3

Способность 3-азабицикло[3.2.1]октанов формулы (I), указанных в табл. 1-4, индуцировать пролиферацию клеточной линии PC3 в безсывороточных условиях испытывали с использованием hrNGF в качестве внутреннего стандарта.

Клетки PC3 культивировали в трех повторностях в 24-луночных планшетах при конечной концентрации 10^4 клеток/мл (конечный объем 500 мкл) в среде RPMI 1640 в присутствии или в отсутствие 1, 10, 100 мкМ соединений или различных концентраций (между 1-25 нг/мл) hrNGF в качестве внутреннего стандарта. Клетки инкубировали в течение 60 ч в увлажненной атмосфере с 5% CO₂. В конце инкубации к каждой лунке добавляли 0,5 мкКи ^3H -тимидина и клетки выдерживали в течение 8 ч. Клетки затем промывали 6 раз PBS, лизировали 0,1% тритоном X100 в 0,1 М фосфатном буфере и радиоактивность регистрировали в счетчике β -сцинтилляции. Результаты выражали как отношение между включением (среднее значение SD) ^3H -тимидина стимулированных культур и включением ^3H -тимидина нестимулированных культур. На фиг. 2 показаны результаты, полученные с 10 мкМ выбранных соединений или с 1 нМ hrNGF в качестве внутреннего стандарта.

Индукция VGF клетками PC12

3-Азабицикло[3.2.1]октаны формулы (I) с замещениями, указанными в табл. 1-4, испытывали также на способность индуцировать продуцирование VGF клетками PC12. 5×10^6 клеток PC12 культивировали в присутствии или в отсутствие 1, 10, 100 мкМ указанных выше соединений или 4 нМ hrNGF в качестве внутреннего стандарта в течение 24 ч в увлажненной атмосфере с 5% CO₂. Клетки лизировали в 25% NP-40 в PBS, дополненном 1 мМ PMSF (метилфенил) и 1 мМ лейпептином, и концентрацию белка измеряли в каждом образце анализом Бредфорда. Равные количества белков (30 мкг) загружали в 8% систему SDS-полиакриламидный гель, подвергали электрофорезу, блоттингу на нитроцеллюлозной мембране и окрашивали моноклональными антителами против VGF и затем конъюгированным с пероксидазой антимышинным IgG. Реакцию визуализировали усовершенствованным хемилюминесцентным реагентом (ECL, Amersham) по инструкции производителя.

На фиг. 3 показаны результаты, полученные с 10 мкМ выбранными соединениями (№ 91, 9, 323, 270) или с 10 нМ hrNGF. VGF индуцируется выбранными соединениями, так же как hrNGF.

Вытеснение связывания ^{125}I -NGF с клетками PC12

Способность выбранных соединений вытеснить связывание NGF со специфическим поверхностным рецептором оценивали посредством классических способов связывания йодированного лиганда.

Клетки PC12 отделяли от колб с тканью при помощи PBS-EDTA, промывали средой HKR (10 мМ Hepes, 125 мМ NaCl, 4,8 мМ KCl, 1,3 мМ CaCl₂, 1,2 мМ MgSO₄, 1,2 мМ KH₂PO₄, 1 г/л глюкозы, 1 г/л BSA) и инкубировали в трех поверхностях в среде HKR с 0,1 нМ ^{125}I -NGF в присутствии или в отсутствие изменяемых концентраций соединений, которые должны быть анализированы, или hrNGF в качестве внутреннего стандарта. Кривую вытеснения получали анализом образовавшейся радиоактивности, свя-

занной с клетками, в присутствии соединений или hrNGF адекватным программным обеспечением (графит 4).

На фиг. 4 показана кривая вытеснения, полученная с соединением № 9, используемого в качестве конкурента. Анализ данных обнаруживал Kd 165 нМ 0,05. На фиг. 4б показана кривая вытеснения, полученная с использованием hrNGF в качестве конкурента. Анализ данных обнаруживал Kd 114 пМ-0,01, как уже указывалось.

Аутофосфорилирование Trk-A

Для оценки способности 3-азабицикло[3.2.1]октанов формулы (I), указанных в табл. 1-4, индуцировать аутофосфорилирование Trk-A клетки PC12 культивировали в среде, дополненной 5% FBS, в течение 48 ч, промывали и уравнивали безсывороточной средой в течение 2 ч. $2,5 \times 10^6$ клеток затем стимулировали 10 мкМ выбранными соединениями в течение 30 мин или с 10 нМ hrNGF в качестве положительного контроля. Клетки затем лизировали 0,5% тритона X100 в PBS, дополненном ингибиторами протеазы (PMSF, аprotинином, пепстанином, лейпептином) и ингибиторами фосфатазы. Концентрацию белков в каждом образце оценивали анализом Бредфорда и равные количества (50 мкг) белков загружали на систему SDS-полиакриламидный гель, подвергали электрофорезу и блоттингу на нитроцеллюлозной мембране. Мембраны окрашивали кроличьими антителами против (Tyr 490 и Tyr 674/675)-фосфорилированной Trk-A (Cell Signaling Technology), используемыми при конечном разведении 1:1000. После промывания мембраны окрашивали HRP-конъюгированным антикроличьим IgG и реакцию визуализировали с применением реагентов ECL по инструкциям производителя.

На фиг. 5 показаны результаты, полученные с соединениями 272, 325, 9, 91 и с hrNGF, используемым в качестве внутреннего стандарта. Выбранные соединения способны индуцировать аутофосфорилирование Trk-A, таким образом стимулируя трансдукцию биологических сигналов.

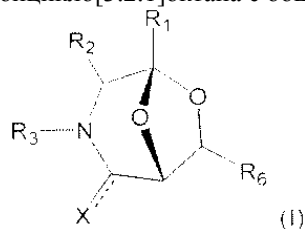
Синергическая активность

Синергическую активность многих комбинаций 3-азабицикло[3.2.1]октанов формулы (I), указанных в табл. 1-4, оценивали в анализе выживания PC12 в безсывороточных условиях.

Клетки PC12 засеивали в 96-луночных планшетах при концентрации 5×10^3 /лунку и культивировали в трех повторностях в присутствии или в отсутствие 5 мкМ выбранных соединений или многих комбинацией тех же соединений при конечной концентрации 10 мкМ. 0,5 нМ hrNGF использовали в качестве внутреннего стандарта. После выдерживания 60 ч при 37°C во влажной атмосфере с 5% CO₂ к каждой лунке планшетов добавляли 10 мкл бромида 3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия (МТТ, 0,5 мг/мл в изопропанол), планшеты защищали от света и выдерживали при 37°C в течение 4 ч. В конце инкубации к каждой лунке добавляют 100 мкл 50% диметилформамида (в 20% SDS, pH 7,4). Колориметрическую реакцию детектировали 96-луночным (планшетом)-ридером регистрацией поглощения у 570 нм. Результаты выражали как выживание, индуцированное соединениями/самопроизвольное выживание · 100. На фиг. 6 показано, что выбранные комбинации 2 соединений (91 и 325) индуцируют более высокую активность выживания, чем сумма активностей, индуцированных одним соединением.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента по меньшей мере одно или несколько производных 3-азабицикло[3.2.1]октана с общей формулой (I)



где R₁ представляет собой H,

R₂ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₈-алкила, C₂₋₈-алкенила, C₂₋₈-алкинила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, циклооктила, норборнанила, канфанила, адамантанила, фенила, бифенила и нафтила, фенила-, бифенила-, нафтила-C₁₋₈-алкила, пиридина-, имидазола-, пиррола-, индола-, триазолов-, пирролидина-, пиперидина-C₁₋₈-алкила, аминок₁₋₈-алкила, аминокфенила, -бифенила, -нафтила, C₁₋₈-алкилоксифенила, -бифенила, -нафтила, гидроксифенила, -бифенила, -нафтила, гидроксик₁₋₈-алкила, карбоксик₁₋₈-алкила, метилоксикарбонилк₁₋₈-алкила, карбоксифенила, -бифенила, -нафтила I, карбоксилоксифенила, -бифенила, -нафтила, алкилсарбамонилфенила, -бифенила, -нафтила I, и боковых цепей аминокислот, или

R₁ и R₂, взятые вместе, являются C₁₋₄-алкилом, C₂₋₄-алкенилом, циклопропилем циклобутилом, циклопентилом, циклогексилем, циклогептилом, циклооктилом, норборнанилом, канфанилом, адамантанилом или бензоконденсированным циклопропилем, циклобутилом, циклопентилом, циклогексилем, циклогептилом, циклооктилом, норборнанилом, санфанилом, адамантанилом циклоалкилом, образующим 3-, 4-, 5- или 6-членные мостики,

R_3 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-8} -алкила, C_{2-8} -алкенила, C_{2-8} -алкинила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, циклооктила, норборнанила, канфанила, адамантанила, фенила, бифенила и нафтила, фенила-, бифенила-, нафтила- C_{1-8} -алкила, пиридина-, имидазола-, пиррола-, индола-, триазолов-, пирролидина-, пиперидина- C_{1-8} -алкила, $RR'N$ - C_{1-8} -алкила, $RR'N$ -фенила, -бифенила, -нафтила, RO - C_{1-8} -алкила, $RO(O)C$ - C_{1-8} -алкила, $R(O)C$ - C_{1-8} -алкила, $RC(O)N(R)C_{1-8}$ -алкила, RO -фенила, -бифенила, -нафтила, $RO(O)C$ -фенила, -бифенила, -нафтила, $R(O)C$ -фенила, -бифенила, -нафтила, $RC(O)O$ -фенила, -бифенила, -нафтила, $RC(O)N(R)$ фенила, -бифенила, -нафтила, $-CH$ (аминокислотная боковая цепь) CO_2R , $-CH$ (аминокислотная боковая цепь) $C(O)NR$, $-CH(CO_2R)$ -аминокислотная боковая цепь, $CH(CONRR')$ -аминокислотная боковая цепь, Fmoc, Boc и Cbz,



R_6 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-8} -алкила, C_{2-8} -алкенила, C_{2-8} -алкинила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, циклооктила, норборнанила, канфанила, адамантанила, фенила, бифенила, нафтила, фенила-, бифенила-, -нафтила C_{1-8} -алкила, пиридина, имидазола, пиррола, индола, триазолов, пирролидина, пиперидина, пиридина-, имидазола-, пиррола-, индола-, триазолов-, пирролидина-, пиперидина- C_{1-8} -алкила; $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)NRR'$, CH_2OR , CH_2NRR' , $-C(O)NH-CH$ (аминокислотная боковая цепь) $C(O)OR$, CH_2NR -Fmoc, CH_2NR -Boc и CH_2NR -Cbz,

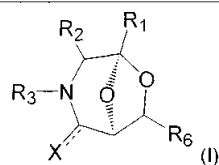
X представляет собой O,

и где группы алкила, алкенила, алкинила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, циклооктила, норборнанила, канфанила, адамантанила, фенила, бифенила и нафтила и гетероциклические группы, указанные выше, могут быть замещены одним или несколькими остатками, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, amino, гидрокси, карбоксила, карбонила и C_{1-6} -алкила, где указанная фармацевтическая композиция предназначена для использования при лечении заболеваний, связанных с дефектом функции нейротрофинов.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где производные 3-азабицикло[3.2.1]октана формулы (I) выбраны из соединений, имеющих следующие формулы:

Compound	X	R_1	R_2	R_3	R_6
1	O	H	H	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
2	O	H	H	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me

3	O	H	H	PhCH ₂	(R)-CON 
4	O	H	H	PhCH ₂	(R)-CON 
5	O	H	(S) -Me	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
6	O	H	(S) -Me	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
7	O	H	(R) -Me	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
8	O	H	(R) -Me	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
9	O	H	(R) -CH ₂ Ph	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
10	O	H	(R) -CH ₂ Ph	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
11	O	H	(S) -CH ₂ Ph	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
12	O	H	(S) -CH ₂ Ph	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
13	O	H	(S)-CH ₂ OBn	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
14	O	H	(S)-CH ₂ OBn	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
15	O	H	(R)-CH ₂ OBn	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
16	O	H	(R)-CH ₂ OBn	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
17	O	H	(S)-CH ₂ OH	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
18	O	H	(S)-CH ₂ OH	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
19	O	H	(R)-CH ₂ OH	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
20	O	H	(R)-CH ₂ OH	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
21	O	H	=CH ₂	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
22	O	H	=CH ₂	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
23	O	H	(R)-CH ₂ OH	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me



Compound	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₆
190	O	H	H	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
191	O	H	H	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me

192	O	H	(S) -Me	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
193	O	H	(S) -Me	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
194	O	H	(R) -Me	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
195	O	H	(R) -Me	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
196	O	H	(S) -PhCH ₂	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
197	O	H	(S) -PhCH ₂	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
198	O	H	(R) -PhCH ₂	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
199	O	H	(R) -PhCH ₂	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
200	O	H	(S) -CH ₂ CH(Me) ₂	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
201	O	H	(S) -CH ₂ CH(Me) ₂	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
202	O	H	(R) -CH ₂ CH(Me) ₂	PhCH ₂	(R) -CO ₂ Me
203	O	H	(R) -CH ₂ CH(Me) ₂	PhCH ₂	(S) -CO ₂ Me
204	O	H	H	PhCH ₂	(R) -CONHMe
205	O	H	H	PhCH ₂	(S) -CONHMe
206	O	H	(S) -Me	PhCH ₂	(R) -CONHMe
207	O	H	(S) -Me	PhCH ₂	(S) -CONHMe
208	O	H	(R) -Me	PhCH ₂	(R) -CONHMe
209	O	H	(R) -Me	PhCH ₂	(S) -CONHMe
210	O	H	(S) -PhCH ₂	PhCH ₂	(R) -CONHMe
211	O	H	(S) -PhCH ₂	PhCH ₂	(S) -CONHMe
212	O	H	(R) -PhCH ₂	PhCH ₂	(R) -CONHMe
213	O	H	(R) -PhCH ₂	PhCH ₂	(S) -CONHMe
214	O	H	(S) -CH ₂ CH(Me) ₂	PhCH ₂	(R) -CONHMe
215	O	H	(S) -CH ₂ CH(Me) ₂	PhCH ₂	(S) -CONHMe
216	O	H	(R) -CH ₂ CH(Me) ₂	PhCH ₂	(R) -CONHMe
217	O	H	(R) -CH ₂ CH(Me) ₂	PhCH ₂	(S) -CONHMe

3. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемые эксципиенты и/или разбавители.

4. Применение одного или нескольких производных 3-азабицикло[3.2.1]октана с общей формулой (I) по п.1 для получения фармацевтических композиций для лечения:

i) нейродегенеративных, воспалительных, токсических, травматических или васкулярных нарушений центральной, периферической или вегетативной нервной системы, нервных поражений, вторичных к гипоксии, ишемии, ожогам, химиотерапии, токсическим соединениям различного происхождения (в том числе алкоголя), инфекциям, травме (включая хирургическую травму), происходящей от аксотомии мотонейронов, сенсорной, двигательной или сенсорно-двигательной невропатий или автономных дисфункций, вторичных к разнообразным патологиям, генетических заболеваний, нервных патологий различного происхождения, корнеальных заболеваний различного происхождения, патологий вследствие пониженной подвижности желудочно-кишечного тракта или вследствие атонии мочевого пузыря, эндокринных неопластических патологий, клинических состояний, при которых благоприятной является стимуляция процессов обучения, и всех патологических состояний, возникающих вследствие апоптических процессов нервных клеток;

ii) заболеваний приобретенного иммунодефицита вследствие пониженной или отсутствующей биологической доступности NGF;

iii) состояний, при которых может быть благоприятной стимуляция неоангиогенеза;

iv) глазных патологий.

5. Применение одного или нескольких производных 3-азабицикло[3.2.1]октана с общей формулой (I) по п.4, где указанные нейродегенеративные, воспалительные, токсические, травматические или васкулярные нарушения центральной, периферической или вегетативной нервной системы выбраны из болезни Альцгеймера (AD), бокового амиотрофического склероза (ALS), болезни Хантингтона, рассеянного склероза, эпилепсии, синдрома Дауна, глухоты, связанной с поражением слухового нерва, и болезни Меньера.

6. Применение одного или нескольких производных 3-азабицикло[3.2.1]октана с общей формулой (I) по п.4, где указанные нервные повреждения, вторичные к инфекциям, выбраны из полиовируса и вируса ВИЧ.

7. Применение одного или нескольких производных 3-азабицикло[3.2.1]октана с общей формулой (I) по п.4, где указанные генетические нарушения выбраны из болезни Шарко-Мари-Тута, болезни Refsum, абеталипопротеинемии, болезни Танжье, болезни Краббе, метахроматической лейкоцистозии, бо-

лезни Фабри, болезни Дежерина-Сотта.

8. Применение одного или нескольких производных 3-азабицикло[3.2.1]октана с общей формулой (I) по п.4, где указанные нервные патологии разнообразного происхождения выбраны из диффузной атрофии коры головного мозга, деменции, ассоциированной с болезнью телец Леви, болезни Пика, мезолимбикокортикальной деменции, нейронного восковидного липофусциноза, таламической дегенерации, кортикостриоспинальной дегенерации, кортикобазальной ганглиозной дегенерации, церебромозжечковой дегенерации, семейной деменции со спастическим парапарезом, заболевания полиглюкозановых телец, синдрома Шая-Дрейджера, оливопонтномозжечковой атрофии, прогрессирующего супрануклеарного паралича, мышцы деформирующей дистонии, болезни Галлерворден-Шпатца, синдрома Мейгса, семейного тремора, синдрома Жилль де ла Туретта, синдрома хорья-акантоцитоза, атаксии Фридрайха, кортикомозжечковой семейной атрофии Холмса, болезни Герстманн-Страусслер-Шнейкера, прогрессирующей спинальной мышечной атрофии, спастической нижней параплегии, перонеальной мышечной атрофии, гипертрофической интерстициальной полиневропатии и полиневритической атаксической наследственной патологии.

9. Применение одного или нескольких производных 3-азабицикло[3.2.1]октана с общей формулой (I) по п.4, где указанные глазные патологии выбраны из невропатии глазных нервов, ретинальной дегенерации, офтальмоплегии и глаукомы, а указанные корнеальные заболевания различного происхождения выбраны из нейротрофических язв, посттравматических и послеинфекционных корнеальных заболеваний.

10. Применение одного или нескольких производных 3-азабицикло[3.2.1]октана с общей формулой (I) по п.5, где указанные патологии вследствие пониженной подвижности желудочно-кишечного тракта или вследствие атонии мочевого пузыря выбраны из интерстициального цистита или диабетического цистита.

11. Применение одного или нескольких производных 3-азабицикло[3.2.1]октана с общей формулой (I) по п.4, где указанные состояния, при которых может быть благоприятной стимуляция неоангиогенеза, выбраны из инфаркта миокарда, удара, церебральных аневризм, гастродуоденальных язв, заживления раны и периферических васкулопатий.

12. Применение одного или нескольких производных 3-азабицикло[3.2.1]октана с общей формулой (I) по п.5, где указанное приобретенное иммунодефицитное заболевание является иммунодефицитом старения.

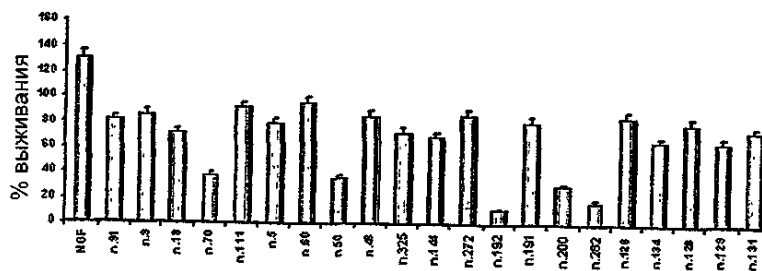
13. Применение одного или нескольких производных 3-азабицикло[3.2.1]октана с общей формулой (I) по пп.1-3 в качестве реагентов для стимуляции роста *in vivo*, и/или *in vitro*, и/или *ex vivo* выживания нервных клеток.

14. Применение одного или нескольких производных 3-азабицикло[3.2.1]октана с общей формулой (I) по п.13, где указанные нервные клетки выбраны из группы, состоящей из допаминергических, холинергических, сенсорных нервных клеток, стриарных клеток, кортикальных клеток, клеток полосатого тела, гиппокампа, мозжечка, обонятельной луковицы, периводопроводных клеток, клеток ядер шва, *locus coeruleus* (голубое пятно), ганглий дорсальных корешков, нервных клеток симпатической нервной системы, низших двигательных нейронов, нервных клеток ствола и клеток, происходящих из нервных блещек.

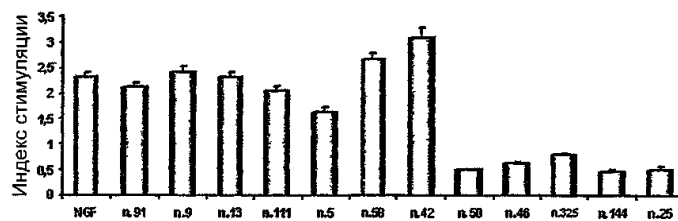
15. Применение одного или нескольких производных 3-азабицикло[3.2.1]октана с общей формулой (I) по пп.1-3 для получения сред для культивирования и хранения, пригодных для консервирования эксплантированных роговиц, предназначенных для трансплантации.

16. Применение одного или нескольких производных 3-азабицикло[3.2.1]октана с общей формулой (I) по пп.1-2, меченых реагентами и возможно обработанных процедурами, пригодными для целей получения в медицине изображений, для анализа изображения ткани или органов, содержащих рецепторы нейротрофинов.

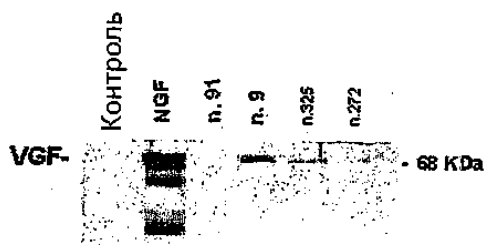
17. Применение одного или нескольких производных 3-азабицикло[3.2.1]октана с общей формулой (I) по п.16 для мониторинга использования и эффективности лекарственных средств или для установления диагноза заболеваний млекопитающих, в которых принимают участие рецепторы нейротрофинов.



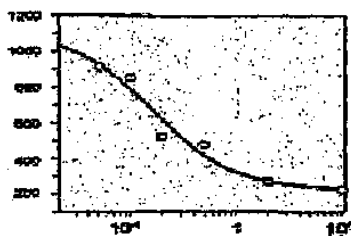
Фиг. 1



Фиг. 2

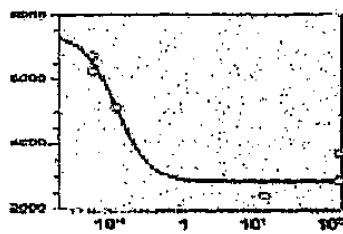


Фиг. 3



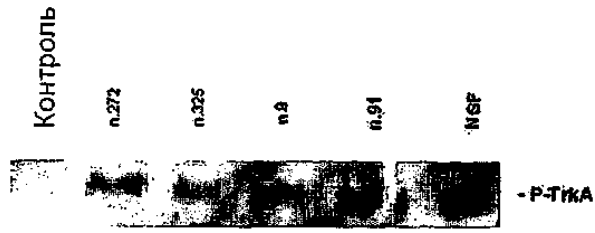
n. 9 (μM)

Фиг. 4a

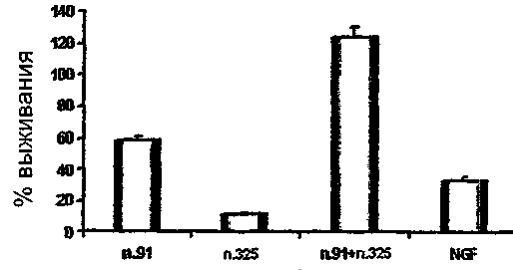


NGF (нМ)

Фиг. 4b



Фиг. 5



Фиг. 6

